

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animal e	Via di somministrazi one
Bulgaria	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Bulgaria	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Croazia	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	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Cechia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Danimarca	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Estonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea

Stato membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animal e	Via di somministrazi one
Francia	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Ungheria	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	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
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	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Lettonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Lituania	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Romania	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	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea

Stato membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animal e	Via di somministrazi one
Slovenia	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	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Spagna	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Spagna	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Spagna	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Spagna	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea
Svezia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	soluzione iniettabile	bovini, ovini	ovini: sottocutanea

Stato membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animal e	Via di somministrazi one
Regno Unito	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	soluzione iniettabile	ovini	ovini: sottocutanea

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti 50 mg di closantel per ml (come singolo principio attivo) formulati come soluzioni iniettabili per uso sottocutaneo negli ovini (cfr. allegato I)

1. Introduzione

Closantel è un salicilanilide antielmintico, un agente antiparassitario sintetico efficace contro distoma epatico, nematodi ematofagi e stadi larvali di alcuni artropodi negli ovini e nei bovini. Le dosi raccomandate sono di 2,5 mg o 5 mg di closantel per kg di peso corporeo per bovini e ovini, a seconda delle specie parassite e/o dello stadio parassitario al momento del trattamento.

È stata presentata una domanda ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ossia una domanda generica di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura decentrata per il medicinale veterinario Santiola, contenente 50 mg di closantel per ml, con l'Irlanda in qualità di Stato membro di riferimento (IE/V/0377/001/DC). Il prodotto di riferimento è Flukiver 50 mg/ml soluzione iniettabile, che è autorizzato in vari Stati membri dal 1989.

Dal 1981, in Francia è autorizzata (a livello nazionale) un'altra versione di Flukiver soluzione iniettabile; l'autorizzazione all'immissione in commercio per questo prodotto è stata modificata nel 2016 e i tempi di attesa per gli ovini (carne e visceri) sono passati da 77 a 107 giorni a seguito dei dati forniti durante la procedura di variazione.

Il tempo di attesa per la carne ovina proposto per il prodotto generico Santiola era di 77 giorni, in linea con il prodotto di riferimento irlandese (sebbene la specie di riferimento "ovini" sia stata rimossa dal prodotto di riferimento durante la procedura relativa alla domanda per Santiola), ma non conforme ai dati forniti dalla Francia durante la procedura.

È stato osservato che esistono differenti tempi di attesa approvati per gli ovini (carne e visceri) per i medicinali veterinari contenenti 50 mg di closantel per ml (come singolo principio attivo) formulati come soluzione iniettabile per uso sottocutaneo negli ovini in tutta l'UE, ossia compresi tra 28 giorni e 107 giorni. Il Regno Unito ha quindi ritenuto necessario sottoporre la questione al CVMP al fine di proteggere la sicurezza dei consumatori nell'Unione e ha chiesto al comitato di riesaminare tutti i dati disponibili relativi alla deplezione dei residui e raccomandare tempi di attesa per gli ovini (carne e visceri).

2. Discussione dei dati disponibili

Composizione qualitativa e quantitativa

Sono state ricevute informazioni sulla composizione dei prodotti interessati ($n = 5$). Due delle formulazioni del prodotto sono molto simili, essendo soluzioni con eccipienti simili che utilizzano come veicolo una proporzione simile di acqua e glicole propilenico. Uno di questi prodotti ("Flukiver 5 %") è stato utilizzato nello studio cardine sui residui, studio 1. Tuttavia, vi sono alcune differenze significative tra questa e le altre formulazioni del prodotto che rientrano nell'ambito di applicazione di questa procedura di rinvio. Il prodotto utilizzato nello studio 2 "Endoex Solucion Inyectable" presenta un livello di glicole propilenico che non è paragonabile al prodotto utilizzato nello studio 1. Un altro prodotto presenta glicole propilenico come veicolo principale e non contiene acqua per preparazioni iniettabili. L'ultimo prodotto è formulato con una grande percentuale di formale di glicerina. Le differenze di formulazione possono incidere sul modo in cui il principio attivo viene assorbito dal sito di iniezione e,

quindi, anche sul modello complessivo di deplezione dei residui. Non sono stati forniti dati relativi alla deplezione dei residui per gli ultimi due prodotti citati.

Sono stati forniti dati sulle proprietà fisico-chimiche dei diversi solventi utilizzati in queste formulazioni del prodotto, in particolare per quanto riguarda le loro viscosità relative e in che modo ciò influenzi l'assorbimento dal sito di iniezione. La viscosità del glicole propilenico è più elevata di quella del formale di glicerina che è superiore alla viscosità dell'acqua. È stato mostrato che, in generale, maggiore è la viscosità del prodotto, più lento è il tasso di assorbimento dal sito di iniezione. Si è ritenuto che la presenza di formale di glicerina in un prodotto abbia meno effetto del glicole propilenico sulla viscosità complessiva del prodotto, rispetto a quella dell'acqua. Considerando le proporzioni relative di questi eccipienti, non vi era motivo di aspettarsi che la viscosità del prodotto contenente formale di glicerina fosse superiore a quella di alcuni degli altri prodotti oggetto di questo rinvio.

È stato anche mostrato che, in generale, maggiore è il volume di iniezione, più lento è il tasso di assorbimento dal sito di iniezione.

Farmacocinetica

Sono stati forniti dati, basati sulla farmacocinetica di closantel, che hanno dimostrato che le differenze di formulazione, e quindi le potenziali differenze nei tassi di assorbimento dal sito di iniezione, non influenzano l'eliminazione complessiva dai tessuti edibili, diversi dal sito di iniezione stesso.

Quando somministrato per via parenterale, closantel viene assorbito in modo relativamente rapido nella circolazione sistemica ($T_{max} = 8 - 24$ h) ed è altamente legato all'albumina nel plasma. Viene lentamente rilasciato dal plasma e metabolizzato molto lentamente, e viene quindi trattenuto nella circolazione per un lungo periodo di tempo; l'emivita di eliminazione plasmatica negli ovini è di 22,7 giorni. La maggior parte (90 %) di una dose di closantel viene escreta invariata nella bile o nelle feci dopo somministrazione intramuscolare, ma solo il 10 % entro 48 ore, dopo di che il tasso rallenta ulteriormente in modo che l'1-2 % della dose venga eliminato ogni giorno.

Pertanto, si ritiene che il tasso di assorbimento dal sito di iniezione, misurato in ore/giorni, avrà un'influenza trascurabile sul tasso di eliminazione dai tessuti edibili, che viene misurato in settimane.

Deplezione dei residui nella carne e nelle viscere di ovini

I dati relativi alla deplezione dei residui sono stati presentati da due dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati.

Studio 1

È stato presentato uno studio sulla deplezione dei residui conforme alla BPL negli ovini, condotto con il medicinale veterinario "Flukiver 5 %", un prodotto contenente 50 mg di closantel per ml. Il prodotto è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea agli ovini alla singola dose raccomandata di 5 mg di closantel per kg di peso corporeo. Lo studio è stato condotto nel 2016 con 20 animali trattati (cinque gruppi di sesso misto costituiti da quattro animali) e un gruppo di controllo costituito da due animali non trattati.

Tutti i tessuti edibili, compresi i siti di iniezione, sono stati prelevati nei giorni 19, 40, 61, 89 e 103 dopo il trattamento e analizzati utilizzando un metodo di analisi SPE-LC-MS/MS, convalidato conformemente ai requisiti attuali.

Le concentrazioni dei residui di closantel erano inferiori ai rispettivi limiti massimi di residui (LMR) a 19 giorni dalla somministrazione nel rene, a 40 giorni nel muscolo e nel tessuto adiposo e a 89 giorni nel fegato. I residui nel sito di iniezione erano inferiori al LMR per il muscolo a 61 giorni dalla somministrazione.

I dati relativi alla deplezione dei residui per il tessuto marcatore, il fegato, non consentono una determinazione statistica di un tempo di attesa (l'ipotesi di una distribuzione normale degli errori non è stata confermata). Di conseguenza, è stato definito un tempo di attesa di 107 giorni, utilizzando il metodo "alternativo", in linea con la nota del CVMP per le indicazioni sull'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95)¹.

Studio 2

È stato presentato uno studio sulla deplezione dei residui conforme alla BPL negli ovini, condotto con il medicinale veterinario "Endoex Solucion Injectable", un prodotto contenente 50 mg di closantel per ml. Il prodotto è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea agli ovini alla singola dose raccomandata di 5 mg di closantel per kg di peso corporeo. Lo studio è stato condotto nel 2009, con 30 animali trattati (5 gruppi di sesso misto costituiti da sei animali) e un gruppo di controllo costituito da un animale non trattato.

