

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, **jačina** veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama **članicama**

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarod no nezaštićen o ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinj e	Put primjene
Bugarska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантіола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Bugarska	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Hrvatska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Češka	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Danska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Estonija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarod no nezaštićen o ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinj e	Put primjene
Francuska	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Mađarska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Irska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Latvija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Litva	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Rumunjska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljjanje lijeka u promet	Naziv	Međunarod no nezaštićen o ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinj e	Put primjene
Slovenija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Španjolska	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Španjolska	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Španjolska	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Španjolska	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano
Švedska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Goveda, ovce	Ovce: supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarod no nezaštićen o ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinj e	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	Klozantel	50 mg/ml	otopina za injekciju	Ovce	Ovce: supkutano

Prilog II.

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

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju 50 mg klozantela po ml (kao jednu djelatnu tvar) dostupnih kao otopine za injekciju za supkutanu primjenu u ovaca (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Klozantel je salicilanilidni anthelmintik, sintetski antiparazitski agens djelotvoran protiv jetrenih parazita, hematofagnih nematoda i stadija ličinaka nekih člankonožaca u ovaca i goveda. Preporučene doze jesu 2,5 mg ili 5 mg klozantela po kg tjelesne težine za goveda i ovce, ovisno o vrstama parazita i/ili životnom stadiju parazita u vrijeme liječenja.

Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. generički zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u skladu s decentraliziranim postupkom za veterinarsko-medicinski proizvod Santiola koji sadržava 50 mg klozantela po ml, pri čemu je Irska bila referentna država članica (IE/V/0377/001/DC). Referentni lijek je otopina za injekciju Flukiver 50 mg/ml, odobren u raznim državama članicama od 1989.

Druga (nacionalno odobrena) verzija otopine za injekciju Flukiver odobrena je u Francuskoj od 1981.; odobrenje za stavljanje u promet ovog lijeka izmijenjeno je 2016., a razdoblje karencije za ovce (meso i iznutrice) povećano je sa 77 dana na 107 dana zbog podataka dobivenih tijekom postupka izmjene.

Predloženo razdoblje karencije ovčjeg mesa za generički lijek Santiola iznosilo je 77 dana, u skladu s irskim referentnim lijekom (iako je ciljna vrsta „ovca” uklonjena iz referentnog lijeka tijekom postupka podnošenja zahtjeva za lijek Santiola), ali ne u skladu s podacima koje je dostavila Francuska tijekom postupka.

Uočeno je da diljem EU-a postoje različita odobrena razdoblja karencije za ovce (meso i iznutrice) za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju 50 mg klozantela po ml (kao jednu djelatnu tvar) dostupne kao otopine za injekciju za supkutanu primjenu u ovaca, tj. od 28 do 107 dana. Ujedinjena Kraljevina stoga je smatrala da je potrebno uputiti predmet CVMP-u u interesu zaštite sigurnosti potrošača u Uniji te je zatražila od Odbora da preispita sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporuči razdoblje karencije za ovce (meso i iznutrice).

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kvalitativni i kvantitativni sastav

Zaprimljene su informacije o sastavu predmetnih lijekova (n = 5). Dvije formulacije lijeka vrlo su slične jer je riječ o otopinama sa sličnim pomoćnim tvarima i sličnim udjelom vode te propilenglikolom kao nosačem. Jedan od tih lijekova („Flukiver 5 %”) primijenjen je u glavnom ispitivanju o reziduima, odnosno 1. ispitivanju. Međutim, postoje znatne razlike između te formulacije i drugih formulacija lijeka obuhvaćenih ovim arbitražnim postupkom. Lijek primijenjen u 2. ispitivanju, „Endoex Solucion Injectable”, sadržava razinu propilenglikola koja nije usporediva s lijekom primijenjenim u 1. ispitivanju. Drugi lijek sadržava propilenglikol kao nosač i ne sadržava vodu za injekcije. Posljednji lijek formuliran je s velikim postotkom glicerol formala. Razlike u formulaciji mogu utjecati na način apsorpcije djelatne tvari iz mjesta primjene injekcije te stoga i na ukupni obrazac izlučivanja rezidua. Nije bilo podataka o izlučivanju rezidua za posljednja dva navedena lijeka.

