

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, dosis de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Bulgaria	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжектионен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Bulgaria	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Croacia	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	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
República Checa	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Dinamarca	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Estonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Francia	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Hungría	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	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Irlanda	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	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Letonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Lituania	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Rumanía	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	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Eslovenia	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	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
España	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
España	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
España	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	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
España	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea
Suecia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	solución inyectable	bovinos, ovinos	ovinos: subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Reino Unido	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	solución inyectable	ovinos	ovinos: subcutánea

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos para uso veterinario que contienen 50 mg de closantel por ml (como único principio activo) en solución inyectable para uso subcutáneo en ovinos (ver anexo I)

1. Introducción

Closantel es un antihelmíntico del grupo de las salicilanilidas, un agente antiparasitario sintético eficaz contra fasciola hepática, nemátodos hematófagos y estados larvarios de algunos artrópodos en ovinos y bovinos. Las dosis recomendadas son de 2,5 mg o 5 mg de closantel por kg de peso vivo para bovinos y ovinos, según la especie parasitaria y/o la fase vital del parásito en el momento del tratamiento.

Se presentó una solicitud con arreglo al Artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, es decir, una solicitud de autorización de comercialización para un genérico en el marco del procedimiento descentralizado para el medicamento de uso veterinario Santiola, que contiene 50 mg de closantel por ml, con Irlanda como Estado miembro de referencia (IE/V/0377/001/DC). El producto de referencia es Flukiver 50 mg/ml, solución inyectable, autorizado desde 1989 en varios Estados miembros.

Otra versión (autorizada a nivel nacional) de Flukiver, solución inyectable, lleva autorizada en Francia desde 1981; la autorización de comercialización de este producto se modificó en 2016 y como resultado de los datos proporcionados durante el procedimiento de modificación se aumentó el tiempo de espera para los ovinos (carne y despojos) de 77 a 107 días.

El tiempo de espera propuesto para la carne de ovinos con respecto al producto genérico (Santiola) era de 77 días, en consonancia con el producto de referencia irlandés (aunque durante el procedimiento de solicitud para Santiola se eliminó «ovinos» como especie de destino del producto de referencia), pero este tiempo no se ajustó a los datos que Francia aportó durante el procedimiento.

Se ha señalado que, en el caso de los ovinos (carne y despojos), existen distintos tiempos de espera aprobados en la UE para los medicamentos de uso veterinario que contienen 50 mg de closantel por ml (como único principio activo) en solución inyectable para uso subcutáneo en ovinos, que varían de 28 a 107 días. Por consiguiente, el Reino Unido consideró que era necesario remitir el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) a fin de proteger la seguridad de los consumidores en la Unión y solicitó que el Comité revisara todos los datos de reducción de residuos disponibles y los tiempos de espera recomendados para ovinos (carne y despojos).

2. Análisis de los datos disponibles

Composición cualitativa y cuantitativa

Se recibió información sobre la composición de los productos afectados (n = 5). Dos de los productos presentan formulaciones muy parecidas, al ser soluciones con excipientes similares, y al utilizar como vehículo una proporción similar de agua y propilenglicol. Uno de estos productos («Flukiver 5%») se utilizó en el estudio fundamental sobre residuos (Estudio 1). No obstante, existen algunas diferencias importantes entre la formulación de este producto y las de los demás productos que se encuentran dentro del ámbito de este procedimiento de arbitraje. El producto utilizado en el Estudio 2 «Endoex, solución inyectable» tiene una cantidad de propilenglicol que no es comparable con la del producto utilizado en el Estudio 1. Otro de los productos contiene propilenglicol como vehículo principal pero no incluye agua para preparaciones inyectables. El último producto se ha formulado con un alto porcentaje de glicerol formal. Las diferencias entre las formulaciones podrían marcar la diferencia en

el modo de absorción del principio activo en el lugar de inyección y también, por lo tanto, del patrón general de reducción de residuos. No se proporcionaron datos de reducción de residuos de los dos últimos productos mencionados.

