

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Bulgária	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Croácia	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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Dinamarca	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Estónia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
França	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Letónia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Lituânia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Roménia	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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Eslovénia	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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie s-alvo	Via de administração
Espanha	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Espanha	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Espanha	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	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Espanha	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
Suécia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	closantel	50 mg/ml	solução injetável	bovinos, ovinos	ovinos: via subcutânea
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	solução injetável	ovinos	ovinos: via subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do
Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e
do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm 50 mg de closantel/ml (como princípio ativo único), apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração subcutânea em ovinos (ver Anexo I)

1. Introdução

O closantel é um antelmíntico salicilanilida, um agente antiparasitário sintético eficaz contra a fasciolíase hepática, nemátodes hematófagos e estádios larvares de alguns artrópodes em ovinos e bovinos. As doses recomendadas para bovinos e ovinos são de 2,5 mg ou 5 mg de closantel/kg de peso corporal, em função da espécie parasitária e/ou do estágio da vida parasitária no momento do tratamento.

Nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, foi apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado, ao abrigo do procedimento descentralizado, para o medicamento veterinário Santiola contendo 50 mg de closantel/ml, com a Irlanda como Estado-Membro de referência (IE/V/0377/001/DC). O medicamento de referência é o Flukiver 50 mg/ml Solução Injetável, autorizado em diