

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Bulgarije	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Bulgarije	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Kroatië	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Tsjechië	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Denemarken	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Estland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Frankrijk	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Hongarije	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Ierland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Letland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Litouwen	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Roemenië	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Slovenië	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Spanje	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Spanje	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Spanje	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Spanje	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Zweden	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	rundere n, schapen	schapen: subcutaan
Verenigd Koninkrijk	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	Closantel	50 mg/ml	oplossing voor injectie	schapen	schapen: subcutaan

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die 50 mg closantel per ml bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor subcutaan gebruik bij schapen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Closantel is een salicylanilide-wormmiddel, een synthetisch antiparasiticum met werkzaamheid tegen leverbot, hematofage nematoden en larvenstadia van enkele artropoden bij schapen en runderen. De aanbevolen doses zijn 2,5 mg of 5 mg closantel per kg lichaamsgewicht (lg) voor runderen en schapen, afhankelijk van de parasitaire soort en/of het parasitaire levensstadium op het moment van behandeling.

Er werd een aanvraag krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG ingediend, d.w.z. een generieke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Santiola, dat 50 mg closantel per ml bevatte, met Ierland als referentielidstaat (IE/V/0377/001/DC). Het referentiemiddel is Flukiver 50 mg/ml oplossing voor injectie, dat sinds 1989 in verschillende lidstaten is goedgekeurd.

Een andere (nationaal goedgekeurde) versie van Flukiver oplossing voor injectie is in Frankrijk al sinds 1981 goedgekeurd; de handelsvergunning voor dit product werd gewijzigd in 2016 en de wachttijden voor schapen ((orgaan)vlees) werden verhoogd van 77 dagen tot 107 dagen naar aanleiding van gegevens die tijdens de wijzigingsprocedure werden verstrekt.

De voorgestelde wachttijd voor schapenvlees voor het generieke middel Santiola bedroeg 77 dagen, in overeenstemming met het Ierse referentiemiddel (hoewel de doelsoort 'schapen' tijdens de aanvraagprocedure voor Santiola werd verwijderd van het referentiemiddel), maar niet in overeenstemming met de gegevens die door Frankrijk tijdens de procedure werden verstrekt.

Er is opgemerkt dat er verschillende goedgekeurde wachttijden zijn voor schapen ((orgaan)vlees) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die 50 mg closantel per ml bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) die in de hele EU worden geleverd als oplossing voor injectie voor subcutaan gebruik bij schapen, namelijk tussen 28 dagen en 107 dagen. Het Verenigd Koninkrijk was dan ook van oordeel dat het noodzakelijk is de zaak te verwijzen naar het CVMP om de veiligheid voor de consument in de Unie te beschermen en verzocht het Comité alle beschikbare gegevens over residu-depletie te bestuderen en wachttijden voor schapen ((orgaan)vlees) aan te bevelen.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Er is informatie ontvangen over de samenstelling van de betrokken producten (n = 5). Twee productformuleringen komen sterk overeen, aangezien het oplossingen zijn met vergelijkbare hulpstoffen en een vergelijkbaar percentage water en propyleenglycol als het vehiculum. Een van deze producten ('Flukiver 5%') werd gebruikt in het centrale residuonderzoek (onderzoek 1). Er zijn echter enkele significante verschillen tussen deze en de andere productformuleringen die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure vallen. Het product dat in onderzoek 2 werd gebruikt, Endoex Solucion Injectable, heeft een gehalte aan propyleenglycol dat niet vergelijkbaar is met het product dat in onderzoek 1 werd gebruikt. Een ander product heeft propyleenglycol als het

belangrijkste vehiculum en omvat geen water voor injectie. Het laatste product is geformuleerd met een groot percentage glycerolformal. Verschillen in formulering kunnen een verschil maken voor de wijze waarop het werkzame bestanddeel uit de injectieplaats wordt geabsorbeerd, en derhalve ook voor het totale residudepletiepatroon. Voor de twee laatstgenoemde producten werden geen residudepletiegegevens verstrekt.

Er werden gegevens verstrekt over de fysisch-chemische eigenschappen van de verschillende oplosmiddelen die in deze productformuleringen werden gebruikt, met name met betrekking tot hun relatieve viscositeit, en de invloed ervan op de absorptie uit de injectieplaats. De viscositeit van propyleenglycol is hoger dan die van glycerolformal die hoger is dan de viscositeit van water. Het is gebleken dat in het algemeen geldt dat hoe hoger de viscositeit van het product, hoe langzamer de snelheid van absorptie uit de injectieplaats. Er werd geoordeeld dat de aanwezigheid van glycerolformal in één product een minder groot effect dan propyleenglycol op de totale viscositeit van het product heeft in vergelijking met dat van water. Gezien de relatieve percentages van deze hulpstoffen was er geen reden om te verwachten dat de viscositeit van het product met glycerolformal groter zou zijn dan dat van sommige andere producten die in deze verwijzing zijn opgenomen.

Het bleek ook dat in het algemeen geldt dat hoe hoger het injectievolume, hoe langzamer de snelheid van absorptie uit de injectieplaats.

Farmacokinetiek

Er werden gegevens met betrekking tot de farmacokinetiek van closantel verstrekt die aantoonde dat de verschillen in formulering, en daarmee de mogelijke verschillen in de snelheid van absorptie uit de injectieplaats, geen invloed hebben op de totale eliminatie uit de eetbare weefsels, afgezien uit de injectieplaats zelf.

Bij parenterale toediening wordt closantel relatief snel geabsorbeerd in de systemische circulatie ($T_{\max}$ = 8 – 24 uur) en sterk gebonden aan albumine in het plasma. Het komt langzaam vrij uit het plasma en wordt zeer langzaam gemetaboliseerd, en blijft daardoor lange tijd in de circulatie; de plasma-eliminatiehalfwaardetijd bij schapen bedraagt 22,7 dagen. Het grootste deel (90%) van een dosis closantel wordt na intramusculaire toediening ongewijzigd in de gal/feces uitgescheiden, maar slechts 10% binnen 48 uur, waarna de snelheid verder afneemt, zodat elke dag 1-2% van de dosis wordt geëlimineerd.

Daarom wordt geoordeeld dat de snelheid van absorptie uit de injectieplaats, die in uren/dagen wordt gemeten, een te verwaarlozen invloed zal hebben op de snelheid van eliminatie uit de eetbare weefsels, die in weken wordt gemeten.

Residuepletie in (orgaan)vlees van schapen

Twee van de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen hebben residuepletiegegevens ingediend.

Onderzoek 1

Er werd een GLP-conform residuepletieonderzoek bij schapen ingediend, dat was uitgevoerd met het diergeneesmiddel 'Flukiver 5%', een product dat 50 mg closantel per ml bevatte. Het product werd via subcutane injectie toegediend aan schapen in de enkele aanbevolen dosis van 5 mg closantel per kg lichaamsgewicht. Het onderzoek werd in 2016 uitgevoerd met 20 behandelde dieren (vijf groepen van gemengd geslacht van vier dieren) en een controlegroep bestaande uit twee onbehandelde dieren.

Alle eetbare weefsels, met inbegrip van injectieplaatsen, werden op dag 19, 40, 61, 89 en 103 na behandeling bemonsterd en geanalyseerd met een SPE-LC-MS/MS-analysemethode die overeenkomstig de huidige voorschriften is gevalideerd.

De concentraties van closantelresiduen lagen voor de nieren 19 dagen na toediening onder de maximumwaarden voor residuen (MRL's); voor spieren en vet was dit 40 dagen en voor de lever 89 dagen. De residuen op de injectieplaats lagen voor spieren 61 dagen na toediening onder de MRL.

Met de residudepletiegegevens voor het markerweefsel, lever, is geen statistische bepaling van een wachttijd mogelijk (aan de aanname van normale foutenverdeling werd niet voldaan). Als gevolg hiervan werd een wachttijd van 107 dagen bepaald onder gebruikmaking van de 'alternatieve' methode, in overeenstemming met het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95)¹.

Onderzoek 2

Er werd een GLP-conform residudepletieonderzoek bij schapen ingediend, dat was uitgevoerd met het diergeneesmiddel 'Endoex Solucion Injectable', een product dat 50 mg closantel per ml bevatte. Het product werd via subcutane injectie toegediend aan schapen in de enkele aanbevolen dosis van 5 mg closantel per kg lichaamsgewicht. Het onderzoek werd in 2009 uitgevoerd met 30 behandelde dieren (vijf groepen van gemengd geslacht van zes dieren) en een controlegroep bestaande uit één onbehandeld dier.

