

Anness I

Lista tal-ismijiet, **għamliet farmaċewtiċi**, qawwiet tal-prodotti **medicinali** veterinarji, **speċi** tal-annimali, ir-rotta tal-amministrazzjoni, u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni **għat-tqegħid** fis-suq fl-Istati Membri

Stat Membru UE/ŽEE	Detentur tal- awtorizzazzjoni ghat- tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Ghamla Farmaċewtika	Speċiji et ta' annima li	Mod ta' amministrazzj oni
Il-Bulgarija	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- ġilda
Il-Bulgarija	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- ġilda
Il-Kroazja	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	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- ġilda
Ir-Repubblika Ċeka	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- ġilda
Id-Danimarka	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- ġilda
L-Estonja	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- ġilda

Stat Membru UE/ŻEE	Detentur tal- awtorizzazzjoni għat- tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċiji et ta' annima li	Mod ta' amministrazzj oni
Franza	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
L-Ungerija	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	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
L-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	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Il-Latvja	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Il-Litwanja	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Ir-Rumanija	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	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda

Stat Membru UE/ŻEE	Detentur tal- awtorizzazzjoni ghat- tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Ghamla Farmaċewtika	Speċiji et ta' annima li	Mod ta' amministrazzj oni
Is-Slovenja	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	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Spanja	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Spanja	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Spanja	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	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
Spanja	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda
L-Iżvezja	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	frat, nagħaġ	nagħaġ: taħt il- gilda

Stat Membru UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċiji et ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Ir-Renju Unit	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	soluzzjoni għall-injezzjoni	nagħaġ	nagħaġ: taħt il-ġilda

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tal-**karatteristiċi** tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' **tagħrif**

Sommarju **ġenerali** tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti **medicinali** veterinarji li fihom 50 mg closantel **għal** kull ml (**bħala** sustanza attiva **waħda**) **ippreżentat bħala** soluzzjonijiet **għall-injezzjoni għall-użu taħt il-ġilda** fin-**nagħaġ** (ara l-Anness I)

1. Introduzzjoni

Closantel huwa salicylanilide anthelmintic, aġent sintetiku antiparassitiku b'effikaċja kontra parassita (fluke) tal-fwied, nematodi ematofaġiċi u stadji ta' larva ta' xi artropodi fin-nagħaġ u l-ifrat. Id-dożi rakkomandati huma 2.5 mg jew 5 mg closantel għal kull kg ta' piż tal-ġisem (bw) għall-baqar u n-nagħaġ, skont l-ispeċijiet parassitiċi u/jew l-istadju tal-ħajja parassitika fil-ħin tal-kura.

Tressqet applikazzjoni skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, jiġifieri, applikazzjoni ġenerika għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont il-proċedura deċentralizzata għall-prodott medicinali veterinarju Santiola, li fih 50 mg closantel għal kull ml, bl-Irlanda bħala Membru Stat ta' Referenza (IE/V/0377/001/DC). Il-prodott ta' referenza huwa Flukiver 50 mg/ml Soluzzjoni għall-Injezzjoni, li ilu awtorizzat f'diversi Stati Membri mill-1989.

Verżjoni oħra (awtorizzata nazzjonalment) ta' Flukiver Soluzzjoni għall-Injezzjoni ilha awtorizzata fi Franza mill-1981; l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal dan il-prodott kienet varjata fl-2016 u l-perjodi ta' rtirar għan-nagħaġ (laħam u ġewwieni) żdiedu minn 77 jum għal 107 ijiem bħala riżultat ta' data pprovduta matul il-proċedura ta' varjazzjoni.

Il-perjodu propost għall-irtirar tal-laħam tan-nagħaġ għall-prodott ġeneriku, Santiola, kien ta' 77 jum, f'konformità mal-prodott ta' referenza Irlandiż (għalkemm l-ispeċi fil-mira 'nagħaġ' tneħħiet mill-prodott ta' referenza matul il-proċedura ta' applikazzjoni għal Santiola), iżda mhux skont id-data pprovduta minn Franza matul il-proċedura.