Dostavljeni su podatci o fizikalno-kemijskim svojstvima različitih otapala primijenjenih u tim formulacijama lijekova, osobito u pogledu njihovih relativnih viskoznosti, te o tome kako bi to utjecalo

na apsorpciju iz mjesta primjene injekcije. Viskoznost propilenglikola veća je od viskoznosti glicerol formala, a ona je veća od viskoznosti vode. Dokazano je da lijekovi veće viskoznosti u pravilu imaju manju brzinu apsorpcije iz mjesta primjene injekcije. Smatralo se da bi prisutnost glicerol formala u jednom lijeku imala manji učinak od propilenglikola na ukupnu viskoznost lijeka u usporedbi s viskoznošću vode. Uzimajući u obzir relativne udjele tih pomoćnih tvari, nije bilo razloga očekivati da će viskoznost lijeka koji sadržava glicerol formal biti veća od viskoznosti nekih drugih lijekova obuhvaćenih ovim arbitražnim postupkom.

Ujedno je dokazano da veći volumen injekcije u pravilu podrazumijeva manju brzinu apsorpcije iz mjesta primjene injekcije.

Farmakokinetika

Dostavljeni su podatci dobiveni na temelju farmakokinetike kloxantela, a pokazuju da razlike u formulaciji, a time i potencijalne razlike u brzini apsorpcije iz mjesta primjene injekcije, ne bi utjecale na ukupnu eliminaciju iz jestivih tkiva, osim na samom mjestu primjene injekcije.

Kad se primjenjuje parenteralno, kloxantel se relativno brzo apsorbira u sistemsku cirkulaciju ($T_{\max} = 8 - 24$ h) i ima visok postotak vezanja za albumin u plazmi. Sporo se oslobađa iz plazme i vrlo se sporo metabolizira te se stoga dugo zadržava u cirkulaciji; vrijeme polueliminacije iz plazme u ovaca iznosi 22,7 dana. Većina (90 %) doze kloxantela izlučuje se u nepromijenjenom stanju u žuči/fecesu nakon intramuskularne primjene, od čega samo 10 % unutar 48 sati, nakon čega se brzina dalje smanjuje tako da se svaki dan eliminira 1 % – 2 % doze.

Stoga se smatra da će brzina apsorpcije iz mjesta primjene injekcije, mjerena u satima/danima, imati zanemariv utjecaj na brzinu eliminacije iz jestivih tkiva, koja se mjeri u tjednima.

Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama ovaca

Podatke o izlučivanju rezidua dostavila su dva predmetna nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

1. ispitivanje

Dostavljeno je ispitivanje izlučivanja rezidua u ovaca usklađeno sa zahtjevima DLP-a, provedeno na veterinarsko-medicinskom proizvodu „Flukiver 5 %”, koji sadržava 50 mg kloxantela po ml. Lijek je primijenjen na ovcama supkutanom injekcijom jedne preporučene doze od 5 mg kloxantela po kg tjelesne težine. Ispitivanje je provedeno 2016. na 20 liječenih životinja (pet skupina od četiri životinje obaju spolova) i kontrolnoj skupini koja se sastojala od dvije neliječene životinje.

Sva jestiva tkiva, uključujući mjesta primjene injekcije, uzorkovana su 19., 40., 61., 89. i 103. dana nakon liječenja te su analizirana s pomoću metode analize SPE-LC-MS/MS, koja je potvrđena u skladu s trenutačnim zahtjevima.

