

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladel- se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor- m	Dyreart er	Indgivelsesvej
Bulgarien	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Bulgarien	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Kroatien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Tjekkiet	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekčni roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Danmark	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Estland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Frankrig	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladel- se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor- m	Dyreart er	Indgivelsesvej
Ungarn	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Irland	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Letland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Litauen	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Rumænien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Slovenien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Spanien	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Spanien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Sverige	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, får	får: subkutant
Det Forenede Kongerige	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	injektionsvæske, opløsning	får	får: subkutant

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder 50 mg closantel pr. ml (som eneste aktive stof), og som fås som injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse hos får (se bilag I)

1. Indledning

Closantel er et salicylanilid-ormemiddel, et syntetisk parasitbekæmpende stof, der virker mod leverikter, hæmatofage nematoder og larvestadier af visse leddyr hos får og kvæg. Den anbefalede dosis er 2,5 mg eller 5 mg closantel pr. kg kropsvægt for kvæg og får, alt efter parasittens art og/eller livsstadie på behandlingstidspunktet.

Der blev indsendt en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure med Irland som referencemedlemsstat for veterinærlægemidlet Santiola, som indeholder 50 mg closantel pr. ml (IE/V/0377/001/DC). Referenceproduktet er Flukiver 50 mg/ml injektionsvæske, opløsning, der har været godkendt i en række medlemsstater siden 1989.

En anden (nationalt godkendt) version af Flukiver injektionsvæske, opløsning, har været godkendt i Frankrig siden 1981. Markedsføringstilladelsen for dette produkt blev ændret i 2016, og tilbageholdelsestiderne for får (kød og indmad) blev øget fra 77 dage to 107 dage som følge af data, der fremkom under ændringsproceduren.

Tilbageholdelsestiden for fårekød, hvad angår det generiske produkt Santiola, var fastsat til 77 dage, på linje med det irske referenceprodukt (selvom målarten "får" var fjernet fra referenceproduktet under ansøgningsproceduren for Santiola). Denne tilbageholdelsestid stemmer imidlertid ikke overens med de data, der blev fremlagt af Frankrig under proceduren.

Det bemærkes, at der er forskellige godkendte tilbageholdelsestider for får (kød og indmad), hvad angår veterinærlægemidler, der indeholder 50 mg closantel pr. ml (som eneste aktive stof), og som fås som injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse hos får i hele EU, nemlig mellem 28 dage og 107 dage. Det Forenede Kongerige vurderede derfor, at det var nødvendigt at indbringe sagen for CVMP for at beskytte forbrugersikkerheden i EU, og anmodede udvalget om at gennemgå alle data om nedbrydning af restkoncentrationer og anbefale tilbageholdelsestider for får (kød og indmad).

2. Diskussion af de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Der blev fremlagt oplysninger om sammensætningen af de omhandlede produkter (n = 5). To af produktformuleringerne er meget ens, idet der er tale om opløsninger, der har de samme hjælpestoffer, og hvor der anvendes den samme andel af vand og propylenglykol som vehikel. Et af disse produkter (Flukiver 5%) blev anvendt i det centrale restkoncentrationsstudie, studie 1. Der er dog nogle signifikante forskelle mellem dette produkt og de andre produktformuleringer, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure. Det produkt, der blev anvendt i studie 2 ("Endoex Solucion Inyectable"), har et indhold af propylenglykol, der ikke kan sammenlignes med indholdet i det produkt, der blev anvendt i studie 1. Et andet produkt har propylenglykol som primært vehikel og omfatter ikke vand til injektionsvæsker. Det sidste produkt er formuleret med en stor andel glycerolformal. Forskelle i formuleringerne kan betyde, at det er forskelligt, hvordan det aktive stof absorberes fra injektionsstedet, og dermed hvordan det generelle mønster for nedbrydning af restkoncentrationer er. Der blev ikke fremlagt data om nedbrydning af restkoncentrationer for de to sidstnævnte produkter.

Der blev fremlagt data om de fysisk-kemiske egenskaber ved de forskellige solvenser, der er anvendt i disse produktformuleringer, navnlig hvad angår deres relative viskositet og dennes indvirkning på absorptionen fra injektionsstedet. Propylenglykols viskositet er større end glycerolformals viskositet, der igen er større end vands viskositet. Det er påvist, at jo højere produktets viskositet er, desto langsommere er absorptionshastigheden fra injektionsstedet generelt. Det blev vurderet, at indholdet af glycerolformal i et produkt vil have mindre betydning for produktets generelle viskositet end indholdet af propylenglykol, sammenholdt med vands viskositet. Når man ser på de relative andele af disse hjælpestoffer, er der ingen grund til at forvente, at viskositeten i det produkt, der indeholder glycerolformal, vil være større end viskositeten i en række af de andre produkter, der er omfattet af indbringelsesproceduren.

Det er også påvist, at jo større injektionsvolumenet er, desto langsommere er absorptionshastigheden fra injektionsstedet generelt.

Farmakokinetik

Der blev fremlagt data, der var baseret på closantels farmakokinetik, og som viste, at forskelle i formuleringerne, og dermed mulige forskelle i absorptionshastigheden fra injektionsstedet, ikke vil have betydning for den generelle elimination fra de spiselige væv, ud over fra selve injektionsstedet.

Ved parenteral administration absorberes closantel relativt hurtigt i det systemiske kredsløb ($T_{\max} = 8-24$ t) og har høj bindingsgrad til albumin i plasma. Det frigives langsomt fra plasma og metaboliseres meget langsomt og bliver derfor længe i kredsløbet. Eliminationshalveringstiden i plasma hos får er 22,7 dage. Det meste af closantel-dosen (90 %) udskilles uomdannet i galden/fæces efter intramuskulær administration. Kun 10 % udskilles imidlertid inden for 48 timer, hvorefter hastigheden daler yderligere, idet 1-2 % af dosen elimineres hver dag.

Det vurderes således, at absorptionshastigheden fra injektionsstedet, der måles i timer/dage, vil have minimal betydning for eliminationshastigheden fra de spiselige væv, der måles i uger.

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og indmad hos får

To af de berørte indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde data om nedbrydning af restkoncentrationer.

Studie 1

Der blev fremlagt et GLP-studie af nedbrydningen af restkoncentrationer hos får efter administration af veterinærlægemidlet Flukiver 5%, et produkt, der indeholder 50 mg closantel pr. ml. Produktet blev administreret ved subkutan injektion hos får i den anbefalede enkeltdosis på 5 mg closantel pr. kg kropsvægt. Studiet blev udført i 2016 med 20 behandlede dyr (5 grupper a 4 dyr (begge køn)) og en kontrolgruppe bestående af 2 ubehandlede dyr.

Prøver på alle spiselige væv, herunder injektionsstedet, blev indsamlet på dag 19, 40, 61, 89 og 103 efter behandling og analyseret iht. en SPE-LC-MS/MS-analysemetode, der er valideret i overensstemmelse med gældende krav.

Restkoncentrationerne af closantel efter administration lå under MRL-værdierne (maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer) efter henholdsvis 19 dage for nyrer, 40 dage for muskler og fedtvæv og 89 dage for lever. Restkoncentrationerne ved injektionsstedet lå under MRL-værdien for muskler 61 dage efter administration.

Dataene om nedbrydning af restkoncentrationer i markørvævet (levervæv) gør det ikke muligt at opnå en statistisk fastsættelse af en tilbageholdelsestid (forudsætningen om normalfordeling af fejl er ikke opfyldt). Derfor blev der fastsat en tilbageholdelsestid på 107 dage under anvendelse af den

"alternative" metode i overensstemmelse med CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Studie 2

Der blev fremlagt et GLP-studie af nedbrydningen af restkoncentrationer hos får efter administration af veterinærlægemidlet "Endoex Solucion Injectable", der indeholder 50 mg closantel pr. ml. Produktet blev administreret ved subkutan injektion hos får i den anbefalede enkeltdosis på 5 mg closantel pr. kg kropsvægt. Studiet blev udført i 2009 med 30 behandlede dyr (5 grupper a 6 dyr (begge køn)) og en kontrolgruppe bestående af 1 ubehandlet dyr.

Der blev taget udgangspunkt i resultaterne af et foreløbigt non-GLP-studie, og det var kun væv fra injektionsstedet, der blev indsamlet til analyse. Når man imidlertid ser på resultaterne af dette centrale studie og de begrænsede oplysninger, de giver, kan konklusionen være mangelfuld, da restkoncentrationerne i de indsamlede væv ikke lå under de respektive MRL-værdier. Det kunne således ikke udledes fra disse data, hvilket væv der var det afgørende for fastsættelse af tilbageholdelsestiden.

I GLP-studiet blev vævsprøver fra injektionsstedet indsamlet på dag 2, 7, 14, 24 og 29 efter behandling og analyseret iht. en HPLC-FD-analysemetode, der var valideret i overensstemmelse med gældende krav.

Restkoncentrationerne af closantel i de centrale vævsprøver fra injektionsstedet lå under MRL-værdierne 29 dage efter administration. Der blev fastsat en tilbageholdelsestid på 41 dage efter statistisk evaluering af data om nedbrydning af restkoncentrationer ved brug af WT1.4-software.

Diskussion

Der er taget hensyn til forskellene mellem de to restkoncentrationsstudier.

De to produkter, der er anvendt i studierne, indeholder næsten de samme hjælpestoffer, men i forskellige mængder. Det centrale ikke-vandige vehikel, propylenglykol, er indeholdt i begge produkter i forskellige mængder. Disse forskellige mængder kan betyde, at produkterne har forskellig viskositet og dermed forskellig hastighed for absorption af closantel fra injektionsstedet. Denne parameter vurderes dog ikke at indvirke på eliminationshastigheden fra de spiselige væv, ud over fra selve injektionsstedet. De specificerede pH-værdier for de produkter, der blev anvendt i studie 1 og 2, lå inden for samme interval. Indvirkning af pH-værdien til forklaring af eventuelle forskelle kan således udelukkes.

Der er taget hensyn til den absolutte mængde, der injiceres ved det subkutane injektionssted. I begge studier blev der administreret en dosis på 5 mg/kg kropsvægt, men som følge af forskellen på dyrenes vægt i de to studier var de administrerede injektionsvolumener forskellige (6,7-8,4 ml i studie 1 og 3,6-5,8 ml i studie 2). Dette vurderes at være en vigtig parameter, der har betydning for restkoncentrationerne ved injektionsstedet.

Desuden er der anvendt forskellige racer får i de to fremlagte studier. Det første studie omfattede merino-krydsninger, som avles med henblik på kødproduktion, mens det andet studie omfattede ripollesafår, der avles med henblik på både kød- og mælkeproduktion. Hunfårene producerede ikke mælk under forsøgets gennemførelse. Det kan ikke konkluderes ud fra de tilgængelige data, om disse raceforskelle har nogen betydning for de observerede nedbrydningsmønstre.

Endelig er der taget hensyn til de anvendte analysemetoder. De to studier anvendte ikke samme metoder til analyse af fårenes væv, idet der i studie 1 blev anvendt en LC-MS/MS-analysemetode, mens der i studie 2 blev anvendt en HPLC-FD-analysemetode. Begge indehavere af

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

markedsføringstilladelse fremlagde rapporter med en beskrivelse af valideringen af de anvendte analysemetoder, og ydeevnekarakteristikaene var overvejende beskrevet i overensstemmelse med gældende standarder. Hvad angår følsomhed, var kvantificeringsgrænsen for muskelvæv i studie 1 fastsat til 150 µg/kg, mens den i studie 2 var mindre sensitiv, nemlig 500 µg/kg. Detektionsgrænsen for muskelvæv var også lavere i studie 1 (< 2 µg/kg) end i studie 2 (492 µg/kg).

Da der i studie 2 blev indsamlet data for injektionsstedet alene, kunne man have kombineret eller sammenlignet data fra studie 1 og studie 2, hvad angår nedbrydningsdata for injektionsstedet alene. Det vurderes dog ikke, at udførelsen af de to studier var tilstrækkeligt ensartet til at muliggøre en sådan sammenligning med henblik på at vurdere, om formuleringen kan have betydning for nedbrydningen ved injektionsstedet.

De tilgængelige data viser, at det er leveren, der er det afgørende væv for fastsættelse af tilbageholdelsestiden, og at eliminationshastigheden fra spiselige væv ikke påvirkes af absorptionshastigheden fra injektionsstedet og dermed af produktets formulering. Derfor vurderer udvalget, at den tilbageholdelsestid på 107 dage, der er anført i studie 1, kan ekstrapoleres til alle de omhandlede produkter.

CVMP drøftede, om det ville være nødvendigt at begrænse injektionsvolumenet for at imødegå en eventuel usikkerhed om betydningen af formuleringsforskelle, hvad angår injektionsstedet. En sådan risikominimerende foranstaltning blev grundigt drøftet og vurderet af CVMP og fundet unødvendig. Rationalet er som følger:

- Den vævsspecifikke tilbageholdelsestid, der er anført i studie 1 (levervæv), er 28 dage længere end tilbageholdelsestiden for injektionsstedet, hvilket giver tilstrækkelig tid til, at eventuelle yderligere restkoncentrationer ved injektionsstedet kan nå at blive nedbrudt, før tilbageholdelsestiden på 107 dage er gået.
- Selvom der er en vis usikkerhed om, hvordan formuleringsforskelle kan indvirke på nedbrydningshastigheden fra injektionsstedet, vurderes det injektionsvolumen, der er anvendt i studie 1, i rimelig grad at svare til *worst case*, da man med hensyn til doseringsregime anvender dyrenes vægt (mg/kg og ikke mg/dyr), jf. anbefalingerne vedrørende dyrenes vægt i VICH GL 48-retningslinjen².

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev bedt om at gennemgå alle tilgængelige data om nedbrydning af restkoncentrationer for veterinærlægemidler, der indeholder 50 mg closantel pr. ml (som eneste aktive stof), og som fås som en injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse hos får, og anbefale tilbageholdelsestider for kød og indmad fra behandlede får.

Vurdering af fordele

De omhandlede produkters virkning hos får er ikke blevet specifikt vurderet som led i denne indbringelsesprocedure, men de anses for at være effektive til behandling og forebyggelse af parasitangreb fra navngivne parasitter.

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

Vurdering af risici

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for målarten, brugersikkerhed, miljørisiko eller parasitresistens over for de omhandlede veterinærlægemidler.

Der er afdækket en risiko, hvad angår længden af de godkendte tilbageholdelsestider for får (kød og indmad). For nogle produkters vedkommende kan tilbageholdelsestiden være utilstrækkelig til, at restkoncentrationer af closantel kan falde til under de godkendte MRL-værdier i alle spiselige væv inden udgangen af tilbageholdelsestiden, hvilket udgør en risiko for forbrugere af kød og indmad fra får, der er behandlet med disse produkter.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

For at sikre forbrugersikkerheden i forhold til fødevarer, der kommer fra dyr, som er behandlet med closantel-holdige produkter, har Europa-Kommissionen fastsat MRL-værdierne for closantel i de spiselige væv hos får. For at restkoncentrationer af closantel kan nedbrydes til under MRL-værdierne, skal der gå tilstrækkeligt lang tid mellem behandling og slagtning. De berørte indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde to restkoncentrationsstudier, der ikke var sammenlignelige med hensyn til datapålidelighed, studiedesign og rapportering, og hvis resultater derfor heller ikke var sammenlignelige. Baseret på de data, der er vurderet under denne procedure, kan der imidlertid gives en anbefaling om at have en tilbageholdelsestid på 107 dage for får (kød og indmad), hvad angår de omhandlede produkter, der indeholder 50 mg closantel pr. ml (som eneste aktive stof) og fås som injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse hos får.

På baggrund af den langsomme og begrænsede metabolisering af closantel, den høje proteinbinding og retention i plasma samt den lange eliminationstid fra vævene vurderer udvalget, at forskellene i produktformuleringerne, der kan betyde forskellige absorptionshastigheder fra injektionsstedet, ikke bør have nogen indvirkning på den endelige eliminationshastighed fra de spiselige væv, ud over selve injektionsstedet.

