

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, les voie d'administration et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжектионен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Bulgarie	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Croatie	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	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
République tchèque	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Danemark	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Estonie	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Hongrie	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	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Irlande	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	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Lettonie	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Lituanie	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Roumanie	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	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovénie	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	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Espagne	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Espagne	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Espagne	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	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Espagne	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée
Suède	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, ovins	ovins: voie sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni	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	solution injectable	Ovins	ovins: voie sous-cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant 50 mg de Closantel par ml (en tant que principe actif unique), présentés sous forme de solutions injectables par voie sous-cutanée chez les ovins (voir annexe I)

1. Introduction

Closantel est un anthelminthique de la famille des salicylanilides, un antiparasitaire synthétique efficace contre la douve du foie, les nématodes hématophages et les stades larvaires de certains arthropodes chez les ovins et les bovins. Les doses recommandées sont de 2,5 mg ou 5 mg de Closantel par kg de poids corporel (p.c.) pour les bovins et les ovins, selon l'espèce parasitaire et/ou le stade parasitaire au moment du traitement.

Une demande a été introduite au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir une demande générique d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure décentralisée pour le médicament vétérinaire Santiola, contenant 50 mg de Closantel par ml, l'État membre de référence étant l'Irlande (IE/V/0377/001/DC). Le produit de référence est Flukiver 50 mg/ml, solution injectable, qui est autorisé dans plusieurs États membres depuis 1989.

Une autre version (autorisée au niveau national) de la solution injectable Flukiver est autorisée en France depuis 1981; l'autorisation de mise sur le marché de ce produit a été modifiée en 2016 et les temps d'attente pour les ovins (viande et abats) ont été portés de 77 jours à 107 jours compte tenu des données fournies au cours de la procédure de modification.

Le temps d'attente du produit générique, Santiola, proposé pour la viande ovine était de 77 jours, conformément au produit de référence irlandais (bien que l'espèce cible «ovins» ait été retirée du produit de référence lors de la procédure de demande de Santiola), mais il n'est pas conforme aux données fournies par la France lors de la procédure.

Il a été noté que différents temps d'attente pour les ovins (viande et abats) ont été approuvés pour les médicaments vétérinaires contenant 50 mg de Closantel par ml (en tant que principe actif unique) présentés sous forme de solutions injectables par voie sous-cutanée chez les ovins dans l'UE, à savoir entre 28 et 107 jours. Le Royaume-Uni a donc estimé qu'il était nécessaire de saisir le CVMP afin de protéger la sécurité des consommateurs dans l'Union et a demandé au comité d'examiner toutes les données disponibles relatives à la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour les ovins (viande et abats).

2. Discussion des données disponibles

Composition qualitative et quantitative

Des informations ont été reçues concernant la composition des produits concernés (n = 5). Deux des formulations du produit sont très similaires, ce sont des solutions contenant des excipients similaires et utilisant une proportion similaire d'eau et de propylène glycol en tant que véhicule. L'un de ces produits (Flukiver 5 %) a été utilisé dans l'étude pivot sur les résidus, l'étude 1. Toutefois, il existe des différences significatives entre cette formulation et les autres formulations de produits qui entrent dans le champ d'application de la présente procédure de saisine. Le produit utilisé dans l'étude 2, «Endoex solution injectable», a une teneur en propylène glycol qui n'est pas comparable au produit utilisé dans l'étude 1. Un autre produit a comme véhicule principal le propylène glycol et ne contient pas d'eau pour préparations injectables. Le dernier produit est formulé avec un pourcentage élevé de glycérol

formal. Les différences de formulation peuvent influencer sur la façon dont le principe actif est absorbé au site d'injection et, par conséquent, sur le profil global de déplétion des résidus. Aucune donnée sur la déplétion des résidus n'a été fournie pour les deux derniers produits mentionnés.

Des données ont été fournies sur les propriétés physico-chimiques des différents solvants utilisés dans ces formulations de produits, en particulier en ce qui concerne leur viscosité relative, et la façon dont elle affecterait l'absorption au site d'injection. La viscosité du propylène glycol est supérieure à celle du glycérol formol, laquelle est supérieure à celle de l'eau. Il a été démontré qu'en règle générale, plus la viscosité du produit est élevée, plus le taux d'absorption au site d'injection est lent. Il a été considéré que la présence de glycérol formol dans un produit aurait un effet moins important que le propylène glycol sur la viscosité globale du produit, par comparaison avec l'effet de l'eau. Compte tenu des proportions relatives de ces excipients, il n'y avait aucune raison de s'attendre à ce que la viscosité du produit contenant du glycérol formol soit supérieure à celle de certains des autres produits visés par la présente saisine.

Il a également été démontré qu'en règle générale, plus le volume d'injection est élevé, plus le taux d'absorption au site d'injection est lent.

Pharmacocinétique

Des données fondées sur la pharmacocinétique du Closantel ont été fournies et ont démontré que les différences de formulation et, par conséquent, les différences potentielles au niveau des taux d'absorption au site d'injection n'auraient aucune incidence sur l'élimination globale par les tissus comestibles, sauf au site d'injection lui-même.

Lorsqu'il est administré par voie parentérale, Closantel est absorbé relativement rapidement dans la circulation générale (T_{max} = 8 à 24 h) et est fortement lié à l'albumine plasmatique. Il est lentement libéré du plasma et très lentement métabolisé. Par conséquent, il est retenu dans la circulation pendant une longue durée et la demi-vie d'élimination plasmatique chez les ovins est de 22,7 jours. La plus grande partie d'une dose (90 %) de Closantel est excrétée sous forme inchangée dans la bile ou les selles après administration intramusculaire, mais seulement 10 % dans les 48 heures, après quoi le taux ralentit encore, de sorte que 1 à 2 % de la dose est éliminée chaque jour.

Ainsi, on considère que le taux d'absorption au site d'injection, qui est mesuré en heures/jours, aura une influence négligeable sur le taux d'élimination par les tissus comestibles, qui est mesuré en semaines.

Déplétion des résidus dans la viande et les abats d'ovins

Des données sur la déplétion des résidus ont été soumises par deux des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés.

Étude 1

Une étude de déplétion des résidus conforme aux BPL chez les ovins, menée avec le médicament vétérinaire «Flukiver 5 %», un produit contenant 50 mg de Closantel par ml, a été soumise. Le produit a été administré par injection sous-cutanée à des ovins à la dose unique recommandée de 5 mg de Closantel par kg de poids corporel. L'étude a été menée en 2016 sur 20 animaux traités (cinq groupes mixtes de quatre animaux) et un groupe témoin composé de deux animaux non traités.

Tous les tissus comestibles, y compris les sites d'injection, ont été échantillonnés après 19, 40, 61, 89 et 103 jours de traitement et analysés au moyen d'une méthode SPE-LC-MS/MS validée conformément aux exigences actuelles.

Les concentrations de résidus de Closantel étaient inférieures aux limites maximales de résidus (LMR) respectives 19 jours après une administration dans les reins, 40 jours après une administration dans

les muscles et les tissus adipeux et 89 jours après une administration dans le foie. Les concentrations de résidus au site d'injection étaient inférieures aux LMR pour les muscles 61 jours après l'administration.

Les données relatives à la déplétion des résidus pour le tissu marqueur, le foie, ne permettent pas de déterminer statistiquement un temps d'attente (l'hypothèse d'une distribution normale des erreurs n'a pas été respectée). En conséquence, un temps d'attente de 107 jours a été déterminé, en utilisant la méthode «alternative», conformément à la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Étude 2

Une étude de déplétion des résidus conforme aux BPL chez les ovins, menée avec le médicament vétérinaire «Endoex solution injectable», un produit contenant 50 mg de Closantel par ml, a été soumise. Le produit a été administré par injection sous-cutanée à des ovins à la dose unique recommandée de 5 mg de Closantel par kg de poids corporel. L'étude a été menée en 2009 sur 30 animaux traités (cinq groupes mixtes de six animaux) et un groupe témoin composé d'un animal non traité.

