

I. melléklet

Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, **hatáserősségeinek**, az állatfajoknak, az
alkalmazás módjainak és az egyes tagállamokban a
forgalombahozatali engedély jogosultjainak felsorolása

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Bulgária	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Bulgária	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Horvátország	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	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Cseh Köztársaság	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Dánia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Észtország	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Franciaország	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Magyarország	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	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Írország	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	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Lettország	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Litvánia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Románia	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	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Szlovénia	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	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Spanyolország	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Spanyolország	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Spanyolország	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	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Spanyolország	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Svédország	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	klozantel	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvas marha, juh	Juh: szubkután
Egyesült Királyság	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	oldatos injekció	Juh	Juh: szubkután

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény **jellemzőinek** összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást **érintő** módosítások indoklása

A juhok számára szubkután alkalmazásra szánt oldatos injekció formájában forgalmazott, (egyetlen hatóanyagként) ml-enként 50 mg klozantelt tartalmazó állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A klozantel egy szalicilanilid antihelmentikum, egy szintetikus antiparazita szer, amely májmétely, vérszívó fonálférgek és egyes rovarok lárváállapotai ellen fejt ki hatását juhoknál és szarvasmarháknál. A javasolt dózis 2,5 mg-5 mg klozantel testtömeg-kilogrammonként (ttkg) szarvasmarhák és juhok számára, a parazitaajtól és/vagy a kezelés időpontjában a parazita fejlődési alakjától függően.

Decentralizált eljárás keretében a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, vagyis generikus kérelmet nyújtottak be a ml-enként 50 mg klozantelt tartalmazó Santiola állatgyógyászati készítmény vonatkozásában, amelyben Írország szerepelt referencia-tagállamként (IE/V/0377/001/DC). A referencia-készítmény a Flukiver 50 mg/ml oldatos injekció volt, amely 1989 óta engedélyezett különböző tagállamokban.

A Flukiver oldatos injekció egy másik (nemzeti szinten engedélyezett) változatát 1981 óta forgalmazzák Franciaországban; a készítmény forgalombahozatali engedélyét 2016-ban módosították és a juh (hús és belsőség) vonatkozásában az élelmezés-egészségügyi várakozási időt 77 napról 107 napra emelték a módosítási eljárás során benyújtott adatok eredményeként.

A generikus készítmény, a Santiola esetében a juh húsról vonatkozóan javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő 77 nap volt az írországi referencia-készítménynek megfelelően (bár a Santiola kérelmezési eljárása alatt a referencia-készítmény esetében törölték a „juh” célállatfajt), amely azonban nem állt összhangban az eljárás során a Franciaország által benyújtott adatokkal.

Megjegyezték, hogy az Európai Unióban (EU) különböző élelmezés-egészségügyi várakozási időket hagytak jóvá juh (hús és belsőség) vonatkozásában a juhok számára szubkután alkalmazásra szánt oldatos injekció formájában forgalmazott, (egyetlen hatóanyagként) ml-enként 50 mg klozantelt tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében, amelyek 28 és 107 nap között mozognak. Az Egyesült Királyság ezért úgy ítélte meg, hogy az Unióban a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az ügyet a CVMP elé kell terjeszteni, és felkérte a bizottságot, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatot és tegyen javaslatot a juhokra (hús és belsőség) vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időre.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Minőségi és mennyiségi összetétel

Információkat kaptunk az érintett készítmények összetételére vonatkozóan (n = 5). Két készítmény összetétele nagyon hasonló, mindkettő hasonló segédanyagokat tartalmazó oldat volt és vivőanyagként hasonló arányú vizet és propilén-glikolt alkalmaztak. Ezen készítmények egyikét („Flukiver 5%”) alkalmazták a pivotális maradékanyag-vizsgálatban (1. vizsgálat). Ugyanakkor jelentős különbségek vannak ezen termék és a többi olyan készítmény között, amelyek a jelen beterjesztési eljárás hatálya alá tartoznak. A 2. vizsgálatban alkalmazott készítmény, az „Endoex Solucion Inyectable” esetében a propilén-glikol koncentrációja nem hasonlítható össze az 1. vizsgálatban alkalmazott készítményével. Egy másik készítményben a propilén-glikol a fő vivőanyag és nem tartalmaz