Op basis van de resultaten van een voorbereidend niet-GLP-onderzoek werden alleen de injectieplaatsweefsels verzameld voor analyse. Gezien de resultaten van dit vooronderzoek en de beperkte informatie die ze opleveren, is deze conclusie echter mogelijk niet adequaat, aangezien de residuconcentraties in de bemonsterde weefsels niet onder de desbetreffende MRL's vielen; het was dan ook niet mogelijk om uit deze gegevens het wachtermijn-bepalende weefsel af te leiden.

In het GLP-onderzoek werden de injectieplaatsen bemonsterd op dag 2, 7, 14, 24 en 29 na behandeling en geanalyseerd met een HPLC-FD-analysemethode die overeenkomstig de huidige voorschriften is gevalideerd.

De concentratie van closantelresiduen in de kern-injectieplaatsmonsters lagen 29 dagen na toediening onder de MRL. Na statistische beoordeling van de residudepletiegegevens met behulp van de WT1.4-software werd een wachttijd van 41 dagen vastgesteld.

Discussie

De verschillen tussen de twee residuonderzoeken zijn bestudeerd.

De twee producten die in de onderzoeken zijn gebruikt omvatten bijna dezelfde hulpstoffen, maar wel in verschillende hoeveelheden. Het belangrijkste niet-waterige vehiculum, propyleenglycol, is in beide producten in verschillende hoeveelheden aanwezig. De producten kunnen door de verschillende hoeveelheden een verschillende viscositeit hebben, en daardoor een verschillende snelheid van absorptie van closantel uit de injectieplaats; deze parameter wordt echter niet geacht van invloed te zijn op de snelheid van eliminatie uit de eetbare weefsels, behalve op de injectieplaats zelf. De gespecificeerde pH-waarden van de producten die in onderzoek 1 en 2 werden gebruikt, weken niet sterk van elkaar af; het effect van de pH om eventuele verschillen te verklaren kan dus worden uitgesloten.

Er is gekeken naar de absolute hoeveelheden die subcutaan op de injectieplaats zijn geïnjecteerd. In beide onderzoeken werd een dosis van 5 mg/kg lichaamsgewicht toegediend; vanwege verschillen in het gewicht van de dieren in de twee onderzoeken was het volume van het toegediende product echter verschillend (6,7 - 8,4 ml toegediend in onderzoek 1; 3,6 - 5,8 ml toegediend in onderzoek 2). Dit wordt beschouwd als een belangrijke parameter die van invloed is op de residuen op de injectieplaats.

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

Bovendien werden bij elk van de overgelegde onderzoeken verschillende schapenrassen gebruikt. Het eerste onderzoek gebruikte Merino-kruisingen, die voor de vleesproductie worden gefokt, terwijl het tweede onderzoek Ripollesa gebruikte, die voor de vlees- en melkproductie worden gefokt. De ooien gaven tijdens de uitvoering van de studie geen melk. Uit de beschikbare gegevens kan niet worden afgeleid of deze rasverschillen van invloed waren op de waargenomen depletiepatronen.

Tot slot is gekeken naar de gebruikte analysemethoden. De analyse van de schapenweefsels verschilde per onderzoek: onderzoek 1 gebruikte LC-MS/MS als analytische methode en onderzoek 2 HPLC-FD. Beide houders van een vergunning voor het in de handel brengen verstrekten rapporten waarin de validatie van de gebruikte analysemethode werd gespecificeerd, en de prestatiekenmerken werden grotendeels beschreven in overeenstemming met de geldende normen. Wat betreft gevoeligheid: de bepalingsgrens in onderzoek 1 werd bepaald als 150 µg/kg in spieren, terwijl de bepalingsgrens in onderzoek 2 minder gevoelig was, namelijk 500 µg/kg. De detectiegrens voor spieren was ook lager in onderzoek 1 (<2 µg/kg) dan in onderzoek 2 (492 µg/kg).

Aangezien in onderzoek 2 alleen gegevens werden verzameld voor injectieplaatsen, zou alleen combinatie of vergelijking van gegevens van onderzoek 1 en 2 die betrekking hadden op depletie uit dit weefsel mogelijk kunnen zijn. Er werd echter geoordeeld dat de uitvoering van de twee studies niet voldoende vergelijkbaar was om deze vergelijking te kunnen maken, en derhalve conclusies te kunnen trekken over het mogelijke effect van de formulering op de injectieplaatsdepletie.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de lever het wachttijd-bepalend weefsel is en dat de snelheid van eliminatie uit eetbare weefsels niet wordt beïnvloed door de snelheid van absorptie uit de injectieplaats en daardoor wordt beïnvloed door de productformulering. Het Comité is dan ook van oordeel dat de voorgestelde wachttijd van 107 dagen die uit onderzoek 1 is afgeleid, kan worden geëxtrapoleerd naar alle betrokken producten.

Het CVMP heeft onderzocht of beperking van het injectievolume nodig was om onzekerheden over het effect van verschillen in formulering op de injectieplaatsen te beperken. Deze beperkingsmaatregel is grondig geëvalueerd en besproken door het CVMP en is onnodig bevonden. De redenering hierachter was als volgt:

- De weefsel-specifieke wachttijd die op basis van onderzoek 1 voor lever was bepaald was 28 dagen langer dan die voor injectieplaatsen, waardoor extra residuen op de injectieplaats een behoorlijk lange tijd hebben voor depletie voordat de wachttijd van 107 dagen voorbij is.
- Hoewel er enige onzekerheid bestaat over de manier waarop de verschillen in formulering de snelheid van depletie uit de injectieplaatsen beïnvloeden, werden de injectievolumes die in onderzoek 1 werden gebruikt beschouwd als redelijk worstcasescenario door de gewichten van de gebruikte dieren en het doseringsschema in mg/kg in plaats van mg/dier in vergelijking met de aanbevolen gewichten van dieren in VICH GL 48².

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare residuedepletiegegevens te beoordelen voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die 50 mg closantel per ml bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) die worden geleverd als een oplossing voor injectie voor subcutaan gebruik bij schapen en wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde schapen aan te bevelen.

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

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij schapen in het kader van deze verwijzing niet specifiek is beoordeeld, worden de producten die hier worden beoordeeld werkzaam geacht voor de behandeling en preventie van parasitaire aandoeningen met de genoemde parasieten.

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker, het milieurisico en de parasitaire resistentie voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet beoordeeld.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de duur van de goedgekeurde wachttijden voor schapen ((orgaan)vlees), die voor sommige producten wellicht niet toereikend zijn om residuen van closantel te laten dalen tot onder de goedgekeurde MRL's in alle eetbare weefsels aan het einde van de wachttijd, waardoor een risico ontstaat voor de consument van (orgaan)vlees van schapen die met deze producten zijn behandeld.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Om de veiligheid van de consumenten van voedsel en levensmiddelen afkomstig van dieren die behandeld zijn met producten die closantel bevatten te waarborgen, heeft de Europese Commissie MRL's voor closantel in de eetbare weefsels van schapen vastgesteld. Om ervoor te zorgen dat de depletie van van closantel afgeleide residuen onder de MRL's valt, moet voldoende tijd tussen behandeling en slachting worden gelaten. De houders van de vergunning voor het in de handel brengen die bij de procedure betrokken waren legden twee residudepletieonderzoeken over, die niet vergelijkbaar waren in termen van de betrouwbaarheid van de gegevens, de onderzoeksopzet en de rapportage, en vervolgens de uitkomsten ervan. Op basis van de gegevens die tijdens deze procedure werden beoordeeld is het echter mogelijk om een aanbeveling te doen voor een wachttijd van 107 dagen voor schapen (orgaan)vlees voor de betrokken producten die 50 mg closantel per ml bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) die worden geleverd als een oplossing voor injectie voor subcutaan gebruik bij schapen.

Het Comité was van oordeel dat, als gevolg van het trage en beperkte metabolisme van closantel, de hoge eiwitbinding en -retentie in plasma en de lange eliminatietijd uit weefsels, de verschillen in de productformuleringen, die kunnen leiden tot verschillende snelheden van absorptie uit de injectieplaats, niet van invloed zullen zijn op de uiteindelijke snelheid van eliminatie uit de eetbare weefsels, afgezien op de injectieplaats zelf.

Een aanvullende risicobeperkende maatregel om de maximale injectievolumes te beperken, werd door het CVMP onderzocht, maar uiteindelijk werd besloten dat dit niet noodzakelijk was om de veiligheid voor de consument te waarborgen. De redenering hierachter was als volgt:

- De weefsel-specifieke wachttijd die op basis van onderzoek 1 voor lever was bepaald was 28 dagen langer dan voor injectieplaatsen, waardoor extra residuen op de injectieplaats lange tijd hebben voor depletie voordat de wachttijd van 107 dagen voorbij is.
- Hoewel er enige onzekerheid bestaat over de manier waarop de verschillen in formulering de snelheid van depletie uit de injectieplaatsen beïnvloeden, werden de injectievolumes die in onderzoek 1 werden gebruikt beschouwd als redelijk worstcasescenario door de gewichten van de gebruikte dieren en het doseringsschema in mg/kg in vergelijking met de aanbevolen gewichten van dieren in VICH GL 48.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de wachttijden voor (orgaan)vlees van behandelde schapen dienen te worden gewijzigd in 107 dagen om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De algehele baten-risicoverhouding van de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik blijft positief, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- op basis van de verstrekte gegevens wordt geconcludeerd dat het volledige residudepletieonderzoek dat voor 'Flukiver 5%' (onderzoek 1) is overgelegd als het centrale onderzoek kan worden beschouwd, aangezien het goed gerapporteerd is en goed aan de geldende voorschriften voldoet. Onderzoek 2 onderzocht alleen injectieplaatsen, en de gegevens van dit onderzoek kunnen niet worden vergeleken of gecombineerd met de gegevens van onderzoek 1 door verschillen in de uitvoering van de onderzoeken. Bovendien werden de gegevens van onderzoek 2 niet geschikt geacht voor het vaststellen van wachttijden, zelfs niet voor het product dat in dat onderzoek werd gebruikt, aangezien alleen op de injectieplaats de residudepletie werd onderzocht;
- uit de gegevens van onderzoek 1 blijkt dat de lever het wachttijd-bepalende weefsel is en dat de 'alternatieve methode', zoals aanbevolen in het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95), moet worden gebruikt voor het bepalen van de wachttijd aangezien niet aan alle statistische aannamen wordt voldaan wanneer wordt getracht de statistische analyse te gebruiken die de voorkeur verdient. Het eerste meetpunt waarop alle residuen onder de goedgekeurde MRL liggen is 89 dagen en met de toevoeging van een veiligheidsmarge van 20% om rekening te houden met de variabiliteit van de depletie tussen de gebruikte dieren wordt een wachttijd van 107 dagen berekend;
- aangezien gegevens zijn verstrekt waaruit blijkt dat de invloed van de formulering op de snelheid van absorptie uit de injectieplaats van ondergeschikt belang is in vergelijking met de zeer trage snelheid van eliminatie uit de andere eetbare weefsels, kan de wachttijd van 107 dagen die in onderzoek 1 is afgeleid worden geëxtrapoleerd naar alle betrokken producten;
- met betrekking tot de noodzaak om een maximaal injectievolume aan te bevelen in geval van verschil in depletie van residuen op de injectieplaats, acht het CVMP het niet noodzakelijk het gebruik van deze producten op deze wijze te beperken;
- op grond van de beschikbare gegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde schapen dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

heeft het CVMP wijzigingen aanbevolen van de handelsvergunningen voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die 50 mg closantel per ml bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor subcutaan gebruik bij schapen (zie bijlage I),

met het oog op aanpassing van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters overeenkomstig de aanbevolen veranderingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de productkenmerken

4.11 Wachttime(en)

Schapen:

(Orgaan)vlees: 107 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij ooien die melk voor menselijke consumptie produceren, inclusief tijdens de droogstand. Niet gebruiken binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste lammeren bij ooien die zijn bestemd voor de productie van melk voor menselijke consumptie.

Etikettering

8. WACHTTIJD

Schapen:

(Orgaan)vlees: 107 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij ooien die melk voor menselijke consumptie produceren, inclusief tijdens de droogstand. Niet gebruiken binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste lammeren bij ooien die zijn bestemd voor de productie van melk voor menselijke consumptie.

Bijsluiters

10. WACHTTIJD

Schapen:

(Orgaan)vlees: 107 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij ooien die melk voor menselijke consumptie produceren, inclusief tijdens de droogstand. Niet gebruiken binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste lammeren bij ooien die zijn bestemd voor de productie van melk voor menselijke consumptie.