D'après les résultats d'une étude préliminaire non conforme aux BPL, seuls les tissus au site d'injection ont été prélevés pour analyse. Toutefois, compte tenu des résultats de cette étude pilote et des informations limitées qu'ils fournissent, cette conclusion pourrait ne pas être adéquate, car les concentrations de résidus dans les tissus échantillonnés n'étaient pas inférieures aux LMR respectives. Il n'a donc pas été possible d'établir d'après ces données quel serait le tissu déterminant le temps d'attente.

Dans l'étude conforme aux BPL, les sites d'injection ont été échantillonnés après 2, 7, 14, 24 et 29 jours de traitement et analysés au moyen d'une méthode CLHP-FD, validée conformément aux exigences actuelles.

Les concentrations de résidus de Closantel dans les échantillons prélevés au site d'injection principal étaient inférieures aux LMR 29 jours après l'administration. Un temps d'attente de 41 jours a été déterminé suite à l'évaluation statistique des données sur la déplétion des résidus à l'aide du logiciel WT1.4.

Discussion

Les différences entre les deux études sur les résidus ont été prises en compte.

Les deux produits utilisés dans les études comprennent presque les mêmes excipients, mais en quantités différentes. Le principal véhicule non aqueux, le propylène glycol, est présent dans les deux produits en quantités différentes. Les différentes quantités incluses peuvent donner lieu à des viscosités différentes des produits, ce qui entraîne des taux d'absorption différents du Closantel au site d'injection. Toutefois, ce paramètre n'est pas considéré comme ayant une incidence sur le taux d'élimination par les tissus comestibles, sauf au site d'injection lui-même. Le pH spécifié des produits utilisés dans les études 1 et 2 se situait dans la même fourchette. L'effet du pH pour expliquer toute différence peut donc être exclu.

Les quantités absolues injectées au site d'injection par voie sous-cutanée ont été prises en compte. Les deux études consistaient en l'administration d'une dose de 5 mg/kg de poids corporel. Toutefois, en raison des différences de poids des animaux utilisés dans les deux études, le volume de produit administré était différent (6,7 à 8,4 ml dans l'étude 1; 3,6 à 5,8 ml dans l'étude 2). Il s'agit d'un paramètre important qui affecte les concentrations de résidus au site d'injection.

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

En outre, différentes races ovines ont été utilisées dans chacune des études fournies. La première étude a utilisé des animaux de race Merinizzata, qui sont élevés pour la production de viande, tandis que la seconde étude a utilisé des animaux de race Ripollesa, qui sont élevés à la fois pour la production de viande et la production de lait. Les brebis femelles n'allaitaient pas pendant l'étude. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si ces différences de races ont eu une quelconque influence sur les profils de déplétion observés.

Enfin, les méthodes d'analyse utilisées ont été prises en compte. L'analyse des tissus ovins a différé selon les deux études, la méthode analytique utilisée étant la méthode LC-MS/MS dans l'étude 1 et la méthode CLHP-FD dans l'étude 2. Les deux titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont fourni des rapports détaillant la validation de la méthode d'analyse utilisée, et les caractéristiques de performance ont été majoritairement décrites conformément aux normes actuelles. En termes de sensibilité, le seuil de quantification dans l'étude 1 a été déterminé comme étant de 150 µg/kg dans les muscles, alors que le seuil de quantification de 500 µg/kg dans l'étude 2 était moins sensible. Le seuil de détection pour les muscles était également plus bas dans l'étude 1 (<2 µg/kg) que dans l'étude 2 (492 µg/kg).

Étant donné que les données ont été recueillies uniquement pour les sites d'injection dans l'étude 2, il aurait été possible de combiner ou de comparer les données des études 1 et 2 pour la déplétion de ce tissu seulement. Toutefois, il n'a pas été considéré que les deux études ont été conduites de façon suffisamment similaire pour permettre cette comparaison et, par conséquent, pour apporter une conclusion sur l'impact que la formulation a pu avoir sur la déplétion au site d'injection.

Les données disponibles démontrent que le foie est le tissu déterminant le temps d'attente et que le taux d'élimination par les tissus comestibles ne serait pas influencé par le taux d'absorption au site d'injection et donc par la formulation du produit. Par conséquent, le comité a estimé que le temps d'attente proposé de 107 jours, dérivé de l'étude 1, peut être extrapolé à tous les produits concernés.

Le CVMP a examiné s'il serait nécessaire de restreindre le volume d'injection afin d'atténuer les incertitudes concernant l'effet des différences de formulation aux sites d'injection. Cette mesure d'atténuation a fait l'objet d'une évaluation et d'une discussion approfondies par le CVMP et a été jugée inutile. Le raisonnement étant que:

- Le temps d'attente spécifique aux tissus déterminé à partir de l'étude 1 pour le foie était 28 jours plus long que pour les sites d'injection, ce qui laisse une durée suffisamment longue pour la déplétion des résidus à un autre site d'injection avant que le temps d'attente de 107 jours soit terminé.
- Bien qu'il y ait une incertitude quant à la façon dont les différences de formulation affecteraient le taux de déplétion aux sites d'injection, les volumes d'injection utilisés dans l'étude 1 ont été considérés comme les pires scénarios raisonnablement imaginables, en raison du poids des animaux utilisés et de la posologie en mg/kg, plutôt qu'en mg/animal, comparativement au poids recommandé pour les animaux dans les lignes directrices GL 48 du VICH².

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Le CVMP a été invité à examiner toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus pour les médicaments vétérinaires contenant 50 mg de Closantel par ml (en tant que principe actif unique),

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

présentés sous forme de solutions injectables par voie sous-cutanée chez les ovins et à recommander des temps d'attente pour la viande et les abats dérivés des ovins traités.

Évaluation des bénéfices

Tandis que l'efficacité des produits concernés chez les ovins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les produits en cours d'évaluation ont été considérés comme étant efficaces dans le traitement et la prévention des infestations par les parasites nommés.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de l'animal cible, la sécurité pour l'utilisateur, les risques pour l'environnement et la résistance aux parasites des médicaments vétérinaires concernés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente procédure de saisine.

Un risque a été identifié en ce qui concerne la durée des temps d'attente autorisés pour les ovins (viande et abats) qui, pour certains produits, peut être insuffisante pour que les concentrations de résidus de Closantel soient inférieures aux LMR autorisées dans tous les tissus comestibles à la fin du temps d'attente, ce qui présente un risque pour les consommateurs de viande et d'abats d'ovins traités par ces produits.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Afin de garantir la sécurité des consommateurs d'aliments et de produits alimentaires dérivés d'animaux traités par des produits contenant du Closantel, la Commission européenne a fixé des LMR pour le Closantel dans les tissus comestibles des ovins. Pour que la déplétion des résidus dérivés du Closantel entraîne des concentrations inférieures aux LMR, il faut prévoir un délai suffisant entre le traitement et l'abattage. Deux études de déplétion des résidus ont été fournies par les titulaires d'AMM impliqués dans la procédure, lesquelles n'étaient pas comparables en ce qui concerne la fiabilité des données, le plan d'étude et la communication des informations, et, enfin, les résultats. Toutefois, sur la base des données évaluées au cours de cette procédure, il est possible de recommander pour les produits concernés contenant 50 mg de Closantel par ml (en tant que principe actif unique), présentés sous forme de solutions injectables par voie sous-cutanée chez les ovins, un temps d'attente de 107 jours pour les ovins (viande et abats).

Le comité a estimé qu'en raison du métabolisme lent et limité du Closantel, du taux élevé de liaison protéique et de rétention dans le plasma et du long temps d'élimination par les tissus, les différences observées dans les formulations du produit, qui peuvent entraîner des taux d'absorption différents au site d'injection, ne devraient pas influencer le taux final d'élimination par les tissus comestibles, sauf au site d'injection lui-même.

Le CVMP a envisagé une autre mesure d'atténuation des risques visant à limiter le volume maximal d'injection, mais il a finalement été décidé que ce n'était pas nécessaire pour assurer la sécurité des consommateurs. Le raisonnement étant que:

- Le temps d'attente spécifique aux tissus déterminé à partir de l'étude 1 pour le foie était 28 jours plus long que pour les sites d'injection, ce qui laisse une longue durée pour la déplétion des résidus à un autre site d'injection avant que le temps d'attente de 107 jours soit terminé.
- Bien qu'il y ait une incertitude quant à la façon dont les différences de formulation affecteraient le taux de déplétion aux sites d'injection, les volumes d'injection utilisés dans l'étude 1 ont été considérés comme les pires scénarios raisonnablement imaginables, en raison du poids des animaux utilisés et de la posologie en mg/kg, comparativement au poids recommandé pour les animaux dans les lignes directrices GL 48 du VICH.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

Après avoir examiné les motifs de la saisine et les données disponibles, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour la viande et les abats dérivés d'ovins traités doivent être portés à 107 jours de façon à garantir la sécurité des consommateurs.

Le rapport bénéfice/risque global des médicaments vétérinaires concernés demeure favorable sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit (voir annexe III).

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- À partir des données fournies, il est conclu que l'étude complète de déplétion des résidus fournie pour «Flukiver 5 %» (étude 1) pourrait être considérée comme l'étude pivot, car elle a été bien décrite et qu'elle était conforme aux exigences actuelles. L'étude 2 portait uniquement sur les sites d'injection et les données de cette étude ne peuvent être comparées ou combinées aux données de l'étude 1 en raison de différences dans la conduite des études. En outre, les données fournies par l'étude 2 n'ont pas été jugées appropriées pour déterminer des temps d'attente, même pour le produit utilisé dans cette étude, puisque la déplétion des résidus a été étudiée uniquement au site d'injection.
- Les données de l'étude 1 montrent que le foie est le tissu déterminant le temps d'attente, et que la «méthode alternative», recommandée dans la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95), devrait être utilisée pour déterminer le temps d'attente car les hypothèses statistiques ne sont pas toutes respectées lorsque l'on cherche à utiliser la meilleure analyse statistique. Le premier point dans le temps où toutes les concentrations de résidus sont inférieures aux LMR autorisées est de 89 jours et, en ajoutant une marge de sécurité de 20 % pour tenir compte de la variabilité de la déplétion entre les animaux utilisés, un temps d'attente de 107 jours est calculé.
- Compte tenu du fait que des données fournies démontrent que l'impact de la formulation sur le taux d'absorption au site d'injection est d'une importance mineure comparativement au taux d'élimination très lent par les autres tissus comestibles, le temps d'attente de 107 jours établi dans l'étude 1 peut être extrapolé à tous les produits concernés.
- En ce qui concerne la nécessité de recommander un volume maximal d'injection en cas de différence au niveau de la déplétion des résidus au site d'injection, le CVMP ne juge pas nécessaire de restreindre l'utilisation de ces produits de cette manière.
- Sur la base des données disponibles, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour la viande et les abats dérivés d'ovins traités doivent être modifiés de façon à garantir la sécurité des consommateurs.
- Le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de cette procédure demeure positif, sous réserve des modifications des informations sur le produit.

Le CVMP a recommandé des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant 50 mg de Closantel par ml (en tant que principe actif unique), présentés sous forme de solutions injectables par voie sous-cutanée chez les ovins (voir annexe I), afin de modifier les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, conformément aux modifications recommandées des informations sur le produit définies à l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé des caractéristiques du produit

4.11 Temps d'attente

Ovins:

Viande et abats: 107 jours.

Utilisation non autorisée chez les brebis produisant du lait pour la consommation humaine, y compris pendant la période de tarissement. Ne pas utiliser dans l'année précédant le premier agnelage chez les brebis destinées à produire du lait pour la consommation humaine.

Étiquetage

8. TEMPS D'ATTENTE

Ovins:

Viande et abats: 107 jours.

Utilisation non autorisée chez les brebis produisant du lait pour la consommation humaine, y compris pendant la période de tarissement. Ne pas utiliser dans l'année précédant le premier agnelage chez les brebis destinées à produire du lait pour la consommation humaine.

Notice

10. TEMPS D'ATTENTE

Ovins:

Viande et abats: 107 jours.

Utilisation non autorisée chez les brebis produisant du lait pour la consommation humaine, y compris pendant la période de tarissement. Ne pas utiliser dans l'année précédant le premier agnelage chez les brebis destinées à produire du lait pour la consommation humaine.