Ġie nnutat li hemm perjodi ta' rtirar approvati differenti għan-nagħaġ (laħam u ġewwieni) għal prodotti medicinali veterinarji li fihom 50 mg closantel kull ml (bħala sustanza attiva waħda) ippreżentati bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għal użu taħt il-ġilda fin-nagħaġ madwar l-UE, jiġifieri, bejn 28 jum u 107 ijiem. Għalhekk ir-Renju Unit ikkunsidra li huwa neċessarju li l-kwistjoni tiġi riferuta lis-CVMP fl-interessi tal-protezzjoni tas-sikurezza tal-konsumatur fl-Unjoni u talab lill-Kumitat biex jirrevedi d-data kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi u jirrakkomanda perjodi ta' rtirar għan-nagħaġ (laħam u ġewwieni).

2. Diskussjoni dwar id-data disponibbli

Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva

Waslet informazzjoni dwar il-kompożizzjoni tal-prodotti affettwati ($n = 5$). Tnejn mill-formulazzjonijiet tal-prodott huma simili ħafna, billi huma soluzzjonijiet b'eċċipjenti simili, u jużaw proporzjon simili ta' ilma u propylene glycol bħala vettur. Wieħed minn dawn il-prodotti ("Flukiver 5%") intuża fl-istudju pivotali tar-residwi, Studju 1. Madankollu, hemm xi differenzi sinifikanti bejn dan u l-formulazzjonijiet l-oħrajn tal-prodott li huma fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza. Il-prodott użat fl-Istudju 2 "Endoex Solucion Injectable", għandu livell ta' propylene glycol li mhuwiex komparabbli mal-prodott użat fl-Istudju 1. Prodott ieħor għandu propylene glycol bħala l-vettur ewlieni, u ma fih l-ebda ilma għall-injezzjonijiet. L-aħħar prodott huwa fformulat b'perċentwal kbir ta' glycerol formali. Id-differenzi fil-formulazzjoni jistgħu jagħmlu differenza fil-mod kif is-sustanza attiva tiġi assorbita mis-

sit tal-injezzjoni, kif ukoll, għalhekk, il-mudell globali tat-tnaqqis tar-residwi. Ma giet ipprovduta l-ebda data dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-aħħar żewġ prodotti msemmija.

Giet ipprovduta data dwar il-karatteristiċi fiżikokimiċi tas-solventi differenti użati f'dawn il-formulazzjonijiet tal-prodott, partikolarment rigward il-viskożitajiet relattivi tagħhom, u kif dan jaffettwa l-assorbiment mis-sit tal-injezzjoni. Il-viskożità ta' propylene glycol hija akbar minn dik tal-glycerol formali li hija akbar mill-viskożità tal-ilma. Intwera li, ġeneralment, iktar ma tkun għolja l-viskożità tal-prodott, iktar tkun bil-mod ir-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni. Gie kkunsidrat li l-preżenza tal-glycerol formali fi prodott wieħed ikollha inqas effett mill-propylene glycol fuq il-viskożità totali tal-prodott, meta mqabbel ma' dik tal-ilma. Meta jitqiesu l-proporzjonijiet relattivi ta' dawn l-eċċipjenti, ma kien hemm l-ebda raġuni biex wieħed jistenna li l-viskożità tal-prodott li jkun fih il-glycerol formali tkun ikbar minn dik ta' whud mill-prodotti l-oħrajn inklużi f'din ir-referenza.

Intwera wkoll li, ġeneralment, iktar ma jkun għoli l-volum tal-injezzjoni, iktar tkun bil-mod ir-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni.

Farmakokinetika

Giet ipprovduta data, ibbażata fuq il-farmakokinetiċi ta' closantel, li wriet li d-differenzi fil-formulazzjoni, u b'hekk id-differenzi potenzjali fir-rati ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni, ma jaffettwawx l-eliminazzjoni totali mit-tessuti li jittieklu, għajr mis-sit tal-injezzjoni innifsu.

