

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuo- tas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Bulgarija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Bulgarija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Kroatija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Čekija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Danija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Estija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuo- tas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Prancūzija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Vengrija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Airija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Latvija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Lietuva	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuo- tas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Rumunija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Slovėnija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Ispanija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Ispanija	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Ispanija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuo- tas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Ispanija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Švedija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Galvijai, avys.	Avys: leisti po oda.
Jungtinė Karalystė	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	klozantelis	50 mg/ml	injekcinis tirpalas	Avys	Avys: leisti po oda.

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto
aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį

Avims po oda **švirkščiamų injekcinių tirpalų** forma **tiesiamų veterinarinių vaistų, kurių** viename mililitre yra 50 mg klozantelio (vienos veikliosios medžiagos) (žr. I **priedą**), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Klozantelis yra salicilanilidų grupės antihelmintikas, sintetinis priešparazitinis vaistas, veikiantis avių ir galvijų organizme parazituojančias kepenines siurbikes, hematofaginius nematodus ir kai kurių nariuotakojų lervas. Rekomenduojamos dozės galvijams ir avims yra 2,5 arba 5 mg klozantelio/kg kūno svorio, priklausomai nuo parazitų rūšies ir (arba) parazito gyvenimo stadijos gyvūno gydymo metu.

Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, t. y. pateikta paraiška gauti generinio veterinarinio vaisto Santiola, kurio viename mililitre yra 50 mg klozantelio, registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje Airija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė (IE/V/0377/001/DC). Referencinis vaistas yra Flukiver 50 mg/ml Solution for Injection (injekcinis tirpalas), kuris registruotas įvairiose valstybėse narėse nuo 1989 m.

Kita (vadovaujantis nacionaline procedūra registruota) Flukiver Solution for Injection versija įregistruota Prancūzijoje nuo 1981 m; 2016 m. buvo pakeistos šio vaisto registracijos pažymėjimo sąlygos ir dėl variacijos procedūros metu pateiktų duomenų avims (skerdienai ir subproduktams) taikytina išlauka buvo pailginta nuo 77 iki 107 parų.

Remiantis Airijoje įregistruoto referencinio vaisto naudojimo sąlygomis (nors teikiant paraišką dėl Santiola iš referencinio vaisto informacinių dokumentų buvo išbraukta paskirties gyvūnų rūšis avys), bet neatsižvelgiant į procedūros metu Prancūzijos pateiktus duomenis pasiūlyta išlauka avių, kurioms naudotas generinis vaistas Santiola, skerdienai buvo 77 paros.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad ES valstybėse narėse patvirtinti skirtingi avims (skerdienai ir subproduktams) taikytinos išlaukos laikotarpiai (t. y. nuo 28 iki 107 parų) panaudojus avims po oda švirkščiamų injekcinių tirpalų forma tiekiamus veterinarinius vaistus, kurių viename mililitre yra 50 mg klozantelio (vienos veikliosios medžiagos). Todėl Jungtinė Karalystė nusprendė, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, būtina šį klausimą perduoti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) ir paprašė šio komiteto peržiūrėti visus turimus liekanų mažėjimo tyrimų duomenis bei rekomenduoti avims (skerdienai ir subproduktams) taikytinos išlaukos laikotarpius.

2. Turimų duomenų aptarimas

Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Buvo gauta informacija apie susijusių vaistų (n = 5) sudėtį. Du iš šių preparatų yra labai panašūs; tai yra tirpalai su panašiomis pagalbinėmis medžiagomis, kurių sudėtyje panaši vandens ir propilenglikolio, kurie naudojami kaip tirpiklis, proporcija. Vienas iš šių vaistų (Flukiver 5%) buvo naudojamas atliekant pagrindinį liekanų tyrimą, t. y. tyrimą Nr. 1. Vis dėlto, šis ir kiti į šią kreipimosi procedūrą įtraukti preparatai labai skiriasi tam tikrais aspektais. Propilenglikolio koncentracija tyrimo Nr. 2 metu naudotame vaiste Endoex Solucion Injectable nepanaši į esančią vaiste, kuris naudotas tyrimo Nr. 1 metu. Kitame vaiste propilenglikolis naudotas kaip pagrindinis tirpiklis ir jame nėra injekcinio vandens. Didelę paskutinio vaisto procentinę dalį sudaro glicerolio formalis. Dėl preparatų sudėties skirtumų gali skirtis tai, kaip juose esanti veiklioji medžiaga absorbuojama iš injekcijos vietos, o tai gali lemti ir

skirtingus bendrus vaistų liekanų mažėjimo ypatumus. Liekanų mažėjimo tyrimų duomenų dėl minėtų dviejų paskutinių vaistų nepateikta.