Se proporcionaron datos de las propiedades fisicoquímicas de los distintos disolventes utilizados en las formulaciones de estos productos, especialmente en lo que respecta a la viscosidad relativa y a cómo este factor podría afectar a la absorción en el lugar de inyección. La viscosidad del propilenglicol es mayor que la del glicerol formal, cuya viscosidad a su vez es mayor que la del agua. Se ha demostrado que, por lo general, cuanto mayor sea la viscosidad del producto, menor es la velocidad de absorción en el lugar de inyección. Se consideró que la presencia de glicerol formal en uno de los productos podría tener menos efecto que el propilenglicol en la viscosidad global del producto, al compararlo con la del agua. Si se consideran las proporciones relativas de estos excipientes, no había razón para esperar que la viscosidad del producto que contiene glicerol formal sería mayor que la de otros productos incluidos en este procedimiento de arbitraje.

También se demostró que, por lo general, cuanto mayor es el volumen de inyección, menor es la velocidad de absorción en el lugar de inyección.

Farmacocinética

Se proporcionaron datos, basados en la farmacocinética de closantel, que demostraron que las diferencias en las formulaciones, y por lo tanto las diferencias potenciales en las velocidades de absorción en el lugar de inyección, no afectarían a la eliminación global de los tejidos comestibles (excepto en el lugar de inyección).

Cuando el closantel se administra por vía parenteral pasa relativamente deprisa a la circulación general ($T_{\text{máx}} = 8 - 24 \text{ h}$) y presenta un grado elevado de unión a la albúmina del plasma. Se libera del plasma lentamente y se metaboliza muy lentamente por lo que queda retenido en el sistema circulatorio durante un periodo largo; en plasma ovino la semivida de eliminación es de 22,7 días. Tras la administración intramuscular, la mayor parte (el 90%) de la dosis de closantel se excreta inalterada en la bilis/heces, pero solo un 10 % en 48 horas, después de lo cual la velocidad se reduce aún más, de modo que se elimina entre un 1 % y un 2 % de la dosis al día.

Se considera, por lo tanto, que la velocidad de absorción en el lugar de inyección, que se mide en horas/días, influye de forma insignificante sobre la velocidad de eliminación de los tejidos comestibles, que se mide en semanas.

Reducción de residuos en la carne y los despojos de ovino

Dos de los titulares de la autorización de comercialización afectados presentaron datos de reducción de residuos.

Estudio 1

Se presentó un estudio de reducción de residuos en ovinos conforme con las normas de buenas prácticas de laboratorio (BPL) realizado con el medicamento de uso veterinario «Flukiver 5 %», un producto que contiene 50 mg de closantel por ml. El producto se administró por inyección subcutánea a ovinos en una única dosis recomendada de 5 mg de closantel por kg de peso vivo. El estudio se llevó a cabo en 2016 con 20 animales tratados (cinco grupos de cuatro animales de sexos mixtos) y un grupo de control de dos animales no tratados.

Se tomaron muestras de todos los tejidos comestibles, incluidos los lugares de inyección, los días 19, 40, 61, 89 y 103 tras el tratamiento, y se analizaron usando el método de análisis SPE-LC-MS/MS, validado consonancia con los requisitos actuales.

Las concentraciones de los residuos de closantel presentaron valores por debajo de los límites máximos de residuos (LMR) respectivos: a los 19 días tras la administración para el tejido renal, a los 40 días para el tejido muscular y adiposo, y a los 89 días para el tejido hepático. Los residuos del lugar de inyección presentaron valores por debajo del LMR del tejido muscular transcurridos 61 días desde la administración.

Los datos de reducción de residuos para el tejido marcador (hepático) no permiten realizar una determinación estadística de un tiempo de espera (no se ajustaron a los supuestos de distribución normal de los errores). Como resultado, se determinó un tiempo de espera de 107 días usando el método «alternativo», en consonancia con la Guía del CVMP sobre el método de armonización de los tiempos de espera (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Estudio 2

Se presentó un estudio de reducción de residuos en ovinos conforme con las normas BPL realizado con el medicamento de uso veterinario «Endoex, solución inyectable», un producto que contiene 50 mg de closantel por ml. El producto se administró por inyección subcutánea a ovinos en una única dosis recomendada de 5 mg de closantel por kg de peso vivo. El estudio se llevó a cabo en 2009 con 30 animales tratados (5 grupos de seis animales de sexos mixtos) y un grupo de control formado por un animal no tratado.