Sulla base dei risultati di uno studio preliminare non conforme alla BPL, solo i tessuti del sito di iniezione sono stati prelevati per l'analisi. Tuttavia, considerando i risultati di questo studio pilota e le informazioni limitate fornite, tale conclusione potrebbe non essere adeguata, in quanto le concentrazioni dei residui nei tessuti prelevati non sono scese al di sotto dei rispettivi LMR; pertanto, da questi dati non è stato possibile sapere quale sia il tessuto che determina il tempo di attesa.

Nello studio conforme alla BPL, i siti di iniezione sono stati prelevati nei giorni 2, 7, 14, 24 e 29 dopo il trattamento e analizzati utilizzando un metodo di analisi HPLC-FD, convalidato conformemente ai requisiti attuali.

La concentrazione dei residui di closantel nei campioni del nucleo del sito di iniezione era inferiore al LMR a 29 giorni dalla somministrazione. È stato definito un tempo di attesa di 41 giorni, in seguito alla valutazione statistica dei dati relativi alla deplezione dei residui utilizzando il software WT1.4.

Discussione

Sono state prese in considerazione le differenze tra i due studi sui residui.

I due prodotti utilizzati negli studi includono pressoché gli stessi eccipienti, ma in quantitativi diversi. Il principale veicolo non acquoso, il glicole propilenico, è presente in entrambi i prodotti in quantitativi diversi. I diversi quantitativi inclusi possono determinare prodotti con viscosità differenti, il che comporta diversi tassi di assorbimento di closantel dal sito di iniezione; tuttavia, non si ritiene che questo parametro influenzi il tasso di eliminazione dai tessuti edibili, ad eccezione del sito di iniezione stesso. Il pH specificato dei prodotti utilizzati negli studi 1 e 2 era nello stesso intervallo; pertanto, l'effetto del pH per spiegare eventuali differenze può essere escluso.

Sono state prese in considerazione le quantità assolute iniettate nel sito di iniezione sottocutanea. In entrambi gli studi è stata somministrata una dose di 5 mg/kg di peso corporeo; tuttavia, a causa delle differenze ponderali degli animali utilizzati nei due studi, il volume del prodotto somministrato era differente (6,7 - 8,4 ml somministrati nello studio 1; 3,6 - 5,8 ml somministrati nello studio 2). Questo fattore è considerato un parametro importante che influenza i residui nel sito di iniezione.

Inoltre, in ciascuno degli studi forniti sono state utilizzate diverse razze ovine. Il primo studio utilizzava incroci merino, allevati per la produzione di carne, mentre il secondo studio utilizzava pecore di razza ripollesa, allevate per la produzione di carne e latte. Le femmine non allattavano durante la conduzione dello studio. Dai dati disponibili non è possibile concludere se tali differenze di razza abbiano avuto un'eventuale influenza sui modelli di deplezione osservati.

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

Infine, sono stati presi in considerazione i metodi analitici utilizzati. L'analisi dei tessuti degli ovini differiva tra i due studi: lo studio 1 ha utilizzato il metodo analitico LC-MS/MS e lo studio 2 ha utilizzato il metodo HPLC-FD. Entrambi i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno fornito relazioni dettagliate sulla validazione del metodo analitico utilizzato e le caratteristiche prestazionali sono state descritte principalmente in conformità degli standard attuali. In termini di sensibilità, il limite di quantificazione nello studio 1 è stato definito come 150 µg/kg nel muscolo, mentre il limite di quantificazione nello studio 2 è stato meno sensibile, pari a 500 µg/kg. Il limite di rilevazione per il muscolo è stato inoltre inferiore nello studio 1 (<2 µg/kg) rispetto allo studio 2 (492 µg/kg).

Poiché sono stati raccolti solo i dati per i siti di iniezione nello studio 2, sarebbe stato possibile combinare o confrontare i dati degli studi 1 e 2 solo per la deplezione da questo tessuto. Tuttavia, non si ritiene che la conduzione dei due studi sia stata sufficientemente simile da consentire tale confronto e, pertanto, di giungere a conclusioni sull'impatto che la formulazione potrebbe avere avuto sulla deplezione del sito di iniezione.