injekcióhoz való vizet. Az utolsó terméket nagy arányú glicerín-formállal készítették. Az összetétel eltérései befolyásolhatják, hogy a hatóanyag hogyan szívódik fel az injekció beadási helyéről, és ezáltal az átfogó maradékanyag-kiürülési mintázatot is. A két utoljára említett készítményre vonatkozóan nem nyújtottak be maradékanyag-kiürülési adatokat.

Adatokat nyújtottak be a készítményekben használt különböző oldószerek fizikokémiai jellemzőire vonatkozóan, különösen a relatív viszkozitással és azzal kapcsolatosan, hogy ez hogyan érinti a felszívódást az injekció beadási helyéről. A propilén-glikol viszkozitása nagyobb, mint a glicerín-formálé, amely meghaladja a víz viszkozitását. Kimutatták, hogy általánosságban minél magasabb a készítmény viszkozitása, annál lassabb a felszívódás az injekció beadási helyéről. Úgy ítélték meg, hogy az egyik készítményben megtalálható glicerín-formál a propilén-glikolnál kisebb hatást fejt ki a készítmény általános viszkozitására, ha a víz viszkozitásával hasonlítjuk össze. Figyelembe véve ezen segédanyagok relatív arányát, nem várható, hogy a glicerín-formált tartalmazó készítmény viszkozitása nagyobb lenne, mint a jelen betérjesztésben foglalt egyes egyéb termékeké.

Azt is kimutatták, hogy általánosságban minél nagyobb az injekció térfogata, annál lassabb a felszívódás az injekció beadási helyéről.

Farmakokinetika

Adatokat nyújtottak be a klozantel farmakokinetikája alapján, amelyek igazolták, hogy az összetételbeli eltérések, és ezáltal az injekció beadási helyéről a felszívódási sebesség lehetséges különbségei nem befolyásolják nagyobb mértékben az általános kiürülést az ehető szövetekből, mint magából az injekcióbeadási helyből.

Parenterális alkalmazás esetén a klozantel viszonylag gyorsan szívódik fel a szisztémás keringésbe ($T_{\max} = 8 - 24$ óra) és a plazmában nagy arányban kötődik albuminhoz. Lassan szabadul fel a plazmából és nagyon lassan metabolizálódik, ezért hosszú ideig marad a keringésben; a plazma eliminációs féleletidő juhoknál 22,7 nap. Intramuszkuláris injekciót követően a klozantel dózis nagy része (90%) változatlan formában ürül ki az epével/széklettel, azonban 48 órán belül csupán a 10%-a, majd a sebesség tovább csökken, így a dózis 1-2%-a ürül ki naponta.

Ezért úgy vélték, hogy az injekció beadási helyéről történő felszívódás sebessége, amelyet órákban/napokban mérünk, elhanyagolható hatással bír az ehető szövetekből történő kiürülés sebességére, amelyet hetekben mérünk.

Maradékanyag-kiürülés juh hús és **belsőség** esetén

Az forgalombahozatali engedélyek érintett jogosultjai közül ketten nyújtottak be maradékanyag-kiürülési adatokat.

1. vizsgálat

Benyújtottak egy juhokkal végzett, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot, amelyet a „Flukiver 5%” elnevezésű állatgyógyászati készítménnyel végeztek, amely ml-enként 50 mg klozantelt tartalmaz. A készítményt szubkután injekcióban adták be juhoknak a javasolt egyszeri 5 mg/testtömeg-kilogramm adagban. A vizsgálatot 2016-ban 20 kezelt állattal (öt darab, négy állatból álló, kevert ivarú csoport) végezték és a kontroll csoport két nem kezelt állatból állt.

Minden ehető szövetből, beleértve az injekció beadási helyét, mintát vettek a kezelés utáni 19., 40., 61., 89. és 103. napon és a jelenlegi előírásoknak megfelelően validált SPE-LC-MS/MS analízismódszerrel elemezték azokat.