Koncentracije rezidua kloxantela bile su ispod najvećih dopuštenih količina rezidua (MRL) 19 dana nakon primjene u bubreg, 40 dana nakon primjene u mišić i masno tkivo te 89 dana nakon primjene u jetru. Rezidui na mjestu primjene injekcije bili su ispod najvećih dopuštenih količina rezidua za mišić 61 dan nakon primjene.

Podacima o izlučivanju rezidua za markersko tkivo, odnosno jetru, ne omogućuje se statističko određivanje razdoblja karenije (nije ispunjena pretpostavka normalne razdiobe pogrešaka). Stoga je s pomoću „alternativne” metode utvrđeno karenjsko razdoblje od 107 dana, u skladu s uputama CVMP-a za smjernice o pristupu za usklađivanje razdoblja karenije (EMA/CVMP/036/95)¹.

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

2. ispitivanje

Dostavljeno je ispitivanje izlučivanja rezidua u ovaca usklađeno sa zahtjevima DLP-a, provedeno na veterinarsko-medicinskom proizvodu „Endoex Solucion Injectable”, koji sadržava 50 mg klozantela po ml. Lijek je primijenjen na ovcama supkutano injekcijom jedne preporučene doze od 5 mg klozantela po kg tjelesne težine. Ispitivanje je provedeno 2009. na 30 liječenih životinja (pet skupina od šest životinja obaju spolova) i kontrolnoj skupini koja se sastojala od jedne neliječene životinje.

Na temelju rezultata preliminarnog ispitivanja koje nije usklađeno sa zahtjevima DLP-a, za analizu su prikupljena samo tkiva iz mjesta primjene injekcije. Međutim, uzimajući u obzir rezultate tog pilot-ispitivanja i ograničene informacije koje ta ispitivanja pružaju, ovaj zaključak možda nije prikladan s obzirom na to da koncentracije rezidua u uzorkovanim tkivima nisu bile ispod najvećih dopuštenih količina rezidua; stoga iz tih podataka nije bilo moguće utvrditi s pomoću kojeg se tkiva određuje razdoblje karencije.

U ispitivanju usklađenom sa zahtjevima DLP-a, mjesta primjene injekcije uzorkovana su 2., 7., 14., 24. i 29. dana nakon liječenja te su analizirana s pomoću metode analize HPLC-FD, koja je potvrđena u skladu s trenutnim zahtjevima.

Koncentracija rezidua klozantela u uzorcima glavnog mjesta primjene injekcije bila je ispod najvećih dopuštenih količina rezidua 29 dana nakon primjene. Određeno je razdoblje karencije u trajanju od 41 dan, nakon statističke ocjene podataka o izlučivanju rezidua s pomoću softvera WT1.4.

Rasprava

Razmatrane su razlike između dvaju ispitivanja o reziduima.

Dva lijeka primijenjena u ispitivanjima sadržavaju gotovo iste pomoćne tvari, ali u različitim količinama. Glavni nevodeni nosač, propilenglikol, prisutan je u obama lijekovima u različitim količinama. Različite količine mogu dovesti do različite viskoznosti lijekova, što rezultira različitim brzinama apsorpcije klozantela iz mjesta primjene injekcije; međutim, smatra se da taj parametar ne utječe na brzinu eliminacije iz jestivih tkiva, osim na samom mjestu primjene injekcije. Specifične pH vrijednosti lijekova koji su primijenjeni u 1. i 2. ispitivanju bile su u istom rasponu; stoga se može zaključiti da pH vrijednost nije uzrok tim razlikama.

Razmotrene su apsolutne količine injicirane na mjestu supkutane primjene injekcije. U obama ispitivanjima primijenjena je doza od 5 mg/kg tjelesne težine; međutim, zbog razlika u težinama životinja na kojima su provedena dva ispitivanja volumen primijenjenog lijeka bio je različit (6,7 - 8,4 ml primijenjeno je u 1. ispitivanju; 3,6 - 5,8 ml primijenjeno je u 2. ispitivanju). Smatra se da je to važan parametar koji utječe na rezidue na mjestu primjene injekcije.

