

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków docelowych, dróg podania oraz podmiotów odpowiedzialnych **posiadających** pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w **państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE / EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Bułgaria	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Chorwacja	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	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Czechy	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Dania	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Estonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice

Państwo członkowskie UE / EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Węgry	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	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Irlandia	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	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Łotwa	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Litwa	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Rumunia	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	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice

Państwo członkowskie UE / EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowenia	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	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Hiszpania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Hiszpania	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Hiszpania	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	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Hiszpania	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice
Szwecja	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Klozantel	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Owce: podskórnice

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunk i zwierz ąt	Droga podania
Wielka Brytania	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	roztwór do wstrzykiwań	Owce	Owce: podskórnice

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie naukowej oceny produktu leczniczego weterynaryjnego **zawierającego** klozantel o **stężeniu 50 mg/ml** (jako **jedyną substancję czynną**) w postaci roztworu do **wstrzykiwań**, przeznaczonego do stosowania we **wstrzyknięciach** podskórnych u owiec (zob. Aneks I).

1. Wprowadzenie

Klozantel jest lekiem przeciwpasożycznym należącym do grupy salicylanilidów, syntetycznym środkiem przeciwpasożytniczym skutecznie działającym na przywry wątrobowe, nicienie żywiące się krwią oraz larwalne stadia stawonogów u owiec i bydła. Zalecane dawki klozantelu u bydła i owiec to 2,5 mg lub 5 mg na kilogram masy ciała, zależnie od gatunku pasożyta lub stadium rozwojowego pasożyta w czasie leczenia.

Wniosek został złożony zgodnie z art. 13 ust.1 dyrektywy 2001/82/WE, to znaczy złożono wniosek o wprowadzenie do obrotu leku generycznego w ramach procedury zdecentralizowanej dla produktu leczniczego weterynaryjnego Santiola zawierającego 50 mg klozantelu w mililitrze, przy czym jako referencyjne państwo członkowskie występowała Irlandia (IE/V/0377/001/DC). Produktem referencyjnym jest Flukiver, roztwór do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml, dopuszczony do obrotu w różnych państwach członkowskich od 1989 roku.

Inna (dopuszczona do obrotu w procedurze krajowej) wersja produktu Flukiver, roztwór do wstrzykiwań, została dopuszczona do obrotu we Francji w 1981 roku; w 2016 roku zmieniono pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu, a okresy karencji dla owiec (mięso i podroby) wydłużono z 77 dni do 107 dni z powodu danych przedstawionych podczas procedury wprowadzania zmian.

Proponowany okres karencji dotyczący mięsa owiec dla produktu generycznego wynosił 77 dni, tak jak w przypadku produktu referencyjnego z Irlandii (choć podczas procedury składania wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu referencyjnego Santiola usunięto docelowy gatunek zwierząt „owce”), ale niezgodnie z danymi przedstawionymi przez Francję w czasie tej procedury.

Zauważono, że zatwierdzone okresy karencji dla owiec (mięso i podroby) są różne w całej Unii Europejskiej w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających klozantel o stężeniu 50 mg/ml (jako jedyną substancję czynną) w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych u owiec, a ich długość waha się od 28 dni do 107 dni. Z tego względu Wielka Brytania uznała, że dla ochrony bezpieczeństwa konsumentów w Unii konieczne jest przekazanie sprawy do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) i poprosiła Komitet o weryfikację wszelkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości produktu oraz zalecenie okresów karencji dla owiec (mięso i podroby).

2. Omówienie **dostępnych** danych

Skład jakościowy i ilościowy

Otrzymano informacje dotyczące składu kwestionowanych produktów (n = 5). Dwie spośród postaci użytkowych produktu są bardzo podobne, ponieważ są to roztwory zawierające podobne substancje pomocnicze, w których podobne są także proporcje wody i glikolu propylenowego użytego jako nośnik. Jeden z tych produktów (Flukiver 5%) stosowany był w kluczowym badaniu dotyczącym pozostałości (Badanie 1). Istnieją jednak pewne istotne różnice między tą a innymi postaciami użytkowymi produktu, które wchodzą w zakres niniejszej procedury arbitrażowej. Zawartość glikolu propylenowego