CVMP drøftede en yderligere risikominimerende foranstaltning til begrænsning af det maksimale injektionsvolumen, men vurderede, at det ikke er nødvendigt for at sikre forbrugersikkerheden. Rationalet er som følger:

- Den vævsspecifikke tilbageholdelsestid, der er anført i studie 1 (levervæv), er 28 dage længere end tilbageholdelsestiden for injektionsstedet, hvilket giver tilstrækkelig tid til, at eventuelle yderligere restkoncentrationer ved injektionsstedet kan nå at blive nedbrudt, før tilbageholdelsestiden på 107 dage er gået.
- Selvom der er en vis usikkerhed om, hvordan formuleringsforskelle kan indvirke på nedbrydningshastigheden fra injektionsstedet, vurderes det injektionsvolumen, der er anvendt i studie 1, i rimelig grad at svare til *worst case*, da man med hensyn til doseringsregime anvender dyrenes vægt (mg/kg), jf. anbefalingerne vedrørende dyrenes vægt i VICH GL 48-retningslinjen.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de foreliggende data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra behandlede får bør ændres til 107 dage for at sikre forbrugersikkerheden.

Overordnet set vurderes benefit/risk-forholdet for de omhandlede veterinærlægemidler at være positivt, under forudsætning af, at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen (se bilag III).

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Baseret på de fremlagte data vurderes det, at studiet af den fulde nedbrydning af restkoncentrationer for Flukiver 5% (studie 1) kan betragtes som det centrale studie, da det var velrapporteret og i overensstemmelse med gældende krav. Studie 2 undersøgte injektionsstedet alene, og dataene fra dette studie kan ikke sammenlignes eller kombineres med dataene fra studie 1 på grund af forskelle i gennemførelsen af studierne. Desuden vurderes dataene fra studie 2 ikke at være egnede til fastsættelse af tilbageholdelsestider (heller ikke for det produkt, der blev anvendt i dette studie), da nedbrydningen af restkoncentrationer blev undersøgt for injektionsstedet alene.
- Dataene fra studie 1 viser, at det er leveren, der er det afgørende væv for fastsættelse af tilbageholdelsestiden, og at de "alternative metoder", jf. anbefalingerne i CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMA/CVMP/036/95), bør anvendes til fastsættelse af tilbageholdelsestiden, da de statistiske forudsætninger ikke er opfyldt ved anvendelse af den foretrukne statistiske analyse. Det første tidspunkt, hvor alle restkoncentrationer ligger under den tilladte MRL-værdi, er efter 89 dage, og for at tage hensyn til variabiliteten i nedbrydning hos de anvendte dyr beregnes der en tilbageholdelsestid på 107 dage under anvendelse af en sikkerhedsmargen på 20 %.
- Der er fremlagt data, som viser, at formuleringens indvirkning på absorptionshastigheden fra injektionsstedet er af mindre betydning i betragtning af den meget langsomme eliminationshastighed fra de andre spiselige væv, og derfor kan den tilbageholdelsestid på 107 dage, der er anført i studie 1, ekstrapoleres til alle de omhandlede produkter.
- CVMP mener ikke, at det er nødvendigt at indføre begrænsninger og anbefale et maksimalt injektionsvolumen for at tage hensyn til forskelle i nedbrydningen af restkoncentrationer ved injektionsstedet.
- På baggrund af de foreliggende data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra behandlede får bør ændres af hensyn til forbrugersikkerheden.
- CVMP vurderer, at det overordnede benefit/risk-forhold for de produkter, der er omfattet af denne procedure, fortsat er positivt, forudsat at der foretages ændringer i produktinformationen.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler, der indeholder 50 mg closantel pr. ml (som eneste aktive stof), og som fås som injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse hos får (se bilag I), herunder ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel i overensstemmelse med de anbefalede ændringer i produktinformationen, jf. bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet,
etiketteringen og indlægssedlen

Produktresumé

4.11 Tilbageholdelsestid

Får:

Kød og indmad: 107 dage.

Må ikke anvendes hos hunfår, der producerer mælk bestemt til konsum (heller ikke i goldperioden). Må ikke anvendes inden for 1 år før første læmning hos hunfår, der producerer mælk bestemt til konsum.

Etikettering

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Får:

Kød og indmad: 107 dage.

Må ikke anvendes hos hunfår, der producerer mælk bestemt til konsum (heller ikke i goldperioden). Må ikke anvendes inden for 1 år før første læmning hos hunfår, der producerer mælk bestemt til konsum.

Indlægsseddel

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Får:

Kød og indmad: 107 dage.

Må ikke anvendes hos hunfår, der producerer mælk bestemt til konsum (heller ikke i goldperioden).
Må ikke anvendes inden for 1 år før første læmning hos hunfår, der producerer mælk bestemt til konsum.