I dati disponibili dimostrano che il fegato è il tessuto che determina il tempo di attesa e che il tasso di eliminazione dai tessuti edibili non è influenzato dal tasso di assorbimento dal sito di iniezione e quindi influenzato dalla formulazione del prodotto. Pertanto, il comitato ha ritenuto che il tempo di attesa proposto di 107 giorni, derivato dallo studio 1, possa essere estrapolato a tutti i prodotti interessati.

Il CVMP ha considerato se fosse necessario limitare il volume di iniezione, per attenuare eventuali incertezze sull'effetto delle differenze di formulazione nei siti di iniezione. Questa misura di mitigazione è stata accuratamente valutata e discussa dal CVMP e considerata non necessaria. La motivazione si è basata sul fatto che:

- il tempo di attesa, specifico per il tessuto, determinato dallo studio 1 per il fegato è stato di 28 giorni più lungo rispetto a quello per i siti di iniezione, il che lascia un tempo sufficientemente lungo affinché eventuali residui aggiuntivi dal sito di iniezione si esauriscano prima che il tempo di attesa di 107 giorni giunga a termine.
- Sebbene vi sia qualche incertezza sul modo in cui le differenze nella formulazione influenzino il tasso di deplezione dai siti di iniezione, i volumi di iniezione usati nello studio 1 sono stati considerati come il caso ragionevolmente peggiore a causa del peso degli animali utilizzati e del regime posologico in mg/kg, piuttosto che mg/animale, rispetto ai pesi raccomandati degli animali in VICH GL 48².

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

Il CVMP è stato invitato a riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui per i medicinali veterinari contenenti 50 mg di closantel per ml (come singolo principio attivo), formulati come soluzione iniettabile per uso sottocutaneo negli ovini e a raccomandare tempi di attesa per carne e visceri derivati da ovini trattati.

Valutazione del beneficio

Anche se l'efficacia dei prodotti interessati negli ovini non è stata valutata in modo specifico nell'ambito di questo rinvio, i prodotti in esame sono considerati efficaci nel trattamento e nella prevenzione di infestazioni con i parassiti menzionati.

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

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori, il rischio ambientale e la resistenza parassitica per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati in questa procedura di rinvio.

È stato individuato un rischio per quanto riguarda la durata dei tempi di attesa autorizzati per gli ovini (carne e visceri) che, per alcuni prodotti, potrebbero essere non sufficienti a consentire ai residui di closantel di scendere al di sotto dei LMR autorizzati in tutti i tessuti edibili entro la fine del tempo di attesa, mettendo così a rischio i consumatori di carne e visceri di ovini trattati con questi prodotti.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Per garantire la sicurezza dei consumatori di alimenti e prodotti alimentari derivati da animali trattati con prodotti contenenti closantel, la Commissione europea ha fissato i LMR per closantel nei tessuti edibili di ovini. Affinché i residui derivati da closantel si riducano al di sotto dei LMR, deve essere concesso un tempo sufficiente tra il trattamento e la macellazione. Due studi relativi alla deplezione dei residui sono stati forniti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio coinvolti nella procedura, che non erano comparabili in termini di attendibilità dei dati, disegno dello studio e documentazione, e conseguentemente dei loro risultati. Tuttavia, sulla base dei dati valutati durante questa procedura, è possibile formulare una raccomandazione relativa a un tempo di attesa di 107 giorni per gli ovini (carne e visceri) per i prodotti interessati contenenti 50 mg di closantel per ml (come singolo principio attivo) formulati come soluzione iniettabile per uso sottocutaneo negli ovini.

Il comitato ha ritenuto che, a causa del metabolismo lento e limitato di closantel, dell'elevato legame con le proteine e dell'elevata ritenzione nel plasma e del lungo tempo di eliminazione dai tessuti, le differenze osservate nelle formulazioni del prodotto, che possono portare a tassi diversi di assorbimento dal sito di iniezione, non dovrebbero influenzare il tasso finale di eliminazione dai tessuti edibili, diversi dal sito di iniezione stesso.