w produkcie „Endoex Solution Injectable” stosowanym w Badaniu 2 jest na poziomie nieporównywalnym z jego zawartością w produkcie stosowanym w Badaniu 1. Inny produkt zawiera glikol propylenowy jako główny nośnik, ale w ogóle nie zawiera wody do wstrzykiwań. W skład tego ostatniego produktu wchodzi znaczny odsetek formalu glicerolu. Różnice w składzie postaci użytkowych mogą odpowiadać za różnice wchłaniania substancji czynnej z miejsca wstrzyknięcia, a zatem także za cały schemat zanikania jego pozostałości. Dla dwóch ostatnich wymienionych produktów nie przedstawiono żadnych danych dotyczących zanikania pozostałości.

Przedstawiono dane dotyczące właściwości fizykochemicznych różnych rozpuszczalników zastosowanych w tych postaciach użytkowych produktu, a zwłaszcza ich względnej lepkości oraz jej wpływu na wchłanianie z miejsca wstrzyknięcia. Lepkość glikolu propylenowego jest większa niż lepkość formalu glicerolu, która z kolei jest większa od lepkości wody. Wykazano, że na ogół większa lepkość produktu hamuje tempo jego wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia. Uznano, że obecność formalu glicerolu w jednym produkcie miałaby mniejszy wpływ niż obecność glikolu propylenowego na całkowitą lepkość tego produktu w porównaniu z wodą. Biorąc po uwagę względne proporcje tych substancji pomocniczych, nie ma powodu przewidywać, że lepkość produktu zawierającego formal glicerolu byłaby większa od lepkości niektórych spośród innych produktów uwzględnionych w tym wniosku o wydanie opinii.

Wykazano również, że na ogół im większa jest objętość iniekcji, tym wolniej produkt wchłaniania się z miejsca wstrzyknięcia.

Farmakokinetyka

Przedstawiono dane oparte na farmakokinetyce klozantelu, które wykazały że różnice postaci użytkowych, a co za tym idzie potencjalne różnice tempa ich wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia, nie wpłynęłyby na całkowitą eliminację z tkanek jadalnych w sposób inny niż z samego miejsca wstrzyknięcia.

Po podaniu pozajelitowym klozantel wchłania się stosunkowo szybko do krwiobiegu ($T_{max} = 8 - 24$ godz.) i w znacznym stopniu wiąże się z albuminą osocza. Jest wolno uwalniany z osocza i bardzo wolno metabolizowany, dlatego przez długi czas pozostaje w krwiobiegu; okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza u owiec wynosi 22,7 dnia. Po podaniu domięśniowym większość (90%) podanej dawki klozantelu wydalana jest w postaci niezmienionej z żółcią/kałem, ale tylko 10% wydalane jest w ciągu 48 godzin. Po tym czasie tempo eliminacji jeszcze bardziej się zmniejsza, co oznacza że każdego dnia z organizmu usuwane jest 1-2% dawki.

Uważa się zatem, że tempo wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia mierzone w godzinach/dniach będzie miało nieistotny wpływ na szybkość eliminacji z tkanek jadalnych, którą mierzy się w tygodniach.

Zanikanie **pozostałości** w **mięsie** i podrobach owczych

Dane dotyczące zanikania pozostałości zostały przedłożone przez dwa podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu kwestionowanych produktów.

Badanie 1

Przedłożono dane dotyczące badania nad zanikaniem pozostałości u owiec prowadzonego zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej z zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego Flukiver 5% zawierającego 50 mg klozantelu w mililitrze roztworu. Produkt podawano owcom we wstrzyknięciach podskórnych w pojedynczej zalecanej dawce wynoszącej 5 mg klozantelu na kilogram masy ciała. Badanie przeprowadzono w 2016 roku u 20 leczonych zwierząt (pięć grup mieszanej-płci po cztery zwierzęta w każdej) z grupą kontrolną złożoną z dwóch zwierząt nieleczonych.

W 19., 40., 61., 89. i 103. dniu po leczeniu pobrano próbki wszystkich tkanek jadalnych, włącznie z tkankami z miejsca wstrzyknięcia, i poddano analizie metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas z ekstrakcją do fazy stałej (SPE-LC-MS/MS) zwalidowaną zgodnie z obowiązującymi obecnie wymogami.

Stężenie pozostałości klozantelu było niższe niż najwyższy dopuszczalny poziom pozostałości (MRL) 19 dni po podaniu w nerkach, 40 dni po podaniu w mięśniach i tkance tłuszczowej oraz 89 dni po podaniu w wątrobie. Stężenie pozostałości w miejscu wstrzyknięcia było niższe niż wartość MRL dla mięśni 61 dni po podaniu.

Dane dotyczące zanikania pozostałości w tkance znacznikowej, wątrobie, nie pozwalają określić okresu karencji metodami statystycznymi (nie potwierdzono założenia o rozkładzie normalnym błędów pomiarowych). W konsekwencji ustalono, że okres karencji ma wynosić 107 dni, stosując metodę alternatywną, zgodnie z notatką CVMP w sprawie wytycznych dotyczących sposobu podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95)¹.

Badanie 2

Przedłożono dane dotyczące badania nad zanikaniem pozostałości u owiec prowadzonego zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej z zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego „Endoex Solucion Injectable” zawierającego 50 mg klozantelu w mililitrze roztworu. Produkt podawano owcom we wstrzyknięciach podskórnych w pojedynczej zalecanej dawce wynoszącej 5 mg klozantelu na kilogram masy ciała. Badanie przeprowadzono w 2009 roku u 30 leczonych zwierząt (5 grup mieszanej-płci po sześć zwierząt w każdej) z grupą kontrolną złożoną z jednego zwierzęcia nieleczonego.

Opierając się na wynikach wstępnego badania, którego nie przeprowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej, do analizy pobierano tylko tkanki z miejsca wstrzyknięcia. Jednakże, biorąc pod uwagę wyniki tego badania pilotażowego oraz ograniczoną ilość informacji, jakich ono dostarczyło, wniosek ten mógł być niewłaściwy, gdyż stężenie pozostałości w pobieranych tkankach nie spadło poniżej odpowiednich wartości MRL; dlatego, na podstawie tych danych nie można było stwierdzić, która tkanka powinna posłużyć do ustalenia okresu karencji.

W badaniu prowadzonym zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej pobrano próbki tkanek z miejsca wstrzyknięcia w 2., 7., 14., 24. i 29. dniu po leczeniu i poddano je analizie metodą HPLC-FD zwalidowaną zgodnie z obowiązującymi obecnie wymogami.

Stężenie pozostałości klozantelu w podstawowych próbkach z miejsca wstrzyknięcia było niższe od wartości MRL 29 dni po podaniu leku. Po statystycznej ocenie danych dotyczących zanikania pozostałości z wykorzystaniem oprogramowania WT1.4 ustalono, że okres karencji ma wynosić 41-dni.

Omówienie

Rozważono różnice między opisanymi dwoma badaniami dotyczącymi pozostałości.

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

Dwa produkty zastosowane w tych badaniach zawierają niemal takie same substancje pomocnicze, ale w różnych ilościach. Główny nośnik inny niż woda, czyli glikol propylenowy, jest obecny w obydwu produktach w różnych ilościach. Te różne ilości zawarte w produktach mogą nadawać im różną lepkość, prowadząc do różnic w tempie wchłaniania kłozantelu z miejsca wstrzyknięcia; uważa się jednak, że parametr ten nie wpływa na szybkość eliminacji z tkanek jadalnych w sposób inny niż z samego miejsca wstrzyknięcia. Określona wartość pH produktów zastosowanych w badaniach 1 i 2 mieściła się w tym samym przedziale; można zatem wykluczyć wpływ pH na jakiegokolwiek różnice.

Poddano pod rozwałę bezwzględne ilości produktu podanego w miejscu wstrzyknięcia podskórnego. W obydwu badaniach podano dawkę wynoszącą 5 mg/kg masy ciała; jednak ze względu na różnice masy ciała zwierząt włączonych do tych dwóch badań objętość podanego produktu była różna (6,7 - 8,4 ml w Badaniu 1; 3,6 - 5,8 ml w Badaniu 2). Uznano to za istotny parametr wpływający na pozostałości produktu w miejscu wstrzyknięcia.