Meta mogħti b'mod parenterali, closantel jiġi assorbit relattivament malajr fiċ-ċirkolazzjoni sistemika ($T_{max} = 8 - 24h$) u jintrabat ħafna mal-albumina fil-plażma. Jiġi rilaxxat bil-mod mill-plażma u jkun metabolizzat bil-mod ħafna, u għalhekk jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni għal żmien twil; in-nofs ħajja tal-eliminazzjoni tal-plażma fin-nagħaġ hija ta' 22.7 ijiem. Il-biċċa l-kbira (90%) ta' doża ta' closantel titneħħa mhux mibdula fil-bili/ippurgar wara amministrazzjoni ġol-muskoli, iżda 10% biss fi żmien 48 siegħa, wara dan, ir-rata tonqos aktar sabiex 1 - 2% tad-doża tiġi eliminata kuljum.

Għalhekk, huwa meqjus li r-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni, li hija mkejla f'sigħat/jiem, se jkollha influwenza negligibbli fuq ir-rata ta' eliminazzjoni mit-tessuti li jittieklu, li hija mkejla f'gimghat.

Tnaqqis tar-residwi **fil-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ**

Data dwar it-tnaqqis tar-residwi giet sottomessa minn tnejn mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq affettwati.

Studju 1

Gie ppreżentat studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP fin-nagħaġ, li sar bil-prodott mediċinali veterinarju "Flukiver 5%", prodott li fih 50 mg ta' closantel kull ml. Il-prodott kien ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda lin-nagħaġ fid-doża unika rakkomandata ta' 5 mg ta' closantel għal kull kg ta' piż tal-ġisem. L-istudju sar fl-2016 b'20 animal ikkurat (ħames gruppi ta' erba' animali-ta' sess imħallat) u grupp ta' kontroll magħmul minn żewġ animali mhux ikkurati.

It-tessuti li jittieklu kollha, inkluż is-siti tal-injezzjoni, ġew ikkampjunati fil-jiem 19, 40, 61, 89 u 103 wara l-kura u ġew analizzati bl-użu ta' metodu ta' analiżi SPE-LC-MS/MS, ivvalidat skont ir-rekwiżiti kurrenti.

Il-koncentrazzjonijiet ta' residwi ta' closantel kienu taħt il-limiti massimi rispettivi ta' residwi (MRLs) fid-19-il jum wara l-għoti fil-kliewi, 40 jum fil-muskoli u x-xaħam, u 89 jum fil-fwied. Ir-residwi fis-sit tal-injezzjoni kienu taħt il-livell massimu ta' residwi (MRL) għall-muskoli wara 61 jum wara l-għoti.

Id-data dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-markatur tat-tessut, il-fwied, ma tippermettix li ssir determinazzjoni statistika ta' perjodu ta' rtirar (is-suppożizzjoni ta' distribuzzjoni normali tal-iżbalji ma ntlahqitx). B'riżultat ta' dan, gie stabbilit perjodu ta' rtirar ta' 107 ijiem, bl-użu tal-metodu 'alternattiv',

f'konformità man-nota CVMP għal gwida dwar l-approċċ lejn l-armonizzazzjoni tal-perjodi ta' rtirar (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Studju 2

Gie pprezentat studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP fin-nagħaġ, li sar bil-prodott mediċinali veterinarju "Endoex Solucion Injectable", prodott li fih 50 mg ta' closantel kull ml. Il-prodott ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda lin-nagħaġ, bid-doża rakkomandata unika ta' 5 mg ta' closantel għal kull kg ta' piż tal-ġisem. L-istudju sar fl-2009, bi 30 annimal ikkurat (ħames gruppi ta' sitt annimali-ta' sess imħallat) u grupp ta' kontroll magħmul minn annimal wieħed mhux ikkurat.

Abbażi tar-riżultati ta' studju preliminari mhux GLP, it-tessuti tas-sit tal-injezzjoni biss ingabru għall-analiżi. Madankollu, meta jitqiesu r-riżultati ta' dan l-istudju pilota, u l-informazzjoni limitata li jipprovdu, din il-konklużjoni tista' ma tkunx adegwata, billi l-konċentrazzjonijiet ta' residwi fit-tessuti inkluzi fil-kampjun ma jaqgħux taħt l-MRLs rispettivi; għalhekk, ma kienx possibbli li tkun taf liema jkun it-tessut li jiddetermina l-perjodu ta' rtirar minn din id-data.