Buvo pateikti duomenys apie šiuose preparatuose esančių skirtingų tirpiklių fizikines ir chemines savybes, visų pirma duomenys, susiję su jų santykiniu klampumu ir su tuo, kokią įtaką tai turi vaisto absorbcijai iš injekcijos vietos. Propilenglikolis yra klampesnis už glicerolio formalį, kuris yra klampesnis už vandenį. Įrodyta, kad paprastai kuo vaistas klampesnis, tuo lėčiau jis absorbuojamas iš injekcijos vietos. Laikytasi nuomonės, kad, palyginti su vandeniu, viename vaiste esantis glicerolio formalis turi mažesnę poveikį bendram vaisto klampumui nei propilenglikolis. Atsižvelgiant į santykinę šių pagalbinių medžiagų proporcijas, nebuvo pagrindo manyti, kad vaistas, kurio sudėtyje yra glicerolio formalio, bus klampesnis už kai kuriuos kitus į šią kreipimosi procedūrą įtrauktus vaistus.

Taip pat įrodyta, kad paprastai kuo didesnis injekcinio tirpalo tūris, tuo lėčiau jis absorbuojamas iš injekcijos vietos.

Farmakokinetinės savybės

Buvo pateikti farmakokinetinėmis kloxantelio savybėmis pagrįsti duomenys, kuriais įrodyta, kad preparatų sudėties skirtumai ir nuo jų priklausomi galimi absorbcijos iš injekcijos vietos greičio skirtumai neturės įtakos bendrai vaisto eliminacijai iš valgomų audinių, išskyrus pačią injekcijos vietą.

Parenteriniu būdu naudojamas kloxantelis palyginti greitai absorbuojamas į sisteminę kraujotaką ($T_{max} = 8\text{--}24\text{ h}$) ir plazmoje stipriai jungiasi su albuminu. Jis iš lėto atpalaiduojamas iš plazmos ir labai lėtai metabolizuojamas, todėl išlieka kraujotakoje ilgą laiką; jo eliminacijos iš avių plazmos pusperiodis yra 22,7 paros. Didžioji dalis (90 proc.) į raumenis sušvirkštos kloxantelio dozės pašalinama iš organizmo nepakitusi kartu su tulžimi (išmatomis), bet tik 10 proc. pašalinama per 48 valandas, po kurių eliminacijos greitis dar labiau mažėja, todėl kasdien iš organizmo pašalinama 1–2 proc. dozės.

Taigi, manoma, kad absorbcijos iš injekcijos vietos greitis, kuris matuojamas valandomis ir paromis, turės nereikšmingos įtakos eliminacijos iš valgomų audinių greičiui, kuris matuojamas savaitėmis.

Liekanų mažėjimas avių skerdienoje ir subproduktuose

Liekanų mažėjimo tyrimų duomenis pateikė du su peržiūros procedūra susiję registruotojai.

Tyrimas Nr. 1

Buvo pateiktas su avimis atliktas geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas su veterinariniu vaistu Flukiver 5%, kurio viename mililitre yra 50 mg kloxantelio. Vaistas buvo švirkščiamas avims po oda, joms suleidžiant vieną rekomenduojamą 5 mg/kg kūno svorio kloxantelio dozę. Tyrimas buvo atliktas 2016 m. su 20 gydytų gyvūnų (penkiomis pagal lytį mišriomis grupėmis po keturis gyvūnus) ir kontroline grupe, sudaryta iš dviejų negydytų gyvūnų.

Mėginiai iš visų valgomų audinių, įskaitant injekcijos vietas, buvo paimti 19-ą, 40-ą, 61-ą, 89-ą ir 103-ią dieną po gydymo ir jie buvo analizuojami naudojant kietosios fazės ekstrahavimo, skysčių chromatografijos ir tandeminės trijų kvadrupolių masių spektrometrijos (angl. SPE-LC-MS/MS) analizės metodą, kuris yra patvirtintas pagal šiuo metu galiojančius reikalavimus.