Ponadto do każdego z przedstawionych badań włączono inną rasę owiec. Do pierwszego badania włączono krzyżówki linii rasy merynos, które hoduje się na mięso, natomiast do drugiego badania włączono owce rasy Ripollesa hodowane zarówno na mięso, jak i dla produkcji mleka. W czasie prowadzenia badania samice owiec nie były w okresie laktacji. Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy różnice ras miały jakiegokolwiek wpływ na obserwowany schemat zanikania pozostałości.

Poddano również pod rozwałę zastosowane metody analityczne. W tych dwóch badaniach przeprowadzono różne analizy tkanek owiec, przy czym w Badaniu 1 jako metodę analityczną zastosowano LC-MS/MS, a w Badaniu 2 - HPLC-FD. Obydwa podmioty odpowiedzialne dostarczyły szczegółowe raporty dotyczące walidacji zastosowanej metody analitycznej, a charakterystyki działania opisano przeważnie w sposób zgodny z obowiązującymi normami. W odniesieniu do czułości, granicę oznaczalności w Badaniu 1 określono na poziomie 150 µg/kg w mięśniach, natomiast w Badaniu 2 granica oznaczalności była mniej czuła i wynosiła 500 µg/kg. Granica wykrywalności w tkance mięśniowej była również niższa w Badaniu 1 (<2 µg/kg) niż w Badaniu 2 (492 µg/kg).

Ponieważ w Badaniu 2 zebrano dane dotyczące jedynie miejsc wstrzyknięcia, możliwe byłoby zestawienie lub porównanie danych z badań 1 i 2 dotyczących zanikania pozostałości wyłącznie w tej tkance. Nie uznano jednak, że te dwa badania przeprowadzono w sposób podobny w stopniu wystarczającym, by można było przeprowadzić to porównanie i w związku z tym wyciągnąć wnioski dotyczące możliwego wpływu danej postaci użytkowej na zanikanie pozostałości w miejscu wstrzyknięcia.

Na podstawie dostępnych danych wykazano, że tkanką, jaka posłuży do określenia okresu karencji, jest tkanka wątroby i że tempo wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia, a zatem także postać użytkowa produktu, nie mają wpływu na szybkość eliminacji z tkanek jadalnych. Dlatego Komitet uznał, iż proponowany okres karencji wynoszący 107 dni ustalony w Badaniu 1 można ekstrapolować na wszystkie rozpatrywane produkty.

CVMP rozwał, czy konieczne byłoby ograniczenie objętości iniekcji w celu zmniejszenia wszelkich wątpliwości dotyczących wpływu różnic postaci użytkowej w miejscu wstrzyknięcia. Ten środek zmniejszający ryzyko poddano gruntownej ocenie i omówiono z CVMP, po czym uznano za zbyteczny. Powody są następujące:

- Właściwy dla tkanek okres karencji ustalony na podstawie Badania 1 był dłuższy o 28 dni dla wątroby niż dla miejsc wstrzyknięcia, co pozostawia wystarczająco dużo czasu na zanik wszelkich dodatkowych pozostałości z miejsca wstrzyknięcia przed zakończeniem trwającego 107 dni okresu karencji.

- Choć istnieją pewne wątpliwości co do tego, w jaki sposób różnice postaci użytkowych mogłyby wpływać na tempo zanikania pozostałości w miejscach wstrzyknięcia, objętość iniekcji podawaną w Badaniu 1 uznano za najgorszy uzasadniony przypadek ze względu na wagę zwierząt włączonych do badania i schemat dawkowania w przeliczeniu raczej na liczbę mg na kg masy ciała, a nie liczbę mg na poszczególne zwierzę, w porównaniu z zalecaną wagą zwierząt w wytycznych VICH GL 48².

3. Ocena stosunku **korzyści** do ryzyka

Wprowadzenie

CVMP został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających klozantel o stężeniu 50 mg/ml (jako jedyną substancję czynną) w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonych do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych u owiec oraz zalecanych okresów karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od zwierząt poddawanych leczeniu.

Ocena **korzyści**

Mimo, że w ramach tej procedury arbitrażowej nie przeprowadzono specjalnej oceny skuteczności rozpatrywanych produktów w leczeniu owiec, oceniane produkty uznaje się za skuteczne w leczeniu i profilaktyce zarażeń wyszczególnionymi pasożytami.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury arbitrażowej nie dokonano oceny jakości, bezpieczeństwa zwierząt docelowych, bezpieczeństwa dla użytkownika, ryzyka środowiskowego ani oporności pasożytów w odniesieniu do rozpatrywanego produktu leczniczego weterynaryjnego.

Zidentyfikowano zagrożenie dotyczące czasu trwania zatwierdzonych okresów karencji dla owiec (mięso i podroby), który w przypadku pewnych produktów może nie wystarczyć do spadku stężenia pozostałości klozantelu poniżej zatwierdzonych wartości MRL we wszystkich tkankach jadalnych przed upływem okresu karencji, narażając w ten sposób konsumentów na ryzyko związane ze spożyciem mięsa i podrobów pochodzących z owiec leczonych tymi produktami.

Środki zarządzania ryzykiem lub jego minimalizacji

W celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów żywności i produktów spożywczych pochodzących od zwierząt leczonych produktami zawierającymi klozantel Komisja Europejska ustaliła wartości MRL dla klozantelu w tkankach jadalnych owiec. Aby umożliwić zmniejszenie się ilości pozostałości pochodnych klozantelu poniżej wartości MRL, konieczne jest zachowanie dostatecznego odstępu między leczeniem a ubojem. Podmioty odpowiedzialne uczestniczące w procedurze przedstawiły dwa badania dotyczące zanikania pozostałości, które były nieporównywalne pod względem wiarygodności danych, planu badania i sprawozdawczości, a w konsekwencji ich wyników. Jednak na podstawie danych ocenianych w czasie tej procedury można zalecić zachowanie okresu karencji wynoszącego 107 dni dla owiec (mięso i podroby) w przypadku rozpatrywanych produktów zawierających klozantel o stężeniu 50 mg/ml (jako jedyną substancję czynną) w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonych do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych u owiec.

Komitety uznał, że ze względu na wolny i ograniczony metabolizm klozantelu, znaczny stopień wiązania z białkami i utrzymywanie się w osoczu oraz długi czas eliminacji z tkanek, różnice postaci użytkowych produktu, które mogą być przyczyną różnego tempa wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia, nie powinny

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

wpływać na ostateczną szybkość eliminacji z tkanek jadalnych w sposób inny niż z samego miejsca wstrzyknięcia.

CVMP rozważył dodatkowy środek zmniejszający ryzyko w postaci ograniczenia maksymalnej objętości iniekcji, ale ostatecznie zdecydował, że nie jest to konieczne dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów. Powody są następujące:

- Właściwy dla tkanek okres karencji ustalony na podstawie Badania 1 był dłuższy o 28 dni dla wątroby niż dla miejsc wstrzyknięcia, co pozostawia dużo czasu na zanik wszelkich dodatkowych pozostałości z miejsca wstrzyknięcia przed zakończeniem trwającego 107 dni okresu karencji.
- Chociaż istnieją pewne wątpliwości co do tego, w jaki sposób różnice postaci użytkowych mogłyby wpływać na tempo zanikania pozostałości w miejscach wstrzyknięcia, objętość iniekcji podawaną w Badaniu 1 uznano za najgorszy uzasadniony przypadek ze względu na wagę zwierząt włączonych do badania i schemat dawkowania w przeliczeniu na liczbę mg na kg masy ciała w porównaniu z zalecaną wagą zwierząt w wytycznych VICH GL 48.

Ocena i wnioski **dotyczące** stosunku **korzyści** do ryzyka

Po rozpatrzeniu podstaw dla procedury wyjaśniającej oraz dostępnych danych CVMP uznał, że okresy karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od poddawanych leczeniu owiec powinny zostać zmienione na 107 dni w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla rozpatrywanych produktów leczniczych weterynaryjnych pozostaje dodatni przy zastrzeżeniu dokonania zalecanych zmian w informacji o produkcie (zob. aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje:

- na podstawie dostarczonych danych stwierdzono, że przedłożone dla produktu Flukiver 5% badanie dotyczące całkowitego zanikania pozostałości (Badanie 1) można uznać za badanie kluczowe, ponieważ zostało dobrze opisane i prowadzone było zgodnie z aktualnymi wymogami. W Badaniu 2 oceniano wyłącznie miejsca wstrzyknięcia, a danych z tego badania nie można porównać ani zestawzić z danymi z Badania 1 z powodu różnic w sposobie prowadzenia tych badań. Ponadto danych z Badania 2 nie uznano za odpowiednie do ustalenia okresów karencji, nawet dla produktu zastosowanego w tym badaniu, gdyż zanikanie pozostałości oceniano tylko w miejscu wstrzyknięcia;
- na podstawie danych z Badania 1 wykazano, że tkanką służącą do określenia okresu karencji jest tkanka wątroby i że do określenia okresu karencji należy wykorzystać „metodę alternatywną” zalecaną w notatce CVMP w sprawie wytycznych dotyczących sposobu podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95), jako że nie potwierdzono wszystkich założeń statystycznych, próbując zastosować preferowaną analizę statystyczną. Pierwszy termin, w którym ilość wszystkich pozostałości była niższa od zatwierdzonych wartości MRL, wypada na 89 dni po leczeniu, a po dodaniu przedziału bezpieczeństwa wynoszącego 20% w celu uwzględnienia zmienności schematu zanikania pozostałości u zwierząt włączonych do badań wyliczono, że okres karencji ma trwać 107 dni;
- ponieważ przedstawiono dane, które wykazały że wpływ postaci użytkowej na tempo wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia ma niewielkie znaczenie w porównaniu z bardzo wolnym tempem eliminacji z

innych tkanek jadalnych, okres karencji wynoszący 107 dni wyliczony w Badaniu 1 można ekstrapolować na wszystkie rozpatrywane produkty;

- jeśli chodzi o konieczność zalecenia maksymalnej objętości iniekcji w przypadku jakichkolwiek różnic dotyczących zanikania pozostałości w miejscu wstrzyknięcia, CVMP nie uznał za konieczne ograniczenie stosowania tych produktów w ten sposób;
- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał, iż okresy karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od poddawanych leczeniu owiec powinny zostać zmienione w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów;
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktów objętych procedurą pozostaje dodatni przy zastrzeżeniu dokonania zmian w drukach informacyjnych;

CVMP zalecił wprowadzenie poprawek w treści pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających klozantel o stężeniu 50 mg/ml (jako jedyną substancję czynną) w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonych do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych u owiec (zob. aneks I) w celu zmiany treści charakterystyk, oznakowania i ulotek dołączanych do opakowań produktów leczniczych weterynaryjnych zgodnie z zaleconymi zmianami w informacjach o produkcie określonymi w Aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania i ulotki informacyjnej

Charakterystyka produktu leczniczego

4.11 Okres(-y) karencji

Owce:

Mięso i podroby: 107 dni.

Lek nie jest dopuszczony do stosowania u macierek owczych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, także w okresie braku mleka. Nie stosować w okresie 1 roku przed pierwszym wykotem jagniąt u macierek owczych, które mają produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Oznakowanie **opakowań**

8. OKRES KARENCJI

Owce:

Mięso i podroby: 107 dni.

Lek nie jest dopuszczony do stosowania u macierek owczych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, także w okresie braku mleka. Nie stosować w okresie 1 roku przed pierwszym wykotem jagniąt u macierek owczych, które mają produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Ulotka informacyjna

10. OKRES KARENCJI

Owce:

Mięso i podroby: 107 dni.

Lek nie jest dopuszczony do stosowania u macierek owczych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, także w okresie braku mleka. Nie stosować w okresie 1 roku przed pierwszym wykotem jagniąt u macierek owczych, które mają produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.