Fl-istudju GLP, is-siti tal-injezzjoni ġew ikkampjunati fil-jiem 2, 7, 14, 24 u 29 jum wara l-kura u ġew analizzati bl-użu ta' metodu ta' analiżi HPLC-FD, ivvalidat skont ir-rekwiżiti attwali.

Il-konċentrazzjoni ta' residwi ta' closantel fil-kampjuni tas-sit tal-injezzjoni ewlieni kienet taħt l-MRL fid-29 jum wara l-ġħoti. Gie stabbilit perjodu ta' rtirar ta' 41-jum, wara evalwazzjoni statistika tad-data ta' tnaqqis tar-residwi bl-użu tas-software WT1.4.

Diskussjoni

Id-differenzi bejn iż-żewġ studji tar-residwi ġew ikkunsidrati.

Iż-żewġ prodotti użati fl-istudji jinkludu kważi l-istess eċċipjenti, iżda fi kwantitajiet differenti. Il-vettur ewlieni mhux akweu, propylene glycol, huwa preżenti fiż-żewġ prodotti fi kwantitajiet differenti. Il-kwantitajiet differenti inkluzi jistgħu jwasslu għall-prodotti li jkollhom viskożitajiet differenti, li jirriżultaw f'rati differenti ta' assorbiment ta' closantel mis-sit tal-injezzjoni; madankollu, dan il-parametru mhuwiex ikkunsidrat li jaffettwa r-rata ta' eliminazzjoni mit-tessuti li jittieklu, minbarra fis-sit tal-injezzjoni nnifsu. Il-pH speċifikat tal-prodotti użati fi studji 1 u 2 kienu fl-istess medda; l-effett tal-pH biex jispjega kwalunkwe differenza jista' għalhekk jiġi eskluż.

Ingħatat konsiderazzjoni għall-ammonti assoluti injettati fis-sit tal-injezzjoni taħt il-ġilda. Iż-żewġ studji amministraw doża ta' 5 mg/kg ta' piż tal-ġisem; madankollu, minħabba d-differenzi fil-piż tal-annimali użati fiż-żewġ studji, il-volum tal-prodott mogħti kien differenti (6.7- 8.4 ml mogħti fi Studju 1; 3.6- 5.8 ml mogħti fi Studju 2). Dan huwa kkunsidrat bħala parametru importanti li jaffettwa r-residwi fis-sit tal-injezzjoni.

Barra minn hekk, intużaw razez differenti ta' nagħaġ f'kull wieħed mill-istudji pprovduti. L-ewwel studju uża nagħaġ ġejjin mill-Merino, li jitrabbew għall-produzzjoni tal-laħam, filwaqt li t-tieni studju uża Ripollesa, li huma mrobbija kemm għall-produzzjoni tal-laħam kif ukoll tal-ħalib. In-nagħaġ nisa ma kinux qed iredgħu waqt li kien qed isir l-istudju. Ma jistax jiġi konkluż mid-data disponibbli jekk dawn id-differenzi fir-razza kellihom xi influwenza fuq ix-xejriet ta' tnaqqis li deheru.

Finalment, ingħatat konsiderazzjoni għall-metodi analitiċi li ntuzaw. L-analiżi tat-tessuti tan-nagħaġ kienet differenti bejn iż-żewġ studji, bl-istudju 1 uża LC-MS/MS bħala l-metodu analitiku tagħhom, u studju tnejn uża HPLC-FD. Iż-żewġ detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdew rapporti li jagħtu d-dettalji tal-validazzjoni tal-metodu analitiku użat, u l-karatteristiċi tal-prestazzjoni kienu deskritti l-aktar skont l-istandards attwali. F'termini ta' sensittività, il-limitu ta' kwantifikazzjoni fl-Istudju 1 ġie ddeterminat bħala 150 µg/kg fil-muskolu, filwaqt li l-limitu ta' kwantifikazzjoni fi Studju

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

2 kien inqas sensitiv, f'500 µg/kg. Il-limitu ta' skoperta għall-muskolu kien ukoll iktar baxx fl-Istudju 1 (<2 µg/kg) milli fi Studju 2 (492 µg/kg).

Billi d-data ngabret għal siti tal-injezzjoni biss, fl-Istudju 2, seta' kien possibbli li d-data tgħaqqdet jew tqabblet minn studji 1 u 2 għat-tnaqqis minn dan it-tessut biss. Madankollu, mhux ikkunsidrat li t-twettiq taż-żewġ studji kien simili biżżejjed biex jippermetti dan it-tqabbil, u għalhekk jikkonkludi dwar l-impatt li l-formulazzjoni seta' kellha fuq it-tnaqqis tas-sit tal-injezzjoni.

Id-data disponibbli turi li l-fwied huwa t-tessut li jiddetermina l-perjodu ta' rtirar u li r-rata ta' eliminazzjoni minn tessuti li jittiekl ma tkunx influwenzata mir-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni u b'hekk tiġi affettwata mill-formulazzjoni tal-prodott. Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-perjodu ta' rtirar (WP) propost ta' 107 ijiem derivati mill-Istudju 1 jista' jiġi estrapolat għall-prodotti kollha kkonċernati.

Is-CVMP ikkunsidra jekk ikunx neċessarju li jiġi ristrett il-volum ta' injezzjoni, biex jittaffew kwalunkwe incertezzi madwar l-effett tad-differenzi fil-formulazzjoni fis-siti tal-injezzjoni. Din il-miżura ta' mitigazzjoni ġiet evalwata u diskussa bir-reqqa mis-CVMP, u ġiet iddeterminata li mhijiex meħtieġa. Ir-raġunament huwa li:

- Il-perjodu ta' rtirar speċifiku għat-tessut determinat mill-Istudju 1 għall-fwied kien ta' 28 jum itwal minn dak għal siti ta' injezzjoni, li jhalli żmien twil biżżejjed biex kwalunkwe residwu addizzjonali fis-sit tal-injezzjoni jspiċċa qabel il-perjodu tal-irtirar ta' 107 ijiem ikun komplut.
- Għalkemm hemm xi incertezza dwar kif id-differenzi fil-formulazzjoni jaffettwaw ir-rata ta' tnaqqis mis-siti tal-injezzjoni, il-volumi ta' injezzjoni użati fl-Istudju 1 tqiesu bħala l-aġar każ raġonevoli minhabba l-piżijiet tal-annimali użati u l-mg/kg, aktar milli mg/animal, kors ta' dożaġġ, meta mqabbel mal-piżijiet rakkomandati ta' annimali f'VICH GL 48².

3. Valutazzjoni **benefiċċji/riskji**

Introduzzjoni

Is-CVMP intalab jirrevedi d-data kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom 50 mg closantel kull ml (bħala sustanza attiva waħda), ippreżentat bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu taħt il-ġilda fin-nagħaġ u jirrakkomanda perjodi ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni derivat minn nagħaġ ikkurati.

Valutazzjoni **tal-benefiċċji**

Filwaqt li l-effikaċja tal-prodotti kkonċernati fin-nagħaġ ma ġietx speċifikament ivvalutata bħala parti minn din ir-referenza, il-prodotti li qed jiġu vvalutati huma kkunsidrati effettivi fil-kura u l-prevenzjoni ta' infestazzjonijiet b'parassiti msemija.

Valutazzjoni tar-riskji

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimal fil-mira, is-sigurtà tal-utent, ir-riskju ambjentali u r-reżistenza għall-parassiti għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati ma ġewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' referenza.

Ġie identifikat riskju rigward it-tul tal-perjodi ta' rtirar awtorizzati għan-nagħaġ (laħam u ġewwieni), li, għal xi prodotti, jista' jkun insuffiċjenti biex ir-residwi ta' closantel jaqgħu taħt l-MRLs awtorizzati fit-

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

tessuti li jittieklu sal-aħħar ta' perjodu tal-irtirar, u b'hekk joħloq riskju għall-konsumaturi tal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ ikkurati b'dawn il-prodotti.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Sabiex tiġi żgurata s-sikurezza tal-konsumaturi tal-ikel u tal-prodotti tal-ikel derivati minn annimali kkurati bi prodotti li fihom closantel, il-Kummissjoni Ewropea stabbilixxiet MRLs għal closantel fit-tessuti li jittieklu tan-nagħaġ. Sabiex residwi derivati minn closantel jonqsu taħt l-MRLs, għandu jkun permess żmien biżżejjed bejn il-kura u l-qatla. Żewġ studji ta' tnaqqis tar-residwi ġew ipprovduti mill-MAHs involuti fil-proċedura, li ma kinux komparabbli f'termini tal-affidabbiltà tad-data, id-disinn tal-istudju u r-rapportar, u sussegwentement ir-riżultati tagħhom. Madankollu, abbażi tad-data vvalutata matul din il-proċedura, huwa possibbli li ssir rakkomandazzjoni li jkun hemm perjodu ta' rtirar ta' 107 ijiem għan-nagħaġ (laħam u ġewwieni) għall-prodotti kkonċernati li jkun fihom 50 mg closantel kull ml (bħala sustanza attiva waħda) ippreżentat bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għal użu taħt il-ġilda fin-nagħaġ.

Il-Kumitat ikkunsidra li, minhabba l-metaboliżmu bil-mod u limitat ta' closantel, l-irbit għoli ta' proteini u ż-żamma fil-plażma, u l-ħin tal-eliminazzjoni twil mit-tessuti, id-differenzi li dehru fil-formulazzjonijiet tal-prodott, li jistgħu jwasslu għal rati differenti ta' assorbiment minn sit tal-injezzjoni, m'għandux jinfluwenza r-rata finali ta' eliminazzjoni mit-tessuti li jittieklu, ħlief fis-sit tal-injezzjoni nnifsu.

Miżura addizzjonali ta' mitigazzjoni tar-riskju li tirrestringi l-volumi massimi ta' injezzjoni kienet ikkunsidrata mis-CVMP, iżda fl-aħħar ġie deċiż li dan ma kienx meħtieġ biex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumatur. Ir-raġunament huwa li:

- Il-perjodu ta' rtirar speċifiku għat-tessut determinat mill-Istudju 1 għall-fwied kien ta' 28 jum itwal minn dak għal siti ta' injezzjoni, li jhalli żmien twil biex kwalunkwe residwu addizzjonali fis-sit tal-injezzjoni jispiċċa qabel il-perjodu tal-irtirar ta' 107-jiem ikun komplut.
- Għalkemm hemm xi incertezza dwar kif id-differenzi fil-formulazzjoni jaffettwaw ir-rata ta' tnaqqis mis-siti tal-injezzjoni, il-volumi ta' injezzjoni użati fl-Istudju 1 tqiesu bħala l-aġar każ raġonevoli minhabba l-piżijiet tal-annimali użati, u l-mg/kg fil-kors ta' dożaġġ, meta mqabbel mal-piżijiet rakkomandati ta' annimali f'VICH GL 48.

Evalwazzjoni u **konklużjonijiet** dwar **il-bilanċ** bejn **il-benefiċċju** u r-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għar-referenza u d-data disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li l-perjodi tal-irtirar għal-laħam u għall-ġewwieni tal-annimal derivati minn nagħaġ ikkurati għandhom jiġu emendati għal 107 ijiem sabiex jipprovdur assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur.

Il-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati jibqa' pożittiv soġġett għall-bidliet rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara l-Anness III).

Raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- mid-data pprovduta, ġie konkluż li l-istudju tat-tnaqqis tar-residwi sħaħ ipprovdut għal 'Flukiver 5%' (Studju 1) jista' jiġi kkunsidrat bħala l-istudju pivotali, peress li kien irrappurtat sew, u kkonforma sew mar-rekwiżiti attwali. Studju 2 investiga siti ta' injezzjoni biss, u d-data minn dan l-istudju ma tistax titqabbel ma', jew tiġi kkombinata ma', data mill-Istudju 1 minhabba differenzi fit-tmexxija tal-istudji. Barra minn hekk, id-data pprovduta mill-Istudju 2 ma kinitx ikkunsidrata

xierqa biex jiġu stabbiliti perjodi ta' rtirar, anke għall-prodott użat f'dak l-istudju, billi t-tnaqqis tar-residwi ġie investigat fis-sit tal-injezzjoni biss.

- id-data mill-Istudju 1 turi li l-fwied huwa t-tessut li jiddetermina l-perjodu ta' rtirar, u li l-"metodu alternattiv", kif irrakkomandat fin-nota CVMP għal gwida dwar l-approċċ lejn l-armonizzazzjoni tal-perjodi ta' rtirar (EMEA/CVMP/036/95), għandu jintuża biex jiddetermina l-perjodu tal-irtirar billi s-suppożizzjonijiet statistiċi mhumie x kollha ssodisfati meta jippruvaw jużaw l-analiżi statistika ppreferuta. L-ewwel punt tal-kalendarju fejn ir-residwi kollha huma taħt l-MRL awtorizzat huwa ta' 89 jum, u, biż-żieda ta' medda ta' sigurtà ta' 20% biex titqies il-varjabilità tat-tnaqqis bejn l-annimali użati, jiġi kkalkulat perjodu ta' rtirar ta' 107 ijiem.
- peress li ġiet ipprovduta data li turi li l-impatt tal-formulazzjoni fuq ir-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni huwa ta' sinifikat żgħir meta mqabbel mar-rata bil-mod ħafna ta' eliminazzjoni minn tessuti oħra li jittiekl, il-perjodu ta' tneħħija ta' 107 ijiem derivat fi Studju 1 jista' jiġi estrapolat għall-prodotti kollha kkonċernati.
- fir-rigward tal-htieġa li jkun irrakkomandat volum massimu ta' injezzjoni f'każ ta' xi differenza fit-tnaqqis fir-residwi tas-sit tal-injezzjoni, is-CVMP ma jqisx li huwa neċessarju li jiġi ristrett l-użu ta' dawn il-prodotti b'dan il-mod.
- abbażi tad-data disponibbli, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi tal-irtirar għal-laħam u għall-ġewwieni tal-annimal derivati minn nagħaġ ikkurati għandhom jiġu emendati sabiex jipprovdur assigurarazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur;
- is-CVMP qies li l-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti taħt din il-proċedura jibqa' pożittiv soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda varjazzjonijiet tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom 50 mg closantel kull ml (bħala sustanza attiva waħda) li huma ppreżentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjonijiet għall-użu taħt il-ġilda fin-nagħaġ (ara l-Anness I) sabiex jemendaw is-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif f'konformità mal-bidliet irrakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-
karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' **tagħrif**

Sommarju **tal-karatteristiċi** tal-prodott

4.11 Perjodu/i ta' **tiżmim**

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 107 ijiem.

Mhux awtorizzat għall-użu f'nagħaġ li jipproduċu ħalib għall-konsum mill-bniedem inkluż matul il-perjodu xott. Tużax fi żmien sena qabel l-ewwel twelid ta' għabajjar fin-nagħaġ maħsuba biex jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Tikkettar

8. PERJODU TA' TIŻMIM

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 107 ijiem.

Mhux awtorizzat għall-użu f'nagħaġ li jipproduċu ħalib għall-konsum mill-bniedem inkluż matul il-perjodu xott. Tużax fi żmien sena qabel l-ewwel twelid ta' għabajjar fin-nagħaġ maħsuba biex jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Fuljett ta' **tagħrif**

10. PERJODU TA' **TIŻMIM**

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 107 ijiem.

Mhux awtorizzat għall-użu f'nagħaġ li jipproduċu ħalib għall-konsum mill-bniedem inkluż matul il-perjodu xott. Tużax fi żmien sena qabel l-ewwel twelid ta' għabajjar fin-nagħaġ maħsuba biex jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.