Il CVMP ha preso in considerazione un'ulteriore misura di mitigazione del rischio riguardante la limitazione dei volumi di iniezione massimi, ma alla fine è stato deciso che ciò non era necessario per garantire la sicurezza dei consumatori. La motivazione si è basata sul fatto che:

- il tempo di attesa, specifico per il tessuto, determinato dallo studio 1 per il fegato è stato di 28 giorni più lungo rispetto a quello per i siti di iniezione, con un ampio margine di tempo affinché eventuali residui aggiuntivi dal sito di iniezione si esauriscano prima della fine del tempo di attesa di 107 giorni.
- Sebbene vi sia qualche incertezza sul modo in cui le differenze nella formulazione influenzino il tasso di deplezione dai siti di iniezione, i volumi di iniezione usati nello studio 1 sono stati considerati come il caso ragionevolmente peggiore a causa del peso degli animali utilizzati e del regime posologico in mg/kg, rispetto ai pesi raccomandati degli animali in VICH GL 48.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Dopo aver esaminato i motivi del rinvio e i dati disponibili, il CVMP ha concluso che i tempi di attesa per carne e visceri derivanti da ovini trattati dovrebbero essere modificati a 107 giorni per garantire la sicurezza dei consumatori.

Nel complesso, il rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari interessati rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto (cfr. allegato III).

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- dai dati forniti, si conclude che lo studio completo relativo alla deplezione dei residui fornito per "Flukiver 5 %" (studio 1) possa essere considerato come lo studio cardine, in quanto ben documentato e conforme ai requisiti attuali. Lo studio 2 ha esaminato solo i siti di iniezione e i dati di questo studio non possono essere confrontati o combinati con i dati dello studio 1 a causa delle differenze nella conduzione degli studi. Inoltre, i dati emersi dallo studio 2 non sono stati considerati idonei a stabilire tempi di attesa, nemmeno per il prodotto utilizzato in tale studio, poiché la deplezione dei residui è stata studiata solo nel sito di iniezione;
- i dati dello studio 1 mostrano che il fegato è il tessuto che determina il tempo di attesa e che il "metodo alternativo", come raccomandato nella nota del CVMP per le indicazioni sull'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMEA/CVMP/036/95), debba essere usato per determinare il tempo di attesa in quanto le ipotesi statistiche non sono tutte confermate quando si cerca di utilizzare l'analisi statistica di elezione. La prima rilevazione temporale in cui tutti i residui sono al di sotto del LMR autorizzato è a 89 giorni e, con l'aggiunta di un margine di sicurezza del 20 % che tenga conto della variabilità della deplezione tra gli animali utilizzati, viene calcolato un tempo di attesa di 107 giorni;
- poiché sono stati forniti dati che dimostrano che l'impatto della formulazione sul tasso di assorbimento dal sito di iniezione è di minore importanza rispetto al tasso molto lento di eliminazione dagli altri tessuti edibili, il tempo di attesa di 107 giorni derivato dallo studio 1 può essere estrapolato a tutti i prodotti interessati;
- per quanto riguarda la necessità di un volume di iniezione massimo da raccomandare in caso di eventuale differenza di deplezione nei residui del sito di iniezione, il CVMP non ritiene necessario limitare l'uso di tali prodotti in questo modo;
- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per carne e visceri derivanti da ovini trattati debbano essere modificati per garantire la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha considerato che il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali ai sensi di questa procedura sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti 50 mg di closantel per ml (come singolo principio attivo) formulati come soluzioni iniettabili per uso sottocutaneo negli ovini (cfr. allegato I), al fine di modificare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi in linea con le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto riportate nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.11 Tempo(i) di attesa

Ovini:

Carne e visceri: 107 giorni.

Non autorizzato per l'uso nelle pecore che producono latte per il consumo umano, nemmeno durante il periodo di asciutta. Non utilizzare nell'anno precedente il primo parto in pecore destinate a produrre latte per il consumo umano.

Etichettatura

8. TEMPO DI ATTESA

Ovini:

Carne e visceri: 107 giorni.

Non autorizzato per l'uso nelle pecore che producono latte per il consumo umano, nemmeno durante il periodo di asciutta. Non utilizzare nell'anno precedente il primo parto in pecore destinate a produrre latte per il consumo umano.

Foglio illustrativo

10. TEMPO DI ATTESA

Ovini:

Carne e visceri: 107 giorni.

Non autorizzato per l'uso nelle pecore che producono latte per il consumo umano, nemmeno durante il periodo di asciutta. Non utilizzare nell'anno precedente il primo parto in pecore destinate a produrre latte per il consumo umano.