Basándose en los resultados de un estudio preliminar no conforme con las normas de BPL, solo se recogieron muestras de los tejidos del lugar de inyección para analizar. No obstante, teniendo en consideración los resultados de este estudio piloto y la información limitada que proporcionan, esta conclusión podría no ser la adecuada, ya que las concentraciones de residuos en los tejidos muestreados no presentaron valores por debajo de los LMR respectivos; por lo tanto, no fue posible establecer el tiempo de espera a partir de los datos de estos tejidos.

En el estudio conforme con las normas de BPL se tomaron muestras de los lugares de inyección los días 2, 7, 14, 24 y 29 después del tratamiento, y se analizaron usando el método de análisis HPLC-FD, validado en consonancia con los requisitos actuales.

Las concentraciones de los residuos de closantel en las muestras del lugar de inyección principal presentaron valores por debajo de los LMR 29 días después de la administración. Se estableció un tiempo de espera de 41 días tras la evaluación estadística de los datos de reducción de residuos utilizando el software WT1.4.

Análisis

Se han considerado las diferencias entre los dos estudios de residuos.

Los dos productos utilizados en los estudios contienen prácticamente los mismos excipientes, pero en cantidades diferentes. El principal vehículo no acuoso, el propilenglicol, está presente en ambos productos, pero en cantidades diferentes. Estas diferencias entre las cantidades de los componentes pueden hacer que los productos presenten viscosidades diferentes, y esto puede dar lugar a que el closantel se absorba a distintas velocidades en el lugar de inyección. No obstante, no se considera que este parámetro afecte a la velocidad de eliminación en los tejidos comestibles, salvo en el caso del propio lugar de inyección. El pH especificado de los productos utilizados en los estudios 1 y 2 fue del mismo nivel; por lo que se puede descartar el efecto del pH como explicación de las diferencias.

Se consideraron las cantidades absolutas administradas en el lugar de inyección subcutánea. En ambos estudios se administró una dosis de 5 mg/kg por peso vivo; pero, dadas las diferencias en el peso vivo de los animales utilizados en los dos estudios, el volumen del producto administrado fue

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

diferente (6,7 - 8,4 ml en el Estudio 1 y 3,6 - 5,8 ml en el Estudio 2). Se considera que este es un parámetro importante que afecta a los residuos presentes en el lugar de inyección.

Además, se utilizaron distintas razas ovinas en cada uno de los estudios facilitados. En el primer estudio se utilizaron cruces de raza merina, destinados a la producción de carne; mientras que en el segundo estudio se utilizó la raza ripollesa, destinada a la producción mixta de carne y leche. Los ovinos hembra no se encontraban en periodo de lactancia durante la realización del estudio. A partir de los datos disponibles no se puede concluir si estas diferencias de raza tuvieron algún efecto sobre los patrones de reducción observados.

Por último, también se consideraron los métodos analíticos utilizados. El análisis de los tejidos ovinos difirió de un estudio a otro: el Estudio 1 utilizó el método analítico por LC-MS/MS y el Estudio 2 empleó el método analítico por HPLC-FD. Ambos titulares de la autorización de comercialización facilitaron informes en los que se detallaba la validación del método analítico utilizado; y las características de rendimiento se describían en su mayor parte en conformidad con las normas actuales. En lo que respecta a la sensibilidad, el límite de cuantificación en el Estudio 1 se estableció en 150 µg/kg en tejido muscular; mientras que el límite de cuantificación en el Estudio 2 fue de menor sensibilidad (500 µg/kg). El límite de detección para el tejido muscular también fue menor en el Estudio 1 (<2 µg/kg) en comparación con el del Estudio 2 (492 µg/kg).

Como se recopilaron datos relativos a los lugares de inyección, únicamente, en el Estudio 2, podría haber sido posible combinar o comparar los datos relativos a la reducción de los estudios 1 y 2 solo en este tejido. Sin embargo, no se considera que la ejecución de los dos estudios fuese lo suficientemente parecida como para posibilitar esta comparación y, por lo tanto, llegar a una conclusión sobre la repercusión que la formulación podría haber tenido en la reducción en el lugar de inyección.

Los datos de los que se dispone demuestran que el hígado es el tejido que determina el tiempo de espera y que la velocidad de eliminación en los tejidos comestibles no se vería influenciada por la velocidad de absorción en el lugar de inyección y, por lo tanto, no se vería afectada por la formulación del producto. Por lo tanto, el Comité consideró que el tiempo de espera propuesto de 107 días derivado del Estudio 1 se podía extrapolar a todos los productos afectados.