A klozantel maradékanyagok koncentrációja a vonatkozó maradékanyag-határértékek (MRL) alatt voltak a 19. napon a vesében, a 40. napon az izomban és zsírban, valamint a 89. napon a májban. Az

injekció beadási helyén a maradékanyagok az izomra vonatkozó MRL alatt voltak a beadást követő 61. napon.

A marker szövet, a máj maradékanyag-kiürülési adatai nem teszik lehetővé egy élelmezés-egészségügyi várakozási idő statisztikai meghatározását (a hibák normál eloszlásának hipotézise nem teljesült). Ennek következtében 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg az „alternatív” módszer segítségével, az élelmezés-egészségügyi várakozási idők harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatásnak (EMA/CVMP/036/95)¹ megfelelően.

2. vizsgálat

Benyújtottak egy juhokkal végzett, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot, amelyet a „Endoex Solucion Injectable” elnevezésű állatgyógyászati készítménnyel végeztek, amely ml-enként 50 mg klozantelt tartalmaz. A készítményt szubkután injekcióban adták be juhoknak a javasolt egyszeri 5 mg/testtömeg-kilogramm adagban. A vizsgálatot 2009-ben 30 kezelt állattal (öt darab, hat állatból álló, kevert ivarú csoport) végezték és a kontroll csoport egy nem kezelt állatból állt.

Egy előzetes, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak nem megfelelő vizsgálat eredményei alapján csupán az injekció beadási helyéről gyűjtöttek szöveteket az elemzéshez. Azonban figyelembe véve ennek a kísérletes vizsgálatnak az eredményeit és az általuk nyújtott korlátozott információkat, ez a következtetés nem feltétlenül megfelelő, mivel a szövetmintákban a maradékanyag-koncentrációk nem csökkentek a vonatkozó MRL értékek alá; ezért ezekből az adatokból nem tudhatjuk, hogy melyik szövet határozná meg az élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

A helyes laboratóriumi gyakorlat szerinti vizsgálatban az injekció beadási helyéről a kezelés utáni 2., 7., 14., 24. és 29. napon vettek mintát és a jelenlegi előírásoknak megfelelően validált HPLC-FD analízismódszerrel elemezték azokat.

A klozantel maradékanyagok koncentrációja az injekció beadási helyének középpontjából vett mintákban az MRL alatt volt a beadást követő 29. napon. A maradékanyag-kiürülési adatok statisztika értékelését követően a WT1.4 szoftver segítségével 41 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg.

Megbeszélés

Megvizsgálták a két maradékanyag-vizsgálat közötti különbségeket.

A vizsgálatokban alkalmazott két készítmény majdnem ugyanazokat a segédanyagokat tartalmazza, de eltérő mennyiségben. A fő nem vizes vivőanyag, a propilén-glikol a két termékben különböző mennyiségben van jelen. Az eltérő mennyiség a készítmények különböző viszkozitását eredményezheti, ezáltal más a klozantel felszívódási sebessége az injekció beadási helyéről; ugyanakkor úgy vélték, hogy ez a paraméter nem befolyásolja nagyobb mértékben a kiürülési sebességet az ehettől szövetekből, mint magából az injekcióbeadási helyből. Az 1. és 2. vizsgálatban használt készítmények megadott pH értéke ugyanabban a tartományban volt; így kizárható az, hogy a pH hatása magyarázná az eltéréseket.

Figyelmet fordítottak a szubkután injekcióbeadási helyre beadott abszolút mennyiségekre. Mindkét vizsgálatban 5 mg/ttkg adagot adtak be; azonban a két vizsgálatba bevont állatok eltérő testtömege miatt a beadott készítmény térfogata eltért (6,7 - 8,4 ml az 1. vizsgálatban; 3,6 - 5,8 ml a 2. vizsgálatban). Ezt fontos paraméternek tartották, amely befolyásolja a maradékanyagokat az injekció beadási helyén.

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

Ezenfelül különböző fajtájú juhokat használtak a benyújtott vizsgálatok mindegyikében. Az első vizsgálatban merinó keresztezett fajtát használtak, amelyet hústermelésre tartanak, míg a második vizsgálatban Ripollesa fajtát, amelyet hús- és tejtermelésre tartanak. A nőtény juhok nem laktáltak a vizsgálat alatt. A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet levonni következtetést arra vonatkozóan, hogy az eltérő fajták befolyásolták-e a megfigyelt kiürülési mintázatot.

Végül megvizsgálták a használt elemzési módszereket. A két vizsgálatban eltért a juhokból vett szövetek elemzése, az 1. vizsgálatban LC-MS/MS, a 2. vizsgálatban HPLC-FD volt az analitikai módszer. A forgalombahozatali engedélyek mindkét jogosultja jelentéseket nyújtott be, amelyek a felhasznált elemzési módszer validálását részletezték, és a teljesítményi jellemzőket többségében a jelenlegi standardoknak megfelelőként írták le. A szenzitivitás tekintetében a mennyiségi kimutathatóság határa az 1. vizsgálatban 150 µg/kg volt izomban, míg a 2. vizsgálatban a mennyiségi kimutathatóság határa kevésbé érzékeny, 500 µg/kg volt. A kimutathatósági határ szintén alacsonyabb volt az 1. vizsgálatban (<2 µg/kg), mint a 2. vizsgálatban (492 µg/kg).

Mivel a 2. vizsgálatban kizárólag az injekció beadási helyéről gyűjtöttek adatokat, lehetséges lett volna az 1. és 2. vizsgálatokból származó adatok egyesítésére vagy összehasonlítására csupán ezen szövet kiürülésére vonatkozóan. Azonban úgy ítélték meg, hogy a két vizsgálat lefolytatása nem volt eléggé hasonló ahhoz, hogy lehetővé tegye ezt az összehasonlítást, és ezáltal következtetés levonását azzal kapcsolatosan, hogy az összetétel hogyan befolyásolhatja a kiürülést az injekcióbeadási helyről.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a máj az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövet, és az ehető szövetekből a kiürülés sebességét nem befolyásolja az injekció beadási helyéről a felszívódás sebessége, ezáltal a készítmény összetétele nincs rá hatással. Ezért a bizottság úgy vélte, hogy az 1. vizsgálatból eredő 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolálható valamennyi érintett termékre.

A CVMP megvizsgálta, hogy szükséges-e korlátozni az injekció térfogatát, hogy csökkentsék az injekció beadási helyén az összetételből adódó eltérések hatását körülölelő bizonytalanságokat. A CVMP alaposan megvizsgálta és megtárgyalta ezt a kockázatcsökkentő intézkedést és szükségtelennek ítélte meg. Az érvelés a következő volt:

- Az 1. vizsgálat alapján a máj vonatkozásában meghatározott, szövetspecifikus élelmezés-egészségügyi várakozási idő 28 nappal hosszabb volt, mint az injekció beadási helye esetében, ami kellően hosszú időt hagy arra, hogy az esetleges további maradékanyagok kiürüljenek az injekció beadási helyéről, mielőtt letelik a 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő.
- Bár némi bizonytalanság áll fenn azzal kapcsolatosan, hogy az összetételt érintő különbségek hogyan befolyásolják a kiürülési sebességet az injekció beadási helyéről, az 1. vizsgálatban alkalmazott injekció-térfogatot ésszerű legrosszabb esetnek tartották a felhasznált állatok testtömege, valamint a mg/állat helyett mg/kg-ban megadott adagolási rend miatt, összehasonlítva az állatoknak a VICH GL 48²-ban javasolt testtömegével.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatot a juhok számára szubkután alkalmazásra szánt oldatos injekció formájában forgalmazott, (egyetlen hatóanyagként) ml-enként 50 mg klozantelt tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében, és

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

tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre a kezelt juhokból származó húsról és belsőségre vonatkozóan.

Az **előnyök** értékelése

Bár a készítmények hatásosságát juhoknál nem vizsgálták célzottan a jelen betérjesztés részeként, az értékelés alatt álló készítményeket hatékonynak tartják a fent megnevezett paraziták által okozott fertőzések kezelésében és megelőzésében.

Kockázatértékelés

A jelen betérjesztési eljárásban nem vizsgálták az érintett állatgyógyászati készítmények minőségét, a célállatfajok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, a környezeti kockázatot és a paraziták rezisztenciáját.

Kockázatot azonosítottak a juhok (hús és belsőség) esetében jóváhagyott élelmezés-egészségügyi várakozási idő hosszát illetően, amely egyes termékek esetében nem feltétlenül elégséges ahhoz, hogy a kloxantel maradékanyagai az összes ehető szövetre vonatkozóan jóváhagyott MRL alá csökkenjenek az élelmezés-egészségügyi várakozási idő végére, ezáltal ez kockázatot jelent az ilyen készítményekkel kezelt juhok húsát és belsőségét fogyasztó személyek számára.

Kockázatkezelési vagy **kockázatcsökkentő** intézkedések

A kloxantelt tartalmazó készítményekkel kezelt állatokból származó élelmiszerek és élelmiszerkészítményeket fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az Európai Bizottság meghatározta a kloxantelre vonatkozó MRL értéket a juhok ehető szövetei vonatkozásában. Annak érdekében, hogy a kloxantel eredetű maradékanyagok az MRL alá csökkenjenek, elégséges időnek kell eltelnie a kezelés és a levágás között. A forgalombahozatali engedélyek eljárásban érintett jogosultjai két maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be, amelyek nem voltak összehasonlíthatók az adatok megbízhatósága, a vizsgálat elrendezése, a jelentések és ennek megfelelően az eredmények tekintetében sem. Ugyanakkor a jelen eljárás során megvizsgált adatok alapján 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő javasolható juhok (hús és belsőség) esetében a juhok számára szubkután alkalmazásra szánt oldatos injekció formájában forgalmazott, (egyetlen hatóanyagként) ml-enként 50 mg kloxantelt tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában.

A bizottság úgy vélte, hogy a kloxantel lassú és korlátozott metabolizmusa, a nagyfokú fehérjekötődés, a plazmában történő retenció, valamint a szövetekből való hosszú kiürülési idő miatt a készítmények összetételbeli különbségei, amelyek az injekció beadási helyéről eltérő felszívódási sebességet eredményezhetnek, nem befolyásolják nagyobb mértékben a kiürülés végső sebességét az ehető szövetekből, mint magán az injekció beadási helyén.

A CVMP megvizsgált egy további kockázatcsökkentő intézkedést, miszerint korlátozzák a maximális injekció-térfogatot, azonban végül úgy döntöttek, hogy ez nem szükséges a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében. Az érvelés a következő volt:

- Az 1. vizsgálat alapján a máj vonatkozásában meghatározott, szövetspecifikus élelmezés-egészségügyi várakozási idő 28 nappal hosszabb volt, mint az injekció beadási helye esetében, ami kellően hosszú időt hagy arra, hogy az esetleges további maradékanyagok kiürüljenek az injekció beadási helyéről, mielőtt letelik a 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő.
- Bár némi bizonytalanság áll fenn azzal kapcsolatban, hogy az összetételt érintő különbségek hogyan befolyásolják a kiürülési sebességet az injekció beadási helyéről, az 1. vizsgálatban alkalmazott injekció-térfogatot ésszerű legrosszabb esetnek tartották a felhasznált állatok testtömege, valamint a mg/kg-ban megadott adagolási rend miatt, összehasonlítva az állatoknak a VICH GL 48-ban javasolt testtömegével.

Az **előny-kockázat** profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A betérjesztés indoklása és a rendelkezésre álló adatok vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt juhokból származó húsról és belsőségre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket 107 napra kell módosítani.

Az érintett állatgyógyászati készítmények átfogó előny-kockázat profilja továbbra is pozitív marad a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett (lásd III. melléklet).

Az állatgyógyászati készítmény **jellemzőinek** összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást **érintő** módosítások indoklása

Mivel:

- A benyújtott adatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a „Flukiver 5%” vonatkozásában benyújtott, teljes maradékanyag-kiürülési vizsgálat (1. vizsgálat) pivotális vizsgálatnak tekinthető, mivel megfelelően számoltak be róla és megfelel a jelenlegi előírásoknak. A 2. vizsgálatban csupán az injekció beadási helyét tanulmányozták, és a vizsgálatok lefolytatásának különbségei miatt az ebből a vizsgálatból származó adatokat nem lehet összehasonlítani vagy egyesíteni az 1. vizsgálat adataival. Ezenfelül a 2. vizsgálat által rendelkezésre bocsátott adatokat nem tartották megfelelőnek az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához, még a vizsgálatban használt készítmény vonatkozásában sem, mivel a maradékanyag-kiürülést kizárólag az injekció beadási helyén vizsgálták.
- Az 1. vizsgálat adatai azt igazolták, hogy a máj az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövet és az élelmezés-egészségügyi várakozási idő harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatásnak (EMA/CVMP/036/95) által javasoltnak megfelelően az „alternatív módszert” kell alkalmazni az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására, mivel a statisztikai hipotézisek nem mind teljesülnek, ha az előnyben részesített statisztikai elemzést próbálják használni. Az első időpont, amikor az összes maradékanyag az MRL alá csökkent, 89 nap volt, és a felhasznált állatoknál a kiürülés variabilitásának figyelembevételéhez 20%-os biztonsági szintet alkalmazva 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt számoltak ki.
- Mivel adatokat nyújtottak be, amelyek igazolják, hogy az injekció beadási helyén az összetétel által a felszívódás sebességére kifejtett hatás kevésbé jelentős összehasonlítva a kiürülés nagyon kis sebességével valamennyi ehető szövetből, az 1. vizsgálatból levezetett, 107 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolálható valamennyi érintett készítményre.
- Ami azt illeti, hogy szükséges-e javaslatot tenni a maximális injekció-térfogatra az injekció beadási helyén jelen lévő maradékanyagok kiürülésének eltérése esetén, a CVMP nem tartotta szükségesnek, hogy ilyen módon korlátozza ezen termékek alkalmazását.
- A rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt juhokból származó húsról és belsőségre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket módosítani kell.
- A CVMP úgy vélte, hogy a jelen betérjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja pozitív marad a terméktájékoztató módosításai mellett.

A CVMP a juhok számára szubkután alkalmazásra szánt oldatos injekció formájában forgalmazott, (egyetlen hatóanyagként) ml-enként 50 mg klozantelt tartalmazó állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) forgalombahozatali engedélyeinek módosítását javasolta az állatgyógyászati készítmények

jellemzői összefoglalójának, a címkeszövegeknek és a használati utasításoknak a terméktájékoztatóval összhangban ajánlott, a III. mellékletben leírtak szerinti módosítása céljából.

III. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény **jellemzőinek** összefoglalója,
a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek
módosításai

Alkalmazási előírás

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Juh:

Hús és belsőség: 107 nap.

Nem engedélyezett az alkalmazás emberi fogyasztásra szánt tejet termelő anyajuhoknál, beleértve a szárazon állás idejét is. Ne alkalmazza emberi fogyasztásra szánt tej termelésére szánt anyajuhoknál az első ellést megelőző 1 éven belül.

Címkeszöveg

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ
--

Juh:

Hús és belsőség: 107 nap.

Nem engedélyezett az alkalmazás emberi fogyasztásra szánt tejet termelő anyajuhoknál, beleértve a szárazon állás idejét is. Ne alkalmazza emberi fogyasztásra szánt tej termelésére szánt anyajuhoknál az első ellést megelőző 1 éven belül.

Használati utasítás

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Juh:

Hús és belsőség: 107 nap.

Nem engedélyezett az alkalmazás emberi fogyasztásra szánt tejet termelő anyajuhoknál, beleértve a szárazon állás idejét is. Ne alkalmazza emberi fogyasztásra szánt tej termelésére szánt anyajuhoknál az első ellést megelőző 1 éven belül.