Įkstuose kloxantelio liekanų koncentracija buvo mažesnė už atitinkamą didžiausią leidžiamąją liekanų koncentraciją (DLLK) 19-ą dieną po injekcijos, raumenyse ir riebaluose – 40-ą dieną, kepenyse – 89-ą dieną. Liekanų koncentracija injekcijos vietoje buvo mažesnė už DLLK raumenyse 61-ą dieną po injekcijos.

Pagal liekanų mažėjimo žymimajame audinyje (angl. *marker tissue*) kepenyse duomenis išlaukos laikotarpio negalima nustatyti statistiškai (neįvykdyta normaliojo paklaidų skirstinio sąlyga). Dėl šios

priežasties, taikant alternatyvų metodą, vadovaujantis CVMP pranešimu dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo (EMA/CVMP/036/95)¹, buvo nustatyta 107 parų išlauka.

Tyrimas Nr. 2

Buvo pateiktas su avimis atliktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas su veterinariniu vaistu Endoex Solucion Injectable, kurio viename mililitre yra 50 mg klozantelio. Vaistas buvo švirkščiamas avims po oda, joms suleidžiant vieną rekomenduojamą 5 mg/kg kūno svorio klozantelio dozę. Tyrimas buvo atliktas 2009 m. su 30 gydytų gyvūnų (penkiomis pagal lytį mišriomis grupėmis po šešis gyvūnus) ir kontroline grupe, sudaryta iš vieno negydyto gyvūno.

Remiantis preliminarus GLP reikalavimų neatitinkančio tyrimo rezultatais, analizei buvo paimti mėginiai tik iš injekcijos vietos. Tačiau, atsižvelgiant į šio bandomojo tyrimo rezultatus ir negausią informaciją, kuri buvo surinkta šiais rezultatais, ši išvada gali būti neadekvati, nes liekanų koncentracija audiniuose, iš kurių buvo paimti mėginiai, nenukrito žemiau atitinkamos DLLK ribos, todėl pagal šiuos duomenis nebuvo galimybės nustatyti, kurį audinį reikėtų laikyti išlaukos laikotarpi lemiančiu audiniu.

Atliekant GLP reikalavimus atitinkantį tyrimą, mėginiai iš injekcijos vietų buvo paimti 2-ą, 7-ą, 14-ą, 24-ą ir 29-ą dieną po gydymo ir analizuojami naudojant efektyviosios skysčių chromatografijos su fluorescencijos detektoriumi (angl. HPLC) analizės metodą, kuris yra patvirtintas pagal šiuo metu galiojančius reikalavimus.

Klozantelio liekanų koncentracija iš injekcijos vietos centro paimtuose mėginiuose buvo mažesnė už DLLK 29-ą dieną po injekcijos. Naudojant programinę įrangą WT1.4 atlikus statistinį liekanų mažėjimo duomenų vertinimą, nustatyta 41 paros išlauka.

Diskusija

Aptarti minėtų dviejų liekanų mažėjimo tyrimų skirtumai.

Šių tyrimų metu naudotuose dviejuose vaistuose yra beveik tokių pačių pagalbinių medžiagų, bet jų kiekiai skiriasi. Pagrindinio nevandeninio tirpiklio propilenglikolio kiekis abiejuose vaistuose skiriasi. Dėl skirtingo šios medžiagos kiekio šiuose vaistuose jie gali būti skirtingo klampumo, todėl klozantelis gali skirtingu greičiu absorbuotis iš injekcijos vietos; vis dėlto, laikomasi nuomonės, kad šis parametras neturi įtakos vaisto eliminacijos iš valgomų audinių greičiui, išskyrus pačią injekcijos vietą. Nustatytas 1-o ir 2-o tyrimų metu naudotų vaistų pH buvo to paties diapazono, tad pH – kaip skirtumus lemiančio veiksnio – įtakos galimybę galima atmesti.

Aptarti po oda injekcijos vietoje sušvirkšti absoliutūs vaistų kiekiai. Abiejų tyrimų metu gyvūnams buvo sušvirkšta 5 mg/kg kūno svorio dozė; vis dėlto dėl šių du tyrimų įtrauktų gyvūnų svorio skirtumų skyrėsi sušvirkšto vaisto tūris (tyrimo Nr. 1 metu gyvūnams sušvirkšta 6,7–8,4 ml vaisto, tyrimo Nr. 2 metu – 3,6–5,8 ml). Tai yra svarbus parametras, turintis įtakos liekanų koncentracijai injekcijos vietoje.

Be to, kiekviename iš pateiktų tyrimų naudotos skirtingų veislių avys. Atliekant pirmą tyrimą buvo naudojamos hibridinių Merinosų veislių avys, o atliekant antrą tyrimą – Ripollesa veislės avys, kurios auginamos tiek mėsai, tiek pienui. Atliekant tyrimą avių patelės buvo nepieningos. Remiantis turimais duomenimis neįmanoma nustatyti, ar šių veislių skirtumai turėjo kokios nors įtakos nustatytiems liekanų mažėjimo ypatumams.

Galiausiai, apsvarstyti tyrimų metu naudoti analizės metodai. Atliekant šiuos du tyrimus, avių audiniai buvo analizuojami skirtingais būdais – atliekant tyrimą Nr. 1 naudotas LC-MS/MS metodas, atliekant tyrimą Nr. 2 – HPLC-FD metodas. Abu registruotojai pateikė ataskaitas, kuriose buvo išsamiai pagrįstas

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

naudotų analizės metodų patikimumas; analizės metodų veiksmingumo charakteristikos aprašytos daugiausia laikantis šiuo metu patvirtintų standartų. Kalbant apie analizės metodų jautrumą, pažymėtina, kad atliekant tyrimą Nr. 1 nustatyta kiekio nustatymo riba raumenyse buvo 150 µg/kg, o atliekant tyrimą Nr. 2 – ne tokia jautri – 500 µg/kg. Atliekant tyrimą Nr. 1, radimo riba raumeniniame audinyje (<2 µg/kg) taip pat buvo žemesnė, nei atliekant tyrimą Nr. 2 (494 µg/kg).

Kadangi atliekant tyrimą Nr. 2 liekanų mažėjimo duomenys buvo surinkti tik injekcijos vietose, buvo galima sujungti arba palyginti tik šiame audinyje tyrimo Nr. 1 ir tyrimo Nr. 2 surinktus liekanų mažėjimo duomenis. Vis dėlto manoma, kad šie du tyrimai buvo atliekami nepakankamai panašiai, kad būtų galima atlikti šį palyginimą ir kartu padaryti išvadą dėl poveikio, kurį preparato sudėtis gali turėti liekanų mažėjimui injekcijos vietoje.

Iš turimų duomenų matyti, kad kepenys yra išlaukos laikotarpį lemiantis audinys, o vaisto absorbcijos iš injekcijos vietos greitis, taigi ir preparato sudėtis, neturėtų įtakos vaisto eliminacijos iš valgomų audinių greičiui. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad remiantis tyrimo Nr. 1 duomenimis pasiūlytą 107 parų išlaukos laikotarpį galima ekstrapoliuoti visiems susijusiems vaistams.

CVMP apsvairstė, ar, siekiant pašalinti bet kokius neaiškumus, susijusius su preparato sudėties skirtumų poveikiu injekcijos vietose, nereikėtų apriboti gyvūnams švirkščiamo tirpalo tūrio. Ši rizikos mažinimo priemonė buvo visapusiškai įvertinta ir aptarta CVMP ir nuspręsta, kad ji nebūtina. Toks sprendimas buvo pagrįstas toliau pateiktais argumentais.

- Tyrimo Nr. 1 metu pagal kepenų audinius nustatytas išlaukos laikotarpis buvo 28 paromis ilgesnis už pagal injekcijos vietų audinius nustatytą išlauką; tai yra pakankamai ilgas laikas, per kurį iki pasibaigiant 107 parų išlaukos laikotarpiui iš injekcijos vietos pasišalins bet kokios papildomos vaistų liekanos.
- Nors yra tam tikrų neaiškumų dėl to, kokios įtakos preparato sudėties skirtumai turėtų liekanų mažėjimo injekcijos vietose greičiui, atliekant tyrimą Nr. 1 gyvūnams švirkšto tirpalo tūris atitiko blogiausio atvejo scenarijų dėl naudotų gyvūnų svorio ir dėl to, kad vaistas dozuotas mg/kg, o ne mg/gyvūnui, tiriamų gyvūnų svorį lyginant su VICH gairėse Nr. 48² rekomenduojamu gyvūnų svoriu.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Įžanga

CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus avims po oda švirkščiamų injekcinių tirpalų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių viename mililitre yra 50 mg klozantelio (vienos veikliosios medžiagos), liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti gydytų avių skerdienai ir subproduktams taikytinos išlaukos laikotarpius.

Naudos įvertinimas

Nors šios kreipimosi procedūros metu konkrečiai nevertintas susijusių vaistų veiksmingumas gydant avis, laikomasi nuomonės, kad vertinami vaistai yra veiksmingi gydant minėtų parazitų infestacijas ir siekiant jų išvengti.

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

Rizikos įvertinimas

Susijusių veterinarinių vaistų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams, aplinkai keliama rizika ir parazitų atsparumas šiems vaistams nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

Nustatyta rizika susijusi su patvirtintų avims (skerdienai ir subproduktams) taikytinų išlaukos laikotarpių trukme, kuri kai kurių vaistų atveju gali būti nepakankama tam, kad klozantelio liekanų koncentracija iki išlaukos pabaigos nukristų žemiau patvirtintos DLLK ribos visuose valgomuose audiniuose, todėl tai kelia pavojų šiais vaistais gydytų avių skerdienos ir subproduktų vartotojams.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Siekdama užtikrinti iš gyvūnų, gydytų vaistais su klozanteliu, pagaminto maisto ir maisto produktų saugumą vartotojams, Europos Komisija nustatė klozantelio DLLK valgomuose avių audiniuose. Kad klozantelio liekanų koncentracija nukristų žemiau DLLK ribos, nuo gydymo iki skerdimo turi praeiti pakankamai laiko. Procedūroje dalyvaujantys registruotojai pateikė du liekanų mažėjimo tyrimus, kurie duomenų patikimumo, tyrimo modelio ir pateiktos informacijos bei rezultatų požiūriu buvo nepanašūs. Tačiau, remiantis šios procedūros metu įvertintais duomenimis, galima pateikti rekomendaciją avims po oda švirkščiamų injekcinių tirpalų forma tiekiamiems susijusiems vaistams, kurių viename mililitre yra 50 mg klozantelio (vienos veikliosios medžiagos), nustatyti avims (skerdienai ir subproduktams) taikytiną 107 parų išlaukos laikotarpį;

komitetas laikėsi nuomonės, kad dėl lėto ir nedidelio klozantelio metabolizmo, stipraus jungimosi prie baltymų ir užsilaikymo plazmoje, taip pat dėl ilgo eliminacijos iš audinių laiko, nustatyti preparatų sudėties skirtumai, dėl kurių gali skirtis jų absorbcijos iš injekcijos vietos greitis, neturėtų turėti įtakos galutiniam vaisto eliminacijos iš valgomų audinių, išskyrus pačią injekcijos vietą, greičiui;

CVMP apsvarstė rizikos mažinimo priemonę – galimybę apriboti didžiausią švirkščiamo tirpalo tūrį, bet galiausiai nuspręsta, kad tai nebūtina vartotojų saugumui užtikrinti. Toks sprendimas buvo pagrįstas toliau pateiktais argumentais.

- Tyrimo Nr. 1 metu pagal kepenų audinius nustatytas išlaukos laikotarpis buvo 28 paromis ilgesnis už pagal injekcijos vietų audinius nustatytą išlauką; tai yra ilgas laikas, per kurį iki pasibaigiant 107 parų išlaukos laikotarpiui iš injekcijos vietos pasišalins bet kokios papildomos vaistų liekanos.
- Nors yra tam tikrų neaiškumų dėl to, kokios įtakos preparato sudėties skirtumai turėtų liekanų mažėjimo injekcijos vietose greičiui, atliekant tyrimą Nr. 1 gyvūnams švirkšto tirpalo tūris atitiko blogiausio atvejo scenarijų dėl naudotų gyvūnų svorio ir dėl to, kad vaistas dozuotas mg/kg, o ne tiriamų gyvūnų svorį lyginant su VICH gairėse Nr. 48 rekomenduojamu gyvūnų svoriu.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvados

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų iš dalies pakeisti gydytų avių skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius ir nustatyti 107 parų išlauką.

Bendras susijusių veterinarinių vaistų naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto **aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

Kadangi

- remiantis pateiktais duomenimis prieita prie išvados, kad išsamų liekanų mažėjimo tyrimą, kuris buvo pateiktas kartu su paraiška gauti Flukiver 5% registracijos pažymėjimą, galima laikyti pagrindiniu tyrimu, nes jis buvo išsamiai aprašytas ir atitiko šiuo metu patvirtintus reikalavimus. Atliekant tyrimą Nr. 2, buvo tiriamos tik injekcijos vietos, be to, dėl skirtingos tyrimų eigos šio tyrimo duomenų negalima palyginti su tyrimo Nr. 1 duomenimis ir negalima jų bendrai vertinti. Be to, laikytasi nuomonės, kad tyrimo Nr. 2 metu surinkti duomenys netinkami išlaukos laikotarpiams nustatyti, net ir to vaisto, kuris buvo naudojamas minėtame tyrime, nes šio tyrimo metu liekanų mažėjimas buvo tiriamas tik injekcijos vietoje;
- iš tyrimo Nr. 1 duomenų matyti, kad kepenys yra išlaukos laikotarpį lemiantis audinys ir kad siekiant nustatyti išlauką, reikėtų naudoti alternatyvų metodą, kaip rekomenduojama CVMP pranešime dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo (EMA/CVMP/036/95), nes mėginant atlikti pasirinktą statistinę analizę, buvo įvykdytos ne visos statistinės analizės sąlygos. Pirmas laiko momentas, kai liekanų koncentracija visuose audiniuose yra mažesnė už DLLK, yra 89-a diena; pridėjus papildomą 20 proc. saugumo laikotarpį, kad būtų atsižvelgta į liekanų mažėjimo naudotų gyvūnų audiniuose kintamumą, apskaičiuotas 107 parų išlaukos laikotarpis;
- kadangi buvo pateikti duomenys, kuriais įrodyta, kad preparato sudėties įtaka absorbcijos iš injekcijos vietos greičiui yra nereikšminga, palyginti su labai lėta eliminacija iš kitų valgomų audinių, remiantis tyrimo Nr. 1 duomenimis nustatytą 107 išlaukos laikotarpį galima ekstrapoliuoti visiems susijusiems vaistams;
- dėl poreikio pateikti rekomendacijas dėl didžiausio švirkščiamo tirpalo tūrio, jeigu skirtųsi liekanų mažėjimo injekcijos vietoje greitis, CVMP laikosi nuomonės, kad nėra būtinybės tokiu būdu apriboti šių vaistų naudojimą;
- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų iš dalies pakeisti gydytų avių skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti vaisto informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo keisti avims po oda švirkščiamų injekcinių tirpalų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių viename mililitre yra 50 mg klozantelio (vienos veikliosios medžiagos), (žr. I priedą) registracijos pažymėjimų sąlygas, kad, atsižvelgiant į III priede išdėstytus rekomenduojamus vaisto informacinių dokumentų pakeitimus, būtų iš dalies pakeisti veterinarinio vaisto aprašai, ženklinimas ir informaciniai lapeliai.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio **skyrių** pakeitimai

Preparato **charakteristikų** santrauka

4.11 Išlauka

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 107 paros.

Negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui, įskaitant užtrūkusias avis. Negalima naudoti avims, kurių pieną numatyta naudoti žmonių maistui, 1 metus iki pirmo ėriavimosi.

Ženklinimas

8. IŠLAUKA

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 107 paros.

Negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui, įskaitant užtrūkusias avis. Negalima naudoti avims, kurių pieną numatyta naudoti žmonių maistui, 1 metus iki pirmo ėriavimosi.

Pakuotės lapelis

10. IŠLAUKA

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 107 paros.

Negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui, įskaitant užtrūkusias avis. Negalima naudoti avims, kurių pieną numatyta naudoti žmonių maistui, 1 metus iki pirmo ėriavimosi.