El CVMP consideró si sería necesario restringir el volumen de inyección para mitigar cualquier incertidumbre sobre el efecto de las diferencias entre las formulaciones en los lugares de la inyección. El CVMP evaluó y debatió a fondo esta medida de mitigación y determinó que era innecesaria. El razonamiento fue el siguiente:

- El tiempo de espera específico del tejido determinado en el Estudio 1 para el tejido hepático fue 28 días más largo que el tiempo de espera para los lugares de inyección, lo que deja un margen suficientemente amplio para la reducción de otros residuos adicionales en el lugar de inyección antes de completar los 107 días del tiempo de espera.
- Aunque existe cierto grado de incertidumbre sobre cómo las diferencias en la formulación podrían afectar a la velocidad de reducción en los lugares de inyección, los volúmenes de inyección utilizados en el Estudio 1 se consideraron la hipótesis razonable más pesimista debido a los pesos de los animales utilizados y a la pauta posológica basada en mg/kg en vez de mg/animal, al compararlos con los pesos recomendados de los animales en las directrices VICH GL 48².

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

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Se solicitó al CVMP que revisase todos los datos disponibles sobre reducción de residuos para los medicamentos de uso veterinario que contienen 50 mg de closantel por ml (como único principio activo) en solución inyectable para uso subcutáneo en ovinos y que recomendase tiempos de espera para la carne y los despojos procedentes de ovinos tratados.

Evaluación del beneficio

Aunque como parte de este procedimiento de arbitraje no se ha evaluado específicamente la eficacia en ovinos de los productos afectados, los productos evaluados se consideran eficaces para el tratamiento y la prevención de infestaciones de los parásitos mencionados.

Evaluación del riesgo

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad de los animales de destino, la seguridad de los usuarios, el riesgo medioambiental ni la resistencia parasitaria de los medicamentos de uso veterinario afectados.

Se ha detectado un riesgo relacionado con la duración de los tiempos de espera autorizados para los ovinos (carne y despojos), que, en algunos productos, podría ser insuficiente para dejar que los residuos de closantel presenten valores por debajo de los LMR en todos los tejidos comestibles al final del tiempo de espera, lo que podría suponer un riesgo para los consumidores de carne y despojos de ovinos tratados con estos productos.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Para garantizar la seguridad de los consumidores de alimentos y productos alimentarios derivados de animales tratados con productos que contienen closantel, la Comisión Europea ha establecido los LMR para este medicamento en los tejidos comestibles de ovinos. A fin de que los residuos derivados del closantel se reduzcan y presenten valores por debajo de los LMR se debe dejar pasar un tiempo suficiente entre el tratamiento y el sacrificio. Los titulares de la autorización de comercialización que intervienen en este procedimiento facilitaron dos estudios de reducción de residuos que no eran comparables con respecto a la fiabilidad de los datos, el diseño del estudio y notificación, así como posteriormente sus resultados. Sin embargo, basándose en los datos evaluados durante este procedimiento es posible hacer la recomendación de establecer un tiempo de espera de 107 días para los ovinos (carne y despojos) con respecto a los productos afectados que contienen 50 mg de closantel por ml (como único principio activo) en solución inyectable para uso subcutáneo en ovinos.

El Comité consideró que, dado el lento y limitado metabolismo de closantel, la elevada retención y unión a proteínas del plasma, y el prolongado tiempo de eliminación en los tejidos, las diferencias observadas en las formulaciones de los productos, que pueden dar lugar a distintas velocidades de absorción en el lugar de inyección, no tienen por qué influir sobre la velocidad de eliminación final en los tejidos comestibles, salvo en el caso del propio lugar de inyección.

El CVMP consideró como medida adicional de mitigación del riesgo restringir los volúmenes máximos de inyección, pero en última instancia se decidió que no era necesaria para garantizar la seguridad de los consumidores. El razonamiento fue el siguiente:

- El tiempo de espera específico del tejido determinado en el Estudio 1 para el tejido hepático fue 28 días más largo que el tiempo de espera para los lugares de inyección, lo que deja un margen amplio para la reducción de otros residuos adicionales en el lugar de inyección antes de completar los 107 días del tiempo de espera.

