

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, **zāļu** formu, stiprumu, **dzīvnieku** sugu, lietošanas veidu un **reģistrācijas apliecības īpašnieku** saraksts **dalībvalstīs**

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnie ku sugas	Ievadišanas veids
Bulgārija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Bulgārija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Horvātija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Čehijas Republika	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Dānija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Igaunija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Francija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnie ku sugas	Ievadišanas veids
Ungārija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Īrija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Latvija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Lietuva	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Rumānija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Slovēnija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnie ku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Spānija	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Spānija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Spānija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Zviedrija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	liellopi, aitas	aitām: subkutāni
Apvienotā Karaliste	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	Klozantels	50 mg/ml	šķīdums injekcijām	aitas	aitām: subkutāni

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums **grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā** un lietošanas **instrukcijā**

Klozantelu 50 mg/ml (kā vienīgo aktīvo sastāvdaļu) saturošu veterināro zāļu, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām subkutānai ievadīšanai aitām, zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (sk. I pielikumu)

1. Ievads

Klozantels ir salicilanilīda prethelminthu līdzeklis, t. i., sintētisks pretparazītu līdzeklis, kas iedarbojas pret aitu un liellopu aknu trematodēm, asinssūcējām nematodēm un dažiem posmkājiem kāpuru stadijās. Ieteicamās devas ir 2,5 mg vai 5 mg klozantela uz 1 kg ķermeņa masas liellopiem un aitām atkarībā no parazīta sugas un/vai parazīta dzīves stadijas ārstēšanas laikā.

Pieteikums tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, proti, kā pieteikums ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības piešķiršanai decentralizētās procedūras veidā attiecībā uz veterinārajām zālēm Santiola, kas satur 50 mg/ml klozantela un kuru atsaucē dalībvalsts ir Īrija (IE/V/0377/001/DC). Atsaucē zāles ir Flukiver 50 mg/ml šķīdums injekcijām, kas dažādās dalībvalstīs ir reģistrēts kopš 1989. gada.

Cita (nacionālās procedūras veidā reģistrēta) Flukiver šķīduma injekcijām versija ir reģistrēta Francijā kopš 1981. gada. Šo zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumus mainīja 2016. gadā, kad ierobežojumu periodu attiecībā uz aitām (gaļu un subproduktiem) palielināja no 77 dienām līdz 107 dienām, pamatojoties uz izmaiņu procedūras laikā iesniegtajiem datiem.

Ģenēriskajām zālēm Santiola ierosinātais ierobežojumu periods attiecībā uz aitu gaļu bija 77 dienas, tāpat kā atsaucē zālēm Īrijā (lai gan Santiola pieteikšanas procedūras laikā mērķa suga "aitas" bija izņemta no atsaucē zāļu informācijas), bet tas neatbilst datiem, ko procedūras laikā iesniedza Francija.

Tika norādīts, ka 50 mg/ml klozantelu (kā vienīgo aktīvo vielu) saturošām veterinārajām zālēm, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām subkutānai ievadīšanai aitām, visā ES ir apstiprināti dažādi ierobežojumu periodi attiecībā uz aitām (gaļu un subproduktiem), proti, no 28 līdz 107 dienām. Tāpēc Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka Eiropas Savienības patērētāju drošības aizsardzības nolūkā šis jautājums ir jānodod CVMP, un lūdza komiteju izskatīt visus pieejamos datus par atlieku izzušanu un ieteikt ierobežojumu periodu attiecībā uz aitām (gaļu un subproduktiem).

2. Pieejamo datu apspriešana

Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Tika saņemta informācija par attiecīgo zāļu (n = 5) sastāvu. Divas no zālēm ir ļoti līdzīgas, jo tie ir šķīdumi ar līdzīgām palīgvielām un tajos līdzīgā proporcijā ir izmantots ūdens un propilēnglikols kā nesējs. Vienas no šīm zālēm (Flukiver 5 %) tika izmantotas pivotālā atlieku pētījumā jeb 1. pētījumā. Taču pastāv dažas nozīmīgas sastāva atšķirības starp šīm un pārējām zālēm, kas iekļautas šīs pārvērtēšanas procedūras tvērumā. Zālēm "Endoex Solucion Inyectable", ko izmantoja 2. pētījumā, propilēnglikola līmenis nav salīdzināms ar 1. pētījumā izmantotajām zālēm. Vēl citām zālēm kā galvenais nesējs ir izmantots propilēnglikols, un tās nesatur ūdeni injekcijām. Savukārt pēdējo zāļu sastāvā ir liels glicerīnformāla procentuālais daudzums. Sastāva atšķirību dēļ var atšķirties aktīvās vielas uzsūkšanās no injekcijas vietas un līdz ar to arī vispārējais atlieku izzušanas modelis. Par pēdējām divām minētajām zālēm netika iesniegti nekādi atlieku izzušanas dati.

Tika iesniegti dati par šo zāļu sastāvā izmantoto dažādo šķīdinātāju fizikāli ķīmiskajām īpašībām, konkrēti par relatīvo viskozitāti un to, kā tā ietekmētu uzsūkšanos no injekcijas vietas. Propilēnglikolam ir lielāka viskozitāte nekā glicerīnformālam, kam savukārt ir lielāka viskozitāte nekā ūdenim. Ir pierādīts, ka kopumā jo augstāka ir zāļu viskozitāte, jo lēnāk notiek uzsūkšanās no injekcijas vietas. Uzskatīja, ka glicerīnformāla klātbūtne vienās no zālēm ietekmē šo zāļu kopējo viskozitāti mazāk nekā propilēnglikols, salīdzinot ar ūdeni. Ņemot vērā šo palīgvielu relatīvās proporcijas, nav iemesla uzskatīt, ka glicerīnformālu saturošajām zālēm varētu būt lielāka viskozitāte nekā dažām citām šajā pārvērtēšanas procedūrā ietvertajām zālēm.

Pierādīja arī, ka kopumā jo lielāks ir injekcijas tilpums, jo lēnāk notiek uzsūkšanās no injekcijas vietas.

Farmakokinētika

Pamatojoties uz klozantela farmakokinētiku, tika iesniegti dati, apliecinot, ka zāļu sastāva atšķirības un līdz ar to potenciālās atšķirības ātrumā, ar kādu zāles uzsūcas no injekcijas vietas, neietekmē kopējo elimināciju no ēdamiem audiem, izņemot pašu injekcijas vietu.

Ievadot parenterāli, klozantels relatīvi ātri uzsūcas sistēmiskajā asinsritē ($T_{maks.} = 8-24$ h) un lielā mērā piesaistās plazmas albumīnam. Klozantels lēni izdalās no plazmas un ļoti lēni metabolizējas, tāpēc tas ilgstoši saglabājas asinsritē. Eliminācijas pusperiods aitu plazmā ir 22,7 dienas. Pēc intramuskulāras ievadīšanas lielākā daļa (90 %) no klozantela devas neizmainītā veidā tiek izvadīta ar žulti/fēcēm, bet tikai 10 % tiek izvadīti 48 stundu laikā, pēc tam eliminācijas ātrums turpina samazināties un katru dienu tiek eliminēti 1–2 % no devas.

Tāpēc uzskata, ka uzsūkšanās ātrums no injekcijas vietas, ko mēra stundās/dienās, nenozīmīgi ietekmē ātrumu eliminācijai no ēdamiem audiem, ko mēra nedēļās.

Atlieku izzušana no aitu **gaļas** un subproduktiem

Atlieku izzušanas datus iesniedza divi no attiecīgajiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem.

1. pētījums

Tika iesniegts labai laboratorijas praksei (LLP) atbilstošs atlieku izzušanas pētījums ar aitām, pētot veterinārās zāles Flukiver 5 %, kas satur 50 mg/ml klozantelu. Zāles aitām tika ievadītas ar subkutānu injekciju vienreizējā ieteicamajā devā, kas ir 5 mg klozantela uz 1 kg ķermeņa masas. Pētījumu veica 2016. gadā ar 20 ārstētiem dzīvniekiem (piecām jauktu-dzimumu grupām, katrā pa četriem dzīvniekiem) un kontrolgrupu, kurā bija divi neārstēti dzīvnieki.

Paraugus no visiem ēdamajiem audiem, tostarp injekcijas vietām, ņēma 19., 40., 61., 89. un 103. dienā pēc ārstēšanas un analizēja ar SPE-LC-MS/MS metodi, kas ir validēta saskaņā ar spēkā esošajām prasībām.

Klozantela atlieku koncentrācija zem attiecīgā maksimāli pieļaujamā atlieku daudzuma (MRL) nierēs bija 19. dienā pēc zāļu ievadīšanas, muskuļos un taukos – 40. dienā pēc zāļu ievadīšanas un aknās – 89. dienā pēc zāļu ievadīšanas. Atlieku daudzums injekcijas vietā zem MRL vērtības muskuļiem bija 61. dienā pēc zāļu ievadīšanas.

Atlieku izzušanas dati par marķiera audiem aknām neļauj statistiski noteikt ierobežojumu periodu (pieņēmums par parastu kļūdu izplatību nepiepildījās). Tāpēc tika noteikts 107 dienas ilgs ierobežojumu periods, izmantojot "alternatīvu" metodi saskaņā ar CVMP piezīmi attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu saskaņošanai (EMEA/CVMP/036/95)¹.

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

2. pētījums

Tika iesniegts LLP atbilstošs atlieku izzušanas pētījums ar aitām, kurā pētītas veterinārās zāles Endoex Solucion Injectable, kas satur 50 mg/ml klozantelu. Zāles aitām tika ievadītas ar subkutānu injekciju vienreizējā ieteicamajā devā, kas ir 5 mg klozantela uz 1 kg ķermeņa masas. Pētījumu veica 2009. gadā ar 30 ārstētiem dzīvniekiem (piecām jauktu dzimumu grupām, katrā pa sešiem dzīvniekiem) un kontrolgrupu, kurā bija viens neārstēts dzīvnieks.

Pamatojoties uz sākotnējā LLP principiem neatbilstoša pētījuma rezultātiem, analīzei ņēma tikai audus no injekcijas vietas. Taču, ņemot vērā šā eksperimentālā pētījuma rezultātus un no tā iegūstamo ierobežoto informāciju, šis secinājums varētu būt nepilnīgs, jo atlieku koncentrācija audu paraugos nebija zemāka par attiecīgajām MRL vērtībām. Tāpēc no šiem datiem nevarēja noskaidrot, kuri audi nosaka ierobežojumu periodu.

LLP pētījumā paraugus no injekcijas vietām ņēma 2., 7., 14., 24. un 29. dienā pēc ārstēšanas un analizēja ar HPLC-FD metodi, kas ir validēta saskaņā ar spēkā esošajām prasībām.

Klozantela atlieku koncentrācija pamata injekcijas vietas paraugos mazāka par MRL bija 29. dienā pēc zāļu ievadīšanas. Pēc atlieku izzušanas datu statistiskā novērtējuma, izmantojot WT1.4 programmatūru, noteica 41 dienu ilgu ierobežojumu periodu.

Diskusija

Tika apsvērtas atšķirības starp abiem atlieku pētījumiem.

Abas pētījumos izmantotās zāles satur gandrīz vienādas palīgvielas, bet atšķirīgā daudzumā. Abās zālēs atšķirīgā daudzumā kā galvenais bezūdens nesējs ir izmantots propilēnglikols. Atšķirīgā tā daudzuma dēļ var atšķirties zāļu viskozitāte un līdz ar to arī klozantela uzsūkšanās ātrums no injekcijas vietas. Tomēr neuzskata, ka šis parametrs ietekmē eliminācijas ātrumu no ēdamiem audiem, izņemot pašu injekcijas vietu. Noteiktais pH līmenis 1. un 2. pētījumā izmantotajām zālēm bija vienā diapazonā, tāpēc pH līmeņa ietekmi uz atšķirībām var izslēgt.

Tika ņemts vērā absolūtais zāļu daudzums, ko subkutāni ievadīja injekcijas vietā. Abos pētījumos lietoja zāles devā 5 mg/kg ķermeņa masas, bet, tā kā abos pētījumos izmantoto dzīvnieku ķermeņa masas atšķīrās, arī ievadītais zāļu tilpums bija atšķirīgs (1. pētījumā ievadīja 6,7–8,4 ml, 2. pētījumā ievadīja 3,6–5,8 ml). To uzskata par svarīgu parametru, kas ietekmē atlieku daudzumu injekcijas vietā.

Turklāt katrā no iesniegtajiem pētījumiem tika izmantotas atšķirīgas aitu šķirnes. Pirmajā pētījumā izmantoja merīnaitu krustojumus, ko audzēja gaļas ieguvei, bet otrajā pētījumā izmantoja Ripollesas šķirnes aitas, ko audzēja gaļas un piena ieguvei. Aitu mātītēm pētījuma laikā nebija laktācijas. No pieejamajiem datiem nevar secināt, vai atšķirības starp šķirnēm ietekmēja novērotos atlieku izzušanas modeļus.

Visbeidzot tika izvērtētas izmantotās analīžu metodes. Abos pētījumos aitu audus analizēja atšķirīgi:

1. pētījumā kā analīžu metodi izmantoja LC-MS/MS, otrajā pētījumā – HPLC-FD. Abi reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza ziņojumus, detalizēti aprakstot izmantotās analīžu metodes validāciju, kā arī raksturojot veikspēju lielākoties saskaņā ar spēkā esošajiem standartiem. Attiecībā uz jutību 1. pētījumā konstatētā kvantitatīvās noteikšanas robeža muskuļos bija 150 µg/kg, bet 2. pētījumā bija zemāks jutīgums un kvantitatīvās noteikšanas robeža bija 500 µg/kg. Arī noteikšanas robeža muskuļos 1. pētījumā bija zemāka (< 2 µg/kg) nekā 2. pētījumā (492 µg/kg).

Tā kā 2. pētījumā tika apkopti tikai dati par injekcijas vietām, no 1. un 2. pētījuma būtu iespējams kombinēt vai salīdzināt tikai datus par atlieku izzušanu no šiem audiem. Taču šo abu pētījumu norise

netiek uzskatīta par pietiekami līdzīgu, lai varētu veikt šādu salīdzināšanu un attiecīgi secināt, kādā mērā zāļu sastāvs varētu būt ietekmējis atlieku izzušanu no injekcijas vietas.

Pieejamie dati liecina, ka aknas ir audi, pēc kuriem jānosaka ierobežojumu periods, un ātrumu, ar kādu notiek eliminācija no ēdamiem audiem, neietekmētu uzsūkšanās ātrums no injekcijas vietas un attiecīgi neietekmētu zāļu sastāvs. Tādēļ komiteja uzskatīja, ka ierosināto 107 dienu ierobežojumu periodu, kas izriet no 1. pētījuma, var ekstrapolēt uz visām attiecīgajām zālēm.

CVMP apsvēra, vai būtu nepieciešams ierobežot injekcijas tilpumu, lai mazinātu neskaidrības par sastāvu atšķirību ietekmi injekcijas vietā. CVMP rūpīgi izvērtēja un apsprieda šo riska mazināšanas pasākumu un nolēma, ka tas nebūtu nepieciešams. Pamatojums tam ir šāds:

- konkrētiem audiem raksturīgais ierobežojumu periods, ko noteica 1. pētījumā, aknām bija par 28 dienām ilgāks nekā injekcijas vietām, un tas sniedz pietiekami ilgu laiku, kurā atliekas var izzust no papildu injekcijas vietām, pirms ir pagājis 107 dienas ilga ierobežojumu periods.
- Lai gan ir dažas neskaidrības par sastāva atšķirību iespējamo ietekmi uz izzušanas ātrumu no injekcijas vietām, 1. pētījumā izmantotie injekciju tilpumus uzskatīja par pamatotiem sliktākā gadījuma scenārijā, ņemot vērā pētījumā izmantoto dzīvnieku ķermeņa masu un devu režīma noteikšanu kā mg/kg, nevis mg uz dzīvnieku, ja salīdzina ar VICH GL 48 vadlīnijās ieteikto dzīvnieku ķermeņa masu.²

3. Ieguvumu un riska **novērtējums**

Ievads

Veterināro zāļu komitejai lūdza izskatīt visus pieejamos atlieku izzušanas datus par 50 mg/ml klozantelu (kā vienīgo aktīvo vielu) saturošām veterinārajām zālēm, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām subkutānai ievadīšanai aitām, un ieteikt ierobežojumu periodus gaļai un subproduktiem, kas iegūti no ārstētajām aitām.

Ieguvumu **novērtējums**

Lai gan šajā pārvērtēšanas procedūrā netika īpaši vērtēta attiecīgo zāļu efektivitāte, uzskata, ka vērtējamās zāles efektīvi ārstē un novērš minēto parazītu invāzijas.

Riska **novērtējums**

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam, vides risks un parazītu rezistence.

Tika konstatēts risks saistībā ar atļauto ierobežojumu periodu ilgumu attiecībā uz aitām (gaļu un subproduktiem), jo dažām zālēm tas var būt pārāk īss, lai līdz ierobežojumu perioda beigām klozantela atliekas paspētu nokristies zem atļautā MRL līmeņa visos ēdamajos audos, tāpēc rodas risks patērētājiem, kuri lieto gaļu un subproduktus, kas iegūti no aitām pēc ārstēšanas ar šīm zālēm.

Riska **pārvaldības** vai **mazināšanas pasākumi**

Lai gādātu par to patērētāju drošību, kuri lieto ēdienus un pārtikas produktus, kas iegūti no dzīvniekiem pēc ārstēšanas ar klozantelu saturošām zālēm, Eiropas Komisija ir noteikusi klozantela MRL ēdamos aitu audos. Lai klozantela atliekas nokristos zem MRL līmeņa, jābūt pietiekami ilgam laikam starp ārstēšanu un kaušanu. Procedūrā iesaistītie reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza

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

divus atlieku izzušanas pētījumus, bet to datu ticamība, pētījumu plānojumi un ziņošanas process, kā arī pētījumu rezultāti nebija salīdzināmi. Taču, pamatojoties uz šajā procedūrā izvērtētajiem datiem, var ieteikt 107 dienas ilgu ierobežojumu periodu aitām (gaļai un subproduktiem) saistībā ar attiecīgām zālēm, kas satur 50 mg/ml klozantela (kā vienīgo aktīvo sastāvdaļu) un ir pieejamas kā šķīdums injekcijām subkutānai ievadīšanai aitām.

Komiteja uzskatīja, ka sakarā ar klozantela lēno un ierobežoto metabolismu, augsto spēju piesaistīties olbaltumvielām un saglabāties plazmā, kā arī ilgstošo eliminācijas laiku no audiem, novērotajām zāļu sastāva atšķirībām, kas var mainīt uzsūkšanās ātrumu no injekcijas vietas, nevajadzētu ietekmēt galīgo ātrumu, ar kādu notiek eliminācija no ēdamiem audiem, izņemot pašu injekcijas vietu.

CVMP kā papildu riska mazināšanas pasākumu apsvēra ierobežot injekciju tilpumu, bet galu galā tika nolemts, ka tas nav nepieciešams, lai panāktu patērētāju drošību. Pamatojums tam ir šāds:

- konkrētiem audiem raksturīgais ierobežojumu periods, ko noteica 1. pētījumā, aknām bija par 28 dienām ilgāks nekā injekcijas vietām, un tas sniedz ilgu laiku, kurā atliekas var izzust no papildu injekcijas vietām, pirms ir pagājis 107 dienas ilga ierobežojumu periods.
- Lai gan ir dažas neskaidrības par sastāva atšķirību iespējamo ietekmi uz izzušanas ātrumu no injekcijas vietām, 1. pētījumā izmantotos injekciju tilpumus uzskatīja par pamatotiem sliktākā gadījuma scenārijā, ņemot vērā pētījumā izmantoto dzīvnieku ķermeņa masu un devas noteikšanu kā mg/kg, ja salīdzina ar VICH GL 48 vadlīnijās ieteikto dzīvnieku ķermeņa masu.

Ieguvumu un riska **attiecības novērtējums** un **secinājumi**

Ņemot vērā pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, CVMP secināja, ka patērētāju drošības nolūkos ierobežojumu periods no ārstētām aitām iegūtas gaļas un subproduktu lietošanai ir jāmaina uz 107 dienām.

Vispārējā attiecīgo veterināro zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā (sk. III pielikumu).

Pamatojums **grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā**

Tā kā:

- no iesniegtajiem datiem tika secināts, ka iesniegto pilnīgo atlieku izzušanas pētījumu par Flukiver 5 % (1. pētījumu) var uzskatīt par pivotālo pētījumu, jo tajā bija atbilstošs ziņošanas process un tas labi atbilda spēkā esošajām prasībām. 2. pētījumā tika pētītas tikai injekcijas vietas, un datus no šī pētījuma nevar salīdzināt vai kombinēt ar datiem no 1. pētījuma, jo pastāv atšķirības pētījumu norisē. Turklāt tika uzskatīts, ka 2. pētījumā sniegtie dati nav piemēroti ierobežojumu perioda noteikšanai pat attiecībā uz šajā pētījumā izmantotajām zālēm, jo tika pētīta atlieku izzušana tikai injekcijas vietā;
- dati no 1. pētījuma liecina, ka ierobežojumu periods ir jānosaka pēc aknu audiem un jāizmanto "alternatīva metode" saskaņā ar ieteikumiem CVMP piezīmē attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu saskaņošanai (EMA/CVMP/036/95), lai noteiktu ierobežojumu periodu, jo, mēģinot izmantot izvēlēto statistisko analīzi, netiek izpildīti visi statistiskie pieņēmumi. Pirmais laika punkts, kad visu atlieku līmenis ir mazāks par MRL, ir 89 dienas, un, pieskaitot drošības periodu 20 %, lai ņemtu vērā mainīgos atlieku izzušanas rādītājus dažādiem pētījumos izmantotajiem dzīvniekiem, aprēķināts ierobežojumu periods 107 dienas;

- tā kā ir iesniegti dati, kas apliecina, ka sastāva ietekme uz uzsūkšanās ātrumu no injekcijas vietas ir maznozīmīga, salīdzinot ar ļoti lēno tempu, kādā notiek eliminācija no citiem ēdamiem audiem, 1. pētījumā noskaidroto ierobežojumu periodu 107 dienas var ekstrapolēt uz visām attiecīgajām zālēm;
- attiecībā uz nepieciešamību ieteikt maksimālo injekcijas tilpumu gadījumos, kad ir kādas atšķirības atlieku izzušanā no injekcijas vietas, CVMP neuzskata, ka vajadzētu šādi ierobežot šo zāļu lietošanu;
- pamatojoties uz pieejamajiem datiem, CVMP uzskatīja, ka patērētāju drošības nolūkos ir jāgroza ierobežojumu periods no ārstētām aitām iegūtas gaļas un subproduktu izmantošanai;
- CVMP uzskatīja, ka šajā procedūrā vispārējā zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā;

CVMP ieteica mainīt reģistrācijas apliecības noteikumus 50 mg/ml klozantelu (kā vienīgo aktīvo vielu) saturošām veterinārajām zālēm, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām subkutānai ievadīšanai aitām (sk. I pielikumu), lai grozītu zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju atbilstoši ieteiktajām izmaiņām zāļu informācijā, kā norādīts III pielikumā.

III pielikums

Zāļu apraksta, **marķējuma** teksta un lietošanas instrukcijas
attiecīgo punktu **izmaiņas**

Zāļu apraksts

4.11 Ierobežojumu periods(-i)

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 107 dienas.

Nav atļauts lietot aītām, no kurām iegūst pienu lietošanai cilvēku uzturā, arī cietstāvēšanas periodā. Nelietot viena gada laikā pirms pirmās atnešanās reizes aītām, no kurām paredzēts iegūt pienu lietošanai cilvēku uzturā.

Marķējums

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 107 dienas.

Nav atļauts lietot aītām, no kurām iegūst pienu lietošanai cilvēku uzturā, arī cietstāvēšanas periodā. Nelietot viena gada laikā pirms pirmās atnešanās reizes aītām, no kurām paredzēts iegūt pienu lietošanai cilvēku uzturā.

Lietošanas instrukcija

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 107 dienas.

Nav atļauts lietot aītām, no kurām iegūst pienu lietošanai cilvēku uzturā, arī cietstāvēšanas periodā. Nelietot viena gada laikā pirms pirmās atnešanās reizes aītām, no kurām paredzēts iegūt pienu lietošanai cilvēku uzturā.