Osim toga, svako od navedenih ispitivanja provedeno je na različitim vrstama ovaca. Prvo je ispitivanje provedeno na križancima pasmine Merino, koji se uzgajaju za proizvodnju mesa, dok je drugo ispitivanje provedeno na pasmini Ripollesa, koja se uzgaja za proizvodnju mesa i mlijeka. Ženke nisu bile u laktaciji tijekom provedbe ispitivanja. Iz dostupnih podataka ne može se zaključiti jesu li razlike u pasminama utjecale na uočene uzorke izlučivanja.

Naposljetku, razmotrene su primijenjene analitičke metode. Analiza ovčjih tkiva razlikovala se između dvaju ispitivanja, pri čemu je u 1. ispitivanju primijenjena analitička metoda LC-MS/MS, a u 2. ispitivanju analitička metoda HPLC-FD. Oba nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavila su izvješća s detaljima o potvrđivanju primijenjene analitičke metode, a karakteristike učinkovitosti ponajprije su opisane u skladu s postojećim standardima. U smislu osjetljivosti, granica kvantifikacije u 1. ispitivanju utvrđena je na 150 µg/kg u mišiću, dok je granica kvantifikacije u 2. ispitivanju bila manje osjetljiva, odnosno 500 µg/kg. Granica detekcije u mišiću ujedno je bila niža u 1. ispitivanju (<2 µg/kg) nego u 2. ispitivanju (492 µg/kg).

Kako su podatci prikupljeni samo za mjesta primjene injekcije, u 2. ispitivanju mogli su se kombinirati ili usporediti podatci iz 1. i 2. ispitivanja samo za izlučivanje iz tog tkiva. Međutim, smatra se da provedba dvaju ispitivanja nije bila dovoljno slična da bi se provela ta usporedba i donijeli zaključci o utjecaju formulacije na izlučivanje iz mjesta primjene injekcije.

Dostupni podatci pokazuju da je jetra tkivo s pomoću kojeg se određuje razdoblje karencije te da na brzinu eliminacije iz jestivih tkiva ne utječe brzina apsorpcije iz mjesta primjene injekcije, odnosno formulacija proizvoda. Stoga je Odbor smatrao da se predloženo razdoblje karencije od 107 dana navedeno u 1. ispitivanju može primijeniti na sve predmetne lijekove.

CVMP je razmotrio bi li trebalo ograničiti volumen injekcije kako bi se ublažile bilo kakve nesigurnosti u pogledu učinka razlike u formulaciji na mjestu primjene injekcije. Ta mjera ublažavanja rizika temeljito je ocijenjena i raspravljena u CVMP-u te je utvrđeno da nije potrebna. Razlog je sljedeći:

- U 1. ispitivanju utvrđeno je da je razdoblje karencije za jetru 28 dana dulje nego za mjesta primjene injekcije, što ostavlja dovoljno vremena da se dodatni rezidui na mjestu primjene injekcije izluče prije završetka razdoblja karencije od 107 dana.
- Iako postoji određena nesigurnost u pogledu toga kako će razlike u formulaciji utjecati na brzinu izlučivanja iz mjesta primjene injekcije, volumeni injekcije primijenjeni u 1. ispitivanju smatrali su se razumnim najgorim slučajem zbog težina životinja na kojima je ispitivanje provedeno te plana doziranja mg/kg umjesto mg/životinji u usporedbi s preporučenim težinama životinja u skladu s VICH GL 48².

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a zatraženo je da pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju 50 mg klozantela po ml (kao jednu djelatnu tvar), koji su dostupni kao otopina za injekciju za supkutanu primjenu u ovaca te da preporuči razdoblje karencije za meso i iznutrice liječenih ovaca.