- Aunque existe cierto grado de incertidumbre sobre cómo las diferencias en la formulación podrían afectar a la velocidad de reducción en los lugares de inyección, los volúmenes de inyección utilizados en el Estudio 1 se consideraron la hipótesis razonable más pesimista debido a los pesos de los animales utilizados y a la pauta posológica basada en mg/kg, al compararlos con los pesos recomendados de los animales en las directrices VICH GL 48.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Tras considerar los motivos de la solicitud de procedimiento de arbitraje y los datos disponibles, el CVMP concluyó que los tiempos de espera para la carne y los despojos procedentes de ovinos tratados debían modificarse a 107 días para garantizar la seguridad de los consumidores.

La relación riesgo/beneficio global de los medicamentos de uso veterinario afectados sigue siendo positiva, con la condición de que se realicen las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto (ver anexo III).

Motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando lo siguiente:

- a partir de los datos aportados se concluye que el estudio completo de reducción de los residuos de 'Flukiver 5%' (Estudio 1) podría considerarse un estudio fundamental, ya que estaba bien documentado y se ajustaba bien a los requisitos actuales. La investigación del Estudio 2 solo se centraba en los lugares de inyección y los datos que aportaba no se pudieron comparar ni combinar con los del Estudio 1 debido a las diferencias en la ejecución de los dos estudios. Además, los datos aportados por el Estudio 2 no se consideraron adecuados para establecer los tiempos de espera, ni siquiera para el producto utilizado en ese estudio, ya que la investigación de dicho estudio se centró solo en la reducción de los residuos en el lugar de inyección;
- los datos del Estudio 1 revelan que el tejido hepático es el determinante del tiempo de espera y que el «método alternativo», recomendado en la Guía del CVMP sobre el método de armonización de los tiempos de espera (EMEA/CVMP/036/95), es el que debe utilizarse para determinar el tiempo de espera ya que al intentar usar el análisis estadístico preferido no se cumplen todos los supuestos estadísticos. El primer punto temporal en el que los valores de todos los residuos se encuentran por debajo de los LMR autorizados se sitúa en los 89 días y con la adición de un margen de seguridad del 20 % para tener en cuenta la variabilidad de la reducción entre los animales utilizados, se calcula un tiempo de espera de 107 días;
- dado que se han facilitado datos para demostrar que la repercusión de la formulación en la velocidad de absorción en el lugar de inyección es de escasa importancia en comparación con la muy baja velocidad de eliminación en el resto de los tejidos comestibles, el tiempo de espera de 107 días obtenido en el Estudio 1 se puede extrapolar a todos los productos afectados;
- en lo que respecta a la necesidad de recomendar un volumen de inyección máximo en caso de que haya diferencias en la reducción de los residuos en el lugar de inyección, el CVMP no considera necesario restringir el uso de estos productos de esta forma.
- El CVMP consideró que, sobre la base de los datos disponibles, se deben modificar los tiempos de espera para la carne y los despojos procedentes de los ovinos tratados con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores;

- el CVMP consideró que la relación riesgo/beneficio global es positiva para los productos afectados por este procedimiento, con la condición de que se realicen las modificaciones en la información sobre el producto.

El CVMP ha recomendado efectuar modificaciones en las autorizaciones de comercialización para los medicamentos de uso veterinario que contengan 50 mg de closantel por ml (como único principio activo) con presentación en solución inyectable para uso subcutáneo en ovinos (ver anexo I) a fin de modificar las fichas técnicas o resúmenes de las características del producto, el etiquetado y los prospectos en consonancia con los cambios recomendados en la información sobre el producto indicados en el anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.11 Tiempo(s) de espera

Ovinos:

Carne y despojos: 107 días.

No autorizado para emplear en ovinos hembra productores de leche para consumo humano, incluso durante el periodo seco. No emplear en el plazo de 1 año antes del primer parto en ovinos hembra destinados a la producción de leche para consumo humano.

Etiquetado

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Ovinos:

Carne y despojos: 107 días.

No autorizado para emplear en ovinos hembra productores de leche para consumo humano, incluso durante el periodo seco. No emplear en el plazo de 1 año antes del primer parto en ovinos hembra destinados a la producción de leche para consumo humano.

Prospecto

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Ovinos:

Carne y despojos: 107 días.

No autorizado para emplear en ovinos hembra productores de leche para consumo humano, incluso durante el periodo seco. No emplear en el plazo de 1 año antes del primer parto en ovinos hembra destinados a la producción de leche para consumo humano.