

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah **članicah**

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodn o nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalsk a vrsta	Pot uporabe zdravila
Bolgarija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Bolgarija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Hrvaška	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	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Češka	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Danska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Estonija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodn o nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalsk a vrsta	Pot uporabe zdravila
Francija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Madžarska	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	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Irska	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	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Latvija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Litva	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Romunija	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	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Slovenija	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	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Španija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Španija	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Španija	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	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Španija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano
Švedska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	klozantel	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce	ovce: subkutano

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodn o nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalsk a vrsta	Pot uporabe zdravila
Združeno kraljestvo	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	raztopina za injiciranje	ovce	ovce: subkutano

Priloga II

Znanstveni **zaključki** in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih **značilnosti** zdravila, **označevanja** in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo 50 mg klozantela na ml (kot edino **učinkovino**) in so v obliki raztopine za injiciranje za subkutano uporabo pri ovcah (glejte poglavje I)

1. Uvod

Klozantel je salicilanilidni antihelmintik, sintetična protiparazitska snov, ki učinkuje proti jetrnemu metljaju, hematofagnim nematodam in larvalnim fazam nekaterih členonožcev pri govedu in ovcah. Priporočena odmerka sta 2,5 mg in 5 mg klozantela na kilogram telesne mase pri govedu in ovcah, odvisno od parazitske vrste in/ali parazitske življenjske faze v času zdravljenja.

V skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES je bila predložena vloga, tj. generična vloga za izdajo dovoljenja za promet v skladu z decentraliziranim postopkom za veterinarsko zdravilo Santiola, ki vsebuje 50 mg klozantela na ml, z Irsko kot referenčno državo članico (IE/V/0377/001/DC).

Referenčno zdravilo je zdravilo Flukiver 50 mg/ml raztopina za injiciranje, ki je bilo od leta 1989 odobreno v različnih državah članicah.

Druga (nacionalno odobrena) različica zdravila Flukiver raztopina za injiciranje je odobrena v Franciji od leta 1981. Leta 2016 je bilo dovoljenje za promet s tem zdravilom spremenjeno in so se karence za ovce (meso in organe) zaradi podatkov, predloženih v postopku za spremembo dovoljenja, podaljšale s 77 dni na 107 dni.

Predlagana karencja za ovčje meso je bila pri generičnem zdravilu, zdravilu Santiola, 77 dni, kar je skladno z irskim referenčnim zdravilom (čeprav je bila ciljna vrsta „ovce“ med postopkom obravnave vloge za zdravilo Santiola odstranjena), ni pa skladno z referenčnimi podatki, ki jih je med postopkom predložila Francija.

Ugotovljeno je bilo, da so obdobja karence za ovce (meso in organe) za zdravila, ki vsebujejo 50 mg klozantela na ml (kot edino učinkovino), v obliki raztopine za injiciranje za subkutano uporabo pri ovcah med državami članicami različna, tj. od 28 do 107 dni. Združeno kraljestvo je zato menilo, da je treba zadevo zaradi varstva potrošnikov v Uniji napotiti na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP), in zahtevalo, da Odbor pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči obdobja karence za ovce (meso in organe).

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Kakovostna in **količinska** sestava

Prejete so bile informacije o sestavi zadevnih zdravil ($n = 5$). Dve od formulacij sta si zelo podobni, in sicer gre za raztopini s podobnimi pomožnimi snovmi ter podobnim deležem vode in propilenglikola kot vehiklom. Eno od teh zdravil (Flukiver 5 %) so uporabili v ključni študiji ostankov, študiji 1. Vendar pa so med to formulacijo in drugimi formulacijami zdravil, vključenih v ta napotitveni postopek, nekatere pomembne razlike. Zdravilo Endoex Solucion Injectable, uporabljeno v študiji 2, ima visoko raven propilenglikola, ki ni primerljiva z ravniyo propilenglikola v zdravilu, uporabljenem v študiji 1. Eno od zdravil ima propilenglikol kot glavni vehikel in ne vsebuje vode za injiciranje. To zdravilo je bilo formulirano z velikim deležem glicerol formala. Razlike v formulacijah lahko povzročijo razlike pri tem, kako se učinkovina absorbira z mesta injiciranja, in s tem tudi na splošni vzorec izločanja ostankov. Za zadnji dve omenjeni zdravili podatki o izločanju ostankov niso bili predloženi.

Predloženi so bili podatki o fizikalno-kemičnih lastnostih različnih vehiklov, ki se uporabljajo pri teh formulacijah zdravil, zlasti o njihovi relativni viskoznosti, in podatki o tem, kako bi to vplivalo na absorpcijo z mesta injiciranja. Viskoznost propilenglikola je večja od viskoznosti glicerol formala, ta pa je večja od viskoznosti vode. Dokazali so, da se viskoznost zdravila na splošno povečuje z zmanjševanjem hitrosti absorpcije z mesta injiciranja. Ocenjeno je bilo, da bo prisotnost glicerol formala v posameznem zdravilu imela manjši vpliv na skupno viskoznost kot vsebnost propilenglikola v primerjavi z vodo. Ob upoštevanju relativnih deležev teh pomožnih snovi ni bilo razloga, da bi pričakovali, da bo viskoznost zdravila, ki vsebuje glicerol formal, večja od viskoznosti nekaterih drugih zdravil, vključenih v to napotitev.

Dokazali so tudi, da se hitrost absorpcije z mesta injiciranja zmanjšuje s povečevanjem injiciranega volumna.

Farmakokinetika

Na podlagi farmakokinetike kloxantela so bili predloženi podatki, ki so pokazali, da razlike v formulacijah in s tem morebitne razlike v hitrosti absorpcije z mesta injiciranja ne vplivajo na celokupno izločanje iz tkiv, namenjenih prehrani, razen s samega mesta injiciranja.

Ob parenteralnem dajanju se kloxantel razmeroma hitro absorbira v sistemski obtok ($T_{max} = 8-24$ h) in se močno veže na albumin v plazmi. Iz plazme se sprošča počasi in se zelo počasi presnavlja, zato dolgo ostane v obtoku; pri ovcah znaša razpolovni čas izločanja iz plazme 22,7 dneva. Večina (90 %) odmerka kloxantela se po intramuskularnem dajanju izloči nespremenjenega z žolčem/blatom, vendar le 10 % v 48 urah, nato pa se hitrost izločanja nadalje zmanjša, tako da se vsak dan izloči od 1 do 2 % odmerka.

Zato se ocenjuje, da bo hitrost absorpcije z mesta injiciranja, ki se meri v urah/dnevih, zanemarljivo vplivala na hitrost izločanja iz tkiv, namenjenih prehrani, ki se meri v tednih.

Izločanje ostankov v mesu in organih ovac

Podatke o izločanju ostankov sta predložila dva zadevna imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Študija 1

Predložena je bila z dobro laboratorijsko prakso skladna študija o izločanju ostankov pri ovcah, izvedena z zdravilom Flukiver 5 % za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje 50 mg kloxantela na ml. To zdravilo so dajali ovcam s subkutano injekcijo v enkratnem priporočenem odmerku 5 mg kloxantela na kg telesne mase. Študijo so opravili leta 2016 pri 20 zdravljenih živalih (pet skupin štirih živali mešanih spolov) in eni kontrolni skupini, ki je vključevala dve nezdravljeni živali.

Vsa tkiva, namenjena prehrani, vključno z mesti injiciranja, so vzorčili 19., 40., 61., 89. in 103. dan po zdravljenju in analizirali z analizno metodo SPE-LC MS/MS, validirano v skladu z veljavnimi zahtevami.

Koncentracije ostankov kloxantela so bile nižje od ustreznih najvišjih mejnih vrednosti ostankov (*MRL – maximum residue limits*): v ledvicah 19 dni po dajanju, v mišičju in maščevju 40 dni po dajanju in v jetrih 89 dni po dajanju. Koncentracije ostankov na mestu injiciranja so bile v mišičju nižje od MRL 61 dni po dajanju.

Podatki o izločanju ostankov za ciljno tkivo, tj. jetra, ne omogočajo statistične določitve karence (predpostavka o normalni porazdelitvi napak ni bila izpolnjena). Posledično je bila karenc 107 dni določena z uporabo alternativne metode, v skladu s sporočilom odbora CVMP glede priporočil o pristopu k usklajevanju karenc (EMA/CVMP/036/95)¹.

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

Študija 2

Predložena je bila z dobro laboratorijsko prakso skladna študija o izločanju ostankov pri ovcah, izvedena z zdravilom Endoex Solucion Injectable za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje 50 mg klozantela na ml. Ovcam so zdravilo dajali s subkutano injekcijo v enkratnem priporočenem odmerku 5 mg klozantela na kg telesne mase. -Študijo so opravili leta 2009 pri 30 zdravljenih živalih (pet skupin šestih živali mešanih spolov) in kontrolni skupini, ki je vključevala eno nezdravljeno žival.

Na podlagi rezultatov preliminarne študije, ki ni bila skladna z dobro laboratorijsko prakso, so tkivo za analizo odvzeli le na mestih injiciranja. Rezultati te pilotske študije in omejene informacije, ki so jih predložili, pa za ta sklep morda ne zadoščajo, saj koncentracije ostankov v vzorčenih tkivih niso padle pod ustrezne MRL; zato iz teh podatkov ni bilo mogoče sklepati na to, kako dolga naj bo karenc.

V študiji, skladni z dobro laboratorijsko prakso, so mesta injiciranja vzorčili 2., 7., 14., 24. in 29. dan po zdravljenju ter analizirali z analizno metodo, validirano v skladu z veljavnimi zahtevami.

Koncentracije ostankov klozantela na mestu injiciranja so bile nižje od MRL 29 dni po dajanju. Na podlagi statistične ocene izločanja ostankov s programsko opremo WT1.4 so določili 41-dnevno karenc.

Razprava

Obravnavana je bila razlika med obema študijama izločanja ostankov.

Obe zdravili, uporabljeni v študijah, vsebujeta skoraj enake pomožne snovi, vendar v različnih količinah. Glavni nevodni vehikel, propilenglikol, je v obeh zdravilih prisoten v različnih količinah. Razlike v količinah so lahko razlog za različne viskoznosti, kar povzroča različno hitrost absorpcije klozantela z mesta injiciranja; vendar pa ta parameter naj ne bi vplival na hitrost izločanja iz tkiv, namenjenih prehrani, razen s samega mesta injiciranja. Določeni pH zdravil, uporabljenih v študijah 1 in 2, je bil v istem razponu; z vplivom pH torej ni mogoče razložiti razlik.

Obravnavana so bile tudi absolutne količine, injicirane na mestu subkutanega injiciranja. Pri obeh študijah so uporabili odmerek 5 mg/kg telesne mase; vendar pa se je zaradi razlike v masah živali, uporabljenih pri obeh študijah, volumen danega zdravila razlikoval (6,7–8,4 ml, injiciran v študiji 1; 3,6–5,8 ml, injiciran v študiji 2). To se je štelo za pomemben parameter, ki vpliva na koncentracijo ostankov na mestu injiciranja.

Poleg tega so v vsaki od predloženih študij uporabili drugo pasmo ovac. V prvi študiji so uporabili križance s pasmo merino, ki jih vzrejajo za proizvodnjo mesa, v drugi študiji pa so uporabili pasmo Ripollesa, ki jo vzrejajo za proizvodnjo mesa in mleka. Samice ovac med izvedbo študije niso bile v obdobju laktacije. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče sklepati, ali so te razlike med pasmami kakorkoli vplivale na opažene vzorce izločanja.

Končno sta bili obravnavani tudi uporabljeni analizni metodi. Analiza tkiva ovac se je med študijama razlikovala, pri čemer so v študiji 1 kot analizno metodo uporabili LC MS/MS, v študiji 2 pa so uporabili HPLC-FD. Oba imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta predložila poročilo, v katerem sta opisala uporabljeno analizno tehniko, zmogljivostne karakteristike pa so bile večinoma opisane v skladu z veljavnimi standardi. Z vidika občutljivosti je bila v študiji 1 kot meja določljivosti določena koncentracija 150 µg/kg v mišicah, v študiji 2 pa je bila meja določljivosti manj občutljiva, 500 µg/kg. V študiji 1 (< 2 µg/kg) je bila meja določljivosti v mišičju nižja kot v študiji 2 (492 µg/kg).

Ker so bili podatki v študiji 2 pridobljeni samo za mesta injiciranja, bi bilo mogoče združiti ali primerjati samo podatke iz študij 1 in 2 za to tkivo. Vendar se ni štelo, da sta bili obe študiji izvedeni dovolj podobno, da bi bila takšna primerjava sprejemljiva in da bi zato lahko zaključili, da je na izločanje z mesta injiciranja vplivala formulacija zdravila.

Razpoložljivi podatki kažejo, da so jetra tkivo, ki določa karenci, in da hitrost absorpcije z mesta injiciranja in s tem formulacija zdravila ne vpliva na hitrost izločanja iz tkiv, namenjenih prehrani. Odbor je zato ocenil, da se lahko predlagana karenca 107 dni, izpeljana iz študije 1, uporabi pri vseh zdravilih iz napotitve.

Odbor CVMP je presojal, ali bi bilo treba omejiti injicirani volumen, da bi ublažili morebitne negotovosti glede učinka razlik v formulaciji na mestih injiciranja. Odbor CVMP je ta ublažitveni ukrep celovito ocenil in obravnaval ter sklenil, da ni potreben. Utemeljitev:

- Tkivno specifična karenca, določena za jetra v študiji 1, je bila za 28 dni daljša od karence za mesta injiciranja, kar pušča primerno dolg čas, da se pred koncem 107-dnevne karence izločijo vsi morebitni preostali ostanki zdravila.
- Čeprav ni popolnoma jasno, kako razlike v formulaciji vplivajo na hitrost izločanja z mest injiciranja, so se injicirani volumni, uporabljeni v študiji 1, zaradi mase uporabljenih živali in sheme odmerjanja v mg/kg namesto v mg/žival šteli za razumen najslabši možni primer glede na maso živali, priporočeno v VICH GL 48².

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo 50 mg kloxantela na ml (kot posamezno učinkovino), v obliki raztopine za injiciranje za subkutano uporabo pri ovcah in priporoči obdobja karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih ovac.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zadevnih zdravil pri ovcah v okviru napotitve ni bila natančno ovrednotena, se šteje, da so ocenjevana zdravila učinkovita pri zdravljenju in obvladovanju infestacije z navedenimi paraziti.

Ocena tveganja

Kakovost, varnost za ciljno živalsko vrsto, varnost uporabnikov, tveganje za okolje in odpornost parazitov proti zadevnim zdravilom za veterinarsko uporabo v tem napotitvenem postopku niso bili ocenjeni.

Prepoznano je bilo tveganje v zvezi s trajanjem odobrenih karenc pri ovcah (meso in organi), ki je pri nekaterih zdravilih morda prekratka, da bi koncentracija ostankov kloxantela lahko do konca obdobja karence padla pod dovoljeno MRL v vseh tkivih, namenjenih prehrani, kar predstavlja tveganje za potrošnike, ki zaužijejo meso in organe ovac, zdravljene s temi zdravili.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Da bi zagotovili varnost potrošnikov živil in prehranskih izdelkov, proizvedenih iz živali, zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo kloxantel, je Evropska komisija določila MRL za kloxantel v tkivih ovac, namenjenih prehrani. Da bi se lahko koncentracija ostankov kloxantela znižala pod MRL, mora med zdravljenjem in zakolom miniti zadosten čas. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, udeleženi v postopku, so predložili dve študiji izločanja ostankov, ki ju z vidika zanesljivosti podatkov, zasnove študije in poročanja ter posledično njihovih izidov ni bilo mogoče primerjati. Na podlagi podatkov,

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

ovrednotenih v tem postopku, pa je mogoče priporočiti 107-dnevno karenco za ovce (meso in organe) za zadevna zdravila, ki vsebujejo 50 mg klozantela na ml (kot edino učinkovino), v obliki raztopine za injiciranje za subkutano uporabo pri ovcah.

Odbor je ocenil, da zaradi počasne in omejene presnove klozantela, visoke stopnje vezave in zadrževanja beljakovin v plazmi ter dolgega obdobja izločanja iz tkiv razlike v formulacijah zdravil, ki bi lahko privedle do različnih hitrosti absorpcije z mesta injiciranja, ne bi smele vplivati na končno hitrost izločanja iz tkiv, namenjenih prehrani, razen s samega mesta injiciranja.

Odbor CVMP je obravnaval uporabo dodatnega blažilnega ukrepa, tj. omejitve največjega injiciranega volumna, vendar je na koncu presodil, da ta za zagotovitev varnosti potrošnikov ni potreben.

Utemeljitev:

- Tkivno specifična karenc, določena za jetra v študiji 1, je bila za 28 dni daljša od karence za mesta injiciranja, kar pušča dovolj časa, da se pred iztekom 107-dnevne karence izločijo vsi morebitni preostali ostanki zdravila.
- Čeprav ni popolnoma jasno, kako razlike v formulaciji vplivajo na hitrost izločanja z mest injiciranja, so se injicirani volumni, uporabljeni v študiji 1, zaradi mase uporabljenih živali in sheme odmerjanja v mg/kg šteli za razumen najslabši možni primer glede na maso živali, priporočeno v VICH GL 48.

Vrednotenje in **zaključki** o razmerju med tveganji in koristmi

Po proučitvi razlogov za napotitev in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP zaključil, da je treba zaradi zagotovitve varnosti potrošnikov obdobja karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih ovac, spremeniti na 107 dni, da se zagotovi varnost potrošnikov.

Splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz te napotitve je bilo ocenjeno kot pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu (glejte Prilogo III).

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih **značilnosti** zdravila, **označevanja** in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- na podlagi predloženih podatkov je mogoče zaključiti, da se celotna študija izločanja ostankov, predložena za zdravilo Flukiver 5 % (študija 1), lahko šteje za ključno študijo, saj je bilo poročanje dovolj natančno in je bila skladna tudi z veljavnimi zahtevami. V študiji 2 so proučevali samo mesta injiciranja, zato podatkov iz te študije zaradi razlik v izvedbi študij ni mogoče primerjati ali združiti s podatki iz študije 1. Poleg tega se podatki, predloženi iz študije 2, niso šteli za primerne za določitev obdobja karence niti za zdravilo, ki je bilo uporabljeno v študiji, saj so izločanje ostankov proučevali samo na mestu injiciranja;
- podatki iz študije 1 kažejo, da so jetra tkivo, ki določa karenc, in da je treba za določitev karence uporabiti alternativno metodo, priporočeno v sporočilu odbora CVMP glede priporočil o pristopu k usklajevanju obdobja karenc (EMA/CVMP/036/95), saj pri poskusu uporabe prednostne statistične analize niso izpolnjene statistične predpostavke. Prva časovna točka, v kateri so vsi ostanki pod dovoljeno MRL, je 89 dni in ob dodatku 20-odstotnega varnostnega razpona za upoštevanje razlik v izločanju med uporabljenimi živalmi znaša izračunana karenc 107 dni;
- ker so bili predloženi podatki, ki kažejo, da je vpliv formulacije na hitrost absorpcije z mesta injiciranja manjšega pomena glede na izjemno počasnost izločanja iz drugih tkiv, namenjenih

prehrani, je karenco 107 dni, izračunano v študiji 1, mogoče ekstrapolirati na vsa zadevna zdravila;

- kar zadeva predlog, da bi v primeru morebitnih razlik v izločanju ostankov z mesta injiciranja priporočili največji volumen injiciranja, odbor CVMP meni, da ni potrebno, da bi uporabo teh zdravil omejevali na tak način;
- na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor CVMP menil, da je treba obdobja karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih ovac, spremeniti zaradi zagotavljanja varnosti potrošnikov;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila iz te napotitve ostaja pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

je odbor CVMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo 50 mg klozantela na ml (kot edino učinkovino), v obliki raztopine za injiciranje za subkutano uporabo pri ovcah (glejte Prilogo I), in sicer je treba popraviti povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III.

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih **značilnosti** zdravila, **označevanja** in navodila za uporabo

Povzetek glavnih **značilnosti** zdravila

4.11 Karenca

Ovce:

Meso in organi: 107 dni.

Ni dovoljena uporaba pri ovcah mlekaricah, ki dajejo mleko, namenjeno za prehrano ljudi. To velja tudi za obdobje presušitve. Pri ovcah mlekaricah, namenjenih proizvodnji mleka za prehrano ljudi, ne uporabljajte do 1 leto pred prvo kotitvijo.

Označevanje

8. KARENCA

Ovce:

Meso in organi: 107 dni.

Ni dovoljena uporaba pri ovcah mlekaricah, ki dajejo mleko, namenjeno za prehrano ljudi. To velja tudi za obdobje presušitve. Pri ovcah mlekaricah, namenjenih proizvodnji mleka za prehrano ljudi, ne uporabljajte do 1 leto pred prvo kotitvijo.

Navodilo za uporabo

10. KARENCA

Ovce:

Meso in organi: 107 dni.

Ni dovoljena uporaba pri ovcah mlekaricah, ki dajejo mleko, namenjeno za prehrano ljudi. To velja tudi za obdobje presušitve. Pri ovcah mlekaricah, namenjenih proizvodnji mleka za prehrano ljudi, ne uporabljajte do 1 leto pred prvo kotitvijo.