Procjena koristi

Budući da djelotvornost predmetnih lijekova u ovaca nije posebno procijenjena u okviru ovog arbitražnog postupka, lijekovi koji se procjenjuju smatraju se djelotvornima u liječenju i prevenciji infestacija navedenim parazitima.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljane životinje, sigurnost korisnika, rizik za okoliš i otpornost na parazite za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode nije procijenjena u ovom arbitražnom postupku.

Utvrđen je rizik u pogledu duljine odobrenih razdoblja karencije za ovce (meso i iznutrice), koja za neke lijekove mogu biti nedovoljna da bi se rezidui klozantela smanjili ispod najvećih dopuštenih količina rezidua u svim jestivim tkivima do kraja razdoblja karencije, što predstavlja rizik za potrošače mesa i iznutrica ovaca liječenih tim lijekovima.

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

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Kako bi se zajamčila sigurnost potrošača hrane i prehrambenih proizvoda dobivenih od životinja liječenih lijekovima koji sadržavaju klozantel, Europska komisija odredila je najveće dopuštene količine rezidua klozantela u jestivim tkivima ovaca. Kako bi se rezidui klozantela izlučili na razinu ispod najveće dopuštene količine rezidua, potrebno je osigurati dovoljno vremena od liječenja do klanja. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključeni u postupak stavili su na raspolaganje dva ispitivanja o izlučivanju rezidua, koja nisu bila usporediva u pogledu pouzdanosti podataka, oblikovanja ispitivanja i izvješćivanja o njemu, a stoga ni u pogledu rezultata. Međutim, na temelju podataka procijenjenih tijekom ovog postupka, može se preporučiti razdoblje karencije od 107 dana za ovce (meso i iznutrice) u pogledu predmetnih lijekova koji sadržavaju 50 mg klozantela po ml (kao jednu djelatnu tvar), dostupnih kao otopina za injekciju za supkutanu primjenu u ovaca.

Odbor je smatrao da zbog sporog i ograničenog metabolizma klozantela, visokog postotka vezanja za protein i zadržavanja u plazmi te dugog razdoblja eliminacije iz tkiva, razlike u formulacijama proizvoda koje mogu dovesti do različitih brzina apsorpcije iz mjesta primjene injekcije ne bi trebale utjecati na konačnu brzinu eliminacije iz jestivih tkiva, osim na samom mjestu primjene injekcije.

CVMP je razmatrao dodatnu mjeru ublažavanja rizika u smislu ograničavanja najvećih dopuštenih volumena injekcije, ali je na kraju odlučeno da to nije potrebno kako bi se zajamčila sigurnost potrošača. Razlog je sljedeći:

- U 1. ispitivanju utvrđeno je da je razdoblje karencije za jetru 28 dana dulje nego za mjesta primjene injekcije, što ostavlja dovoljno vremena da se dodatni rezidui na mjestu primjene injekcije izluče prije završetka razdoblja karencije od 107 dana.
- Iako postoji određena nesigurnost u pogledu toga kako će razlike u formulaciji utjecati na brzinu izlučivanja iz mjesta primjene injekcije, volumeni injekcije primijenjeni u 1. ispitivanju smatrali su se razumnim najgorim slučajem zbog težina životinja na kojima je ispitivanje provedeno te plana doziranja mg/kg u usporedbi s preporučenim težinama životinja u skladu s VICH GL 48.

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

Uzimajući u obzir razloge za arbitražni postupak i dostupne podatke, CVMP smatra da bi razdoblje karencije za meso i iznutrice liječenih ovaca trebalo prilagoditi na 107 dana kako bi se zajamčila sigurnost potrošača.

Ukupni omjer koristi i rizika za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode ostaje pozitivan na temelju preporučenih izmjena informacija o VMP-u (vidjeti Prilog III.).

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

Budući da:

- iz dostavljenih podataka zaključeno je da se potpuno ispitivanje o izlučivanju rezidua provedeno za „Flukiver 5 %” (1. ispitivanje) može smatrati glavnim ispitivanjem s obzirom na to da je temeljito provedeno i da je u skladu s trenutačnim zahtjevima. U 2. ispitivanju proučavana su samo mjesta primjene injekcije te se podatci iz tog ispitivanja ne mogu usporediti ni kombinirati s podacima iz 1. ispitivanja zbog razlika u načinu provedbe ispitivanja. Osim toga, podatci dobiveni u 2. ispitivanju ne smatraju se prikladnima za određivanje razdoblja karencije, čak ni za lijekove primijenjene u tom ispitivanju, s obzirom na to da je izlučivanje rezidua ispitivano samo na mjestu primjene injekcije.

- podatci iz 1. ispitivanja pokazuju da je jetra tkivo s pomoću kojeg se određuje razdoblje karenције te da se za određivanje razdoblja karenције trebala primijeniti „alternativna metoda” u skladu s uputama CVMP-a za smjernice o pristupu za usklađivanje razdoblja karenције (EMA/CVMP/036/95) s obzirom na to da statističke pretpostavke nisu u cijelosti ispunjene kad se primjenjuje statistička analiza kojoj se daje prednost. Svi rezidui bili su ispod odobrenih najvećih dopuštenih količina rezidua nakon 89 dana, na što je dodan sigurnosni raspon od 20 % zbog varijabilnosti izlučivanja između životinja na kojima je provedeno ispitivanje, te je utvrđeno razdoblje karenције od 107 dana.
- budući da su dostavljeni podatci koji pokazuju da učinak formulacije na brzinu apsorpcije iz mjesta primjene injekcije nije značajan u usporedbi s vrlo malom brzinom eliminacije iz drugih jestivih tkiva, razdoblje karenėje od 107 dana iz 1. ispitivanja može se primijeniti na sve predmetne lijekove.
- s obzirom na potrebu za preporukom najvećeg dopuštenog volumena injekcije u slučaju bilo kakve razlike u izlučivanju rezidua na mjestu primjene injekcije, CVMP ne smatra da je potrebno ograničiti primjenu tih lijekova na taj način.
- na temelju dostupnih podataka CVMP smatra da bi razdoblje karenėje za meso i iznutrice liječenih ovaca trebalo prilagoditi kako bi se zajamčila sigurnost potrošača;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan na temelju izmjena i dopuna informacija o VMP-u;

CVMP je preporučio unošenje izmjena u odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju 50 mg klozantela po ml (kao jednu djelatnu tvar), dostupnih kao otopine za injekciju za supkutanu primjenu u ovaca (vidjeti Prilog I.), radi izmjene sažetaka opisa svojstava VMP-a, označavanja i uputa o VMP-u u skladu s preporučenim izmjenama u informacijama o VMP-u kako je utvrđeno u Prilogu III.

Prilog III.

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.11 Razdoblje(a) karencije

Ovce:

Meso i iznutrice: 107 dana.

Nije odobrena primjena u ovaca koje proizvode mlijeko za prehranu ljudi, uključujući tijekom suhostaja. Ne primjenjivati unutar jedne godine prije prvog janjenja u ovaca namijenjenih za proizvodnju mlijeka za prehranu ljudi.

Označivanje

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Ovce:

Meso i iznutrice: 107 dana.

Nije odobrena primjena u ovaca koje proizvode mlijeko za prehranu ljudi, uključujući tijekom suhostaja. Ne primjenjivati unutar jedne godine prije prvog janjenja u ovaca namijenjenih za proizvodnju mlijeka za prehranu ljudi.

Uputa o lijeku

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Ovce:

Meso i iznutrice: 107 dana.

Nije odobrena primjena u ovaca koje proizvode mlijeko za prehranu ljudi, uključujući tijekom suhostaja. Ne primjenjivati unutar jedne godine prije prvog janjenja u ovaca namijenjenih za proizvodnju mlijeka za prehranu ljudi.