

Príloha I

Zoznam názvov, liekových foriem, síl liekov na veterinárne použitie, druhov zvierat, ciest podania a **držiteľov** povolenia na uvedenie na trh v **členských** štátoch

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Bulharsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Bulharsko	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Chorvátsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Česká republika	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Dánsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Estónsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Francúzsko	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Írsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Lotyšsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Litva	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Rumunsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Slovinsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Španielsko	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Španielsko	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Španielsko	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Švédsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok , ovce	ovce: subkutánna
Spojené kráľovstvo	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	Klosantel	50 mg/ml	injekčný roztok	ovce	ovce: subkutánna

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v súhrne
charakteristických vlastností lieku, **označení** obalu
a písomnej informácii pre **používatel'ov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich 50 mg klosantelu na ml (ako jediné **účinnú** látku) vo forme **injekčných** roztokov na subkutánne použitie u oviec (pozri prílohu I)

1. Úvod

Klosantel je salicylanilidové antihelmintikum, syntetický antiparazitický liek s účinnosťou proti pečeňovej motolici, hematofagóznym hlístom a larválnym štádiám niektorých článkonožcov u oviec a hovädzieho dobytku. Odporúčané dávky sú 2,5 mg alebo 5 mg klosantelu na kg telesnej hmotnosti (bw) pre hovädzí dobytok a ovce, v závislosti od parazitického druhu a/alebo životného štádia parazita v čase liečby.

Žiadosť bola predložená podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. žiadosť o povolenie na uvedenie generického lieku na trh podľa decentralizovaného postupu pre veterinárny liek Santiola obsahujúci 50 mg klosantelu na ml, pričom referenčným členským štátom bolo Írsko (IE/V/0377/001/DC). Referenčným liekom je Flukiver 50 mg/ml injekčný roztok, ktorý je povolený v rôznych členských štátoch od roku 1989.

Ďalšia verzia lieku Flukiver injekčný roztok (povolená na národnej úrovni) je povolená vo Francúzsku od roku 1981; povolenie na uvedenie na trh pre tento liek sa zmenilo v roku 2016 a ochranná lehota pre ovce (mäso a vnútornosti) sa predĺžila zo 77 dní na 107 dní vzhľadom na údaje predložené počas postupu týkajúceho sa zmeny.

Navrhnutá ochranná lehota pre mäso oviec v prípade generického lieku Santiola bola 77 dní v súlade s referenčným liekom povoleným v Írsku (hoci cieľový druh „ovce“ bol počas postupu týkajúceho sa žiadosti pre liek Santiola odstránený z informácií o referenčnom lieku), nie však v súlade s údajmi, ktoré predložilo Francúzsko počas tohto postupu.

Konštatovalo sa, že pre ovce (mäso a vnútornosti) sú schválené odlišné ochranné lehoty v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich 50 mg klosantelu na ml (ako jediné účinnú látku) vo forme injekčného roztoku na subkutánne použitie u oviec v celej EÚ, t. j. 28 dní až 107 dní. Spojené kráľovstvo preto usúdilo, že v záujme ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii je potrebné predložiť túto záležitosť výboru CVMP a výbor požiadalo, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a odporučil ochranné lehoty pre ovce (mäso a vnútornosti).

2. Diskusia o dostupných údajoch

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Boli prijaté informácie týkajúce sa zloženia dotknutých liekov (n = 5). Dve formy lieku sú veľmi podobné; sú to roztoky s podobnými pomocnými látkami a obsahujú podobný podiel vody a propylénglykolu ako vehikula. Jeden z týchto liekov (Flukiver 5 %) bol použitý v hlavnej štúdii o odbúravaní rezíduí, v štúdii č. 1. Medzi touto formou a ďalšími formami lieku, ktorých sa týka tento postup pri predložení podnetu, je však niekoľko významných rozdielov. Liek použitý v štúdii č. 2, Endoex Solucion Injectable, obsahuje množstvo propylénglykolu, ktoré nie je porovnateľné s liekom použitým v štúdii č. 1. Ďalší liek obsahuje propylénglykol ako hlavné vehikulum a neobsahuje vodu na injekcie. Posledný liek obsahuje vysoké percento glycerol formalu. Rozdiely vo forme lieku môžu spôsobiť rozdiel v absorpcii účinnej látky z miesta injekcie, a tým aj v celkovom vzorci odbúravania rezíduí. Pre posledné dva uvedené lieky neboli predložené žiadne údaje o odbúravaní rezíduí.

Boli predložené údaje o fyzikálno-chemických vlastnostiach rôznych rozpúšťadiel použitých v týchto formách lieku, najmä pokiaľ ide o ich relatívnu viskozitu, a ako by to mohlo ovplyvniť absorpciu z miesta vpichu injekcie. Viskozita propylénglykolu je vyššia ako viskozita glycerol formalu, ktorá je vyššia ako viskozita vody. Vo všeobecnosti sa preukázalo, že čím vyššia je viskozita lieku, tým pomalšia je rýchlosť absorpcie z miesta vpichu injekcie. Usúdilo sa, že prítomnosť glycerol formalu v jednom lieku by mohla mať menší vplyv ako propylénglykol na celkovú viskozitu lieku v porovnaní s viskozitou vody. Vzhľadom na relatívne podiely týchto pomocných látok nebol dôvod očakávať, že viskozita lieku obsahujúceho glycerol formal by bola vyššia ako viskozita niektorých iných liekov zahrnutých do tohto postupu.

Vo všeobecnosti sa preukázalo, že čím vyšší je objem injekcie, tým pomalšia je rýchlosť absorpcie z miesta vpichu injekcie.

Farmakokinetika

Boli predložené údaje na základe farmakokinetiky klosantelu, ktoré preukázali, že rozdiely vo forme lieku, a tým aj potenciálne rozdiely v rýchlostiach absorpcie z miesta vpichu injekcie, by nemali ovplyvniť celkovú elimináciu z jedlých tkanív iných ako je miesto vpichu injekcie.

Keď sa klosantel podáva parenterálne, absorbuje sa relatívne rýchlo do systémového obehu ($T_{max} = 8 - 24$ h) a vo veľkej miere sa viaže na albumín v plazme. Pomaly sa uvoľňuje z plazmy a metabolizuje sa veľmi pomaly, a preto ostáva v krvnom obehu dlhý čas; polčas eliminácie z plazmy u oviec je 22,7 dňa. Väčšina (90 %) dávky klosantelu sa po intramuskulárnom podaní vylúči v nezmenenej forme žlčou/stolicou, ale len 10 % sa vylúči do 48 hodín a potom sa rýchlosť vylučovania ďalej spomaľuje, takže každý deň sa eliminuje 1 – 2 % dávky.

Preto sa usudzuje, že rýchlosť absorpcie z miesta vpichu injekcie, ktorá sa meria v hodinách/dňoch, bude mať zanedbateľný vplyv na rýchlosť eliminácie z jedlých tkanív, ktorá sa meria v týždňoch.

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach oviec

Dvaja z dotknutých držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložili údaje o odbúravaní rezíduí.

Štúdia č. 1

Bola predložená štúdia o odbúravaní rezíduí u oviec spĺňajúca požiadavky GLP, v ktorej bol použitý veterinárny liek Flukiver 5 %, ktorý obsahuje 50 mg klosantelu na ml. Liek sa podával formou subkutánnej injekcie ovciam v jednej odporúčanej dávke 5 mg klosantelu na kg telesnej hmotnosti. Štúdia sa uskutočnila v roku 2016 s 20 liečenými zvieratami (päť skupín s obidvomi pohlaviami po štyri zvieratá) a s kontrolnou skupinou pozostávajúcou z dvoch neliečených zvierat.

Vzorky sa odoberali zo všetkých jedlých tkanív vrátane miest vpichu injekcie na 19., 40., 61., 89. a 103. deň po liečbe a analyzovali sa pomocou analytickej metódy SPE-LC-MS/MS schválenej v súlade so súčasnými požiadavkami.

Koncentrácie rezíduí klosantelu boli nižšie ako príslušné maximálne limity rezíduí (MRL) na 19. deň po podaní v obličke, na 40. deň vo svaloch a tuku a na 89. deň v pečeni. Rezíduá na mieste vpichu injekcie boli nižšie ako MRL pre sval na 61. deň po podaní.

Údaje o odbúravaní rezíduí pre markerové tkanivo, pečeň, neumožňujú štatisticky určiť ochrannú lehotu (nebol splnený predpoklad normálnej distribúcie chýb). Preto bola určená ochranná lehota 107 dní pomocou alternatívnej metódy v súlade s poznámkou výboru CVMP k usmerneniu týkajúcemu sa prístupu k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95)¹.

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

Štúdia č. 2

Bola predložená štúdia o odbúravaní rezíduí u oviec spĺňajúca požiadavky GLP, v ktorej bol použitý veterinárny liek Endoex Solucion Injectable, ktorý obsahuje 50 mg klosantelu na ml. Liek sa podával formou subkutánnej injekcie ovciam v jednej odporúčanej dávke 5 mg klosantelu na kg telesnej hmotnosti. Štúdia sa uskutočnila v roku 2009 s 30 liečenými zvieratami (päť skupín s obidvomi pohlaviami po šesť zvierat) a s kontrolnou skupinou pozostávajúcou z jedného neliečeného zvieraťa.

Na základe výsledkov z predbežnej non-GLP štúdie sa na analýzu odobrali len tkanivá z miesta vpichu injekcie. Vzhľadom na výsledky tejto hlavnej štúdie a vzhľadom na obmedzené informácie, ktoré tieto výsledky poskytujú, by však tento záver nemusel byť primeraný, keďže koncentrácie rezíduí v odoberatých tkanivách neklesli pod príslušné hodnoty MRL; preto nebolo možné z týchto údajov zistiť, na základe ktorého tkaniva by sa mala určiť ochranná lehota.

V štúdií GLP sa odoberali vzorky z miest vpichu injekcie na 2., 7., 14., 24. a 29. deň po liečbe a analyzovali sa pomocou analytickej metódy HPLC-FD schválenej v súlade so súčasnými požiadavkami.

Koncentrácia rezíduí klosantelu v hlavných vzorkách z miesta vpichu injekcie bola nižšia ako MRL na 29. deň po podaní. Ochranná lehota 41 dní bola určená na základe štatistického vyhodnotenia údajov o odbúravaní rezíduí pomocou softvéru WT1.4.

Diskusia

Posudzovali sa rozdiely medzi týmito dvomi štúdiami o odbúravaní rezíduí.

Tieto dva lieky použité v štúdiách obsahujú takmer rovnaké pomocné látky, ale v rôznych množstvách. Hlavné nevodné vehikulum, propylénglykol, je prítomné v obidvoch liekoch v rôznych množstvách. Tieto rôzne množstvá môžu viesť k tomu, že lieky majú odlišnú viskozitu, čo spôsobuje odlišnú rýchlosť absorpcie klosantelu z miesta vpichu injekcie; usudzuje sa však, že tento parameter neovplyvňuje rýchlosť eliminácie z jedlých tkanív iných ako je miesto vpichu injekcie. Špecifikované pH liekov použitých v štúdií č. 1 a v štúdií č. 2 boli v rovnakom rozsahu; vplyv pH na vysvetlenie akýchkoľvek rozdielov sa preto môže vylúčiť.

Posudzovali sa absolútne množstvá injikované na mieste vpichu subkutánnej injekcie. V obidvoch štúdiách sa podávala dávka 5 mg/kg telesnej hmotnosti; vzhľadom na rozdiely v hmotnosti zvierat použitých v týchto dvoch štúdiách bol však objem podaného lieku odlišný (6,7 - 8,4 ml podaný v štúdií č. 1; 3,6 - 5,8 ml podaný v štúdií č. 2). Usudzuje sa, že je to dôležitý parameter ovplyvňujúci reziduá na mieste vpichu injekcie.

Okrem toho, v každej z predložených štúdií boli použité odlišné plemená oviec. V prvej štúdií sa použili krížence plemena Merino, ktoré sa chovajú na produkciu mäsa, zatiaľ čo v druhej štúdií sa použili ovce plemena Ripollesa, ktoré sa chovajú na produkciu mäsa aj mlieka. Samice neboli počas vedenia štúdie v laktačnom období. Na základe dostupných údajov nemožno vyvodiť záver, či mali rozdiely v týchto plemenách nejaký vplyv na pozorované vzorce odbúravania rezíduí.

Nakoniec sa posudzovali analytické metódy, ktoré boli použité. Pri analýze tkanív oviec sa rozlišovalo medzi týmito dvomi štúdiami. V štúdií č. 1 sa použila analytická metóda LC-MS/MS a v štúdií č. 2 sa použila metóda HPLC-FD. Obidvaja držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili správy uvádzajúce podrobnosti o validácii použitých analytických metód a charakteristiky účinnosti boli väčšinou opísané v súlade so súčasnými normami. Pokiaľ ide o citlivosť, limit kvantifikácie v štúdií č. 1 sa určil na úrovni 150 µg/kg vo svalu, zatiaľ čo limit kvantifikácie v štúdií č. 2 bol menej citlivý, na úrovni 500 µg/kg. Limit detekcie pre sval bol v štúdií č. 1 takisto nižší (< 2 µg/kg) ako v štúdií č. 2 (492 µg/kg).

Keďže údaje sa zbierali len pre miesta vpichu injekcie, v štúdií č. 2 bolo možné kombinovať alebo porovnať údaje zo štúdie č. 1 a štúdie č. 2 pre odbúravanie rezíduí len z tohto tkaniva. Neusúdilo sa

však, že vedenie týchto dvoch štúdií bolo dostatočne podobné, aby umožnilo toto porovnanie, a tým aj vyvodenie záveru o vplyve, ktorý môže mať forma lieku na odbúravanie rezíduí z miesta vpichu injekcie.

Z dostupných údajov vyplýva, že tkanivom určujúcim ochrannú lehotu je pečeň a že rýchlosť eliminácie z jedlých tkanív by nemala byť ovplyvnená rýchlosťou absorpcie z miesta vpichu injekcie, a preto ani formou lieku. Výbor preto usúdil, že navrhnutá ochranná lehota 107 dní odvodená zo štúdie č. 1 sa môže extrapolovať na všetky dotknuté lieky.

Výbor CVMP posudzoval, či je potrebné obmedziť objem injekcie na zmiernenie akejkoľvek neistoty týkajúcej sa vplyvu rozdielov vo formách lieku na miestach vpichu injekcie. Výbor CVMP toto opatrenie na zmiernenie neistoty dôkladne prediskutoval a posúdil a určil, že nie je potrebné. Odôvodnenie je takéto:

- Ochranná lehota špecifická pre dané tkanivo určená na základe štúdie č. 1 pre pečeň bola o 28 dní dlhšia ako pre miesta vpichu injekcie, čo je dostatočne dlhý čas na odbúranie akýchkoľvek ďalších rezíduí z miesta vpichu injekcie pred uplynutím ochrannej lehoty 107 dní.
- Hoci existuje určitá neistota v súvislosti s tým, ako rozdiely vo forme lieku ovplyvňujú rýchlosť odbúravania rezíduí z miest vpichu injekcie, injekčné objemy použité v štúdii č. 1 sa považovali za odôvodnene najhorší možný prípad vzhľadom na hmotnosť použitých zvierat a dávkovací režim v mg/kg namiesto mg/zviera v porovnaní s odporúčanými hmotnosťami zvierat podľa usmernenia VICH GL 48².

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúraní rezíduí pre veterinárne lieky obsahujúce 50 mg klosantelu na ml (ako jedínú účinnú látku) vo forme injekčného roztoku na subkutánne použitie u oviec a aby odporučil ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených oviec.

Posúdenie prínosu

Hoci účinnosť dotknutých liekov u oviec nebola osobitne posúdená v rámci tohto postupu, lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné pri liečbe a prevencii infestácií uvedenými parazitmi.

Posúdenie rizík

Kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov, riziko pre životné prostredie a odolnosť proti parazitom dotknutých veterinárnych liekov neboli v tomto postupe pri predložení podnetu posúdené.

Bolo identifikované riziko týkajúce sa dĺžky schválených ochranných lehôt pre ovce (mäso a vnútornosti), ktoré môžu byť v prípade niektorých liekov nedostatočné, aby umožnili pokles rezíduí klosantelu na nižšiu hodnotu ako sú schválené MRL pre všetky jedlé tkanivá ku koncu ochrannej lehoty, čo predstavuje riziko pre spotrebiteľov mäsa a vnútorností oviec liečených týmito liekmi.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík

Na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov potravín a potravinárskych výrobkov odvodených zo zvierat liečených liekmi obsahujúcimi klosantel Európska komisia stanovila MRL pre klosantel v jedlých

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

tkanivách oviec. Aby hodnoty rezíduí odvodených z klosantelu klesli pod hodnoty MRL, medzi liečbou a porážkou musí uplynúť dostatočný čas. Držitelia povolenia na uvedenie na trh, ktorých sa tento postup týka, predložili dve štúdie o odbúravaní rezíduí, ktoré neboli porovnateľné, pokiaľ ide o spoľahlivosť údajov, návrh štúdie a podávanie správ, a preto ani pokiaľ ide o ich výsledky. Na základe údajov posúdených počas tohto postupu je však možné vydať odporúčanie pre ochrannú lehotu 107 dní pre ovce (mäso a vnútornosti) pre dotknuté lieky obsahujúce 50 mg klosantelu na ml (ako jedinou účinnú látku) vo forme injekčného roztoku na subkutánne použitie u oviec.

Výbor usúdil, že vzhľadom na pomalý a obmedzený metabolizmus klosantelu, vysokú väzbu na proteíny a zadržiavanie v plazme, ako aj dlhý čas eliminácie z tkanív by rozdiely pozorované vo formách lieku, ktoré môžu viesť k odlišným rýchlostiam absorpcie z miesta vpichu injekcie, nemali ovplyvniť konečnú rýchlosť eliminácie z jedlých tkanív iných ako je miesto vpichu injekcie.

Výbor CVMP posudzoval ďalšie opatrenie na zmiernenie rizík, obmedzenie maximálnych injekčných objemov, ale nakoniec rozhodol, že nie je potrebné na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov. Odôvodnenie je takéto:

- Ochranná lehota špecifická pre dané tkanivo určená na základe štúdie č. 1 pre pečeň bola o 28 dní dlhšia ako pre miesta vpichu injekcie, čo je dlhý čas na odbúranie akýchkoľvek ďalších rezíduí z miesta vpichu injekcie pred uplynutím ochrannej lehoty 107 dní.
- Hoci existuje určitá neistota v súvislosti s tým, ako rozdiely vo forme lieku ovplyvňujú rýchlosť odbúravaní rezíduí z miest vpichu injekcie, injekčné objemy použité v štúdii č. 1 sa považovali za odôvodnene najhorší možný prípad vzhľadom na hmotnosť použitých zvierat a dávkovací režim v mg/kg v porovnaní s odporúčanými hmotnosťami zvierat podľa usmernenia VICH GL 48.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Vzhľadom na odôvodnenie postúpenia veci a dostupné údaje dospel výbor CVMP k záveru, že ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených oviec by sa mali zmeniť na 107 dní s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov.

Celkový pomer prínosu a rizika dotknutých veterinárnych liekov ostáva pozitívny s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku (pozri prílohu III).

Odôvodnenie zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, **označení** obalu a písomnej informácii pre **používateľov**

Keďže

- na základe predložených údajov sa dospelo k záveru, že štúdia o úplnom odbúraní rezíduí predložená pre liek Flukiver 5 % (štúdia č. 1) by sa mohla považovať za hlavnú štúdiu, keďže správy zo štúdie boli podávané náležite a zodpovedala súčasným požiadavkám. V štúdii č. 2 sa skúmali len miesta vpichu injekcie a údaje z tejto štúdie nemožno porovnávať alebo kombinovať s údajmi zo štúdie č. 1 vzhľadom na rozdiely vo vedení štúdií. Okrem toho, údaje predložené zo štúdie č. 2 sa nepovažovali za vhodné na určenie ochranných lehôt dokonca ani pre liek použitý v tejto štúdii, pretože odbúranie rezíduí sa skúmalo len na mieste vpichu injekcie,
- údaje zo štúdie č. 1 dokazujú, že tkanivom určujúcim ochrannú lehotu je pečeň a že na určenie ochrannej lehoty sa má použiť alternatívna metóda podľa odporúčania v poznámke výboru CVMP k usmerneniu týkajúcej sa prístupu u k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95), keďže nie sú splnené všetky štatistické predpoklady na použitie preferovanej štatistickej analýzy. Prvý časový bod, keď sú všetky rezíduá nižšie ako schválený MRL, je na 89. deň a po zväčšení

bezpečnostného rozpätia o 20 %, aby sa zohľadnila variabilita odbúravania rezíduí medzi použitými zvieratami, sa vypočítala ochranná lehota 107 dní,

- keďže boli predložené údaje, ktoré dokazujú, že vplyv formy lieku na rýchlosť absorpcie z miesta vpichu injekcie má menší význam v porovnaní s veľmi pomalou rýchlosťou eliminácie z iných jedlých tkanív, ochranná lehota 107 dní odvodená v štúdi č. 1 sa môže extrapolovať na všetky dotknuté lieky,
- pokiaľ ide o potrebu maximálneho injekčného objemu, ktorý sa má odporučiť v prípade akéhokoľvek rozdielu v odbúravaní rezíduí na mieste vpichu injekcie, výbor CVMP nepovažuje za potrebné obmedziť použitie týchto liekov takýmto spôsobom,
- na základe dostupných údajov výbor CVPM usúdil, že ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených oviec by sa mali zmeniť s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, ktorých sa tento postup týka, ostáva pozitívny s podmienkou zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce 50 mg klosantelu na ml (ako jedinu účinnú látku) vo forme injekčných roztokov na subkutánne použitie u oviec (pozri prílohu I) s cieľom zmeniť súhrny charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomné informácie pre používateľa v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku uvedenými v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných **častiach** súhrnu charakteristických vlastností lieku, **označenia** obalu a písomnej informácie pre **používateľov**

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y):

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 107 dní.

Liek nie je povolený na použitie u bahníc produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu vrátane použitia počas suchého obdobia. Nepoužívať do 1 roka pred prvým bahnením u bahníc určených na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu.

Označenie obalu

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 107 dní.

Liek nie je povolený na použitie u bahníc produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu vrátane použitia počas suchého obdobia. Nepoužívať do 1 roka pred prvým bahnením u bahníc určených na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu.

Písomná informácia pre **používateľov**

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 107 dní.

Liek nie je povolený na použitie u bahníc produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu vrátane použitia počas suchého obdobia. Nepoužívať do 1 roka pred prvým bahnením u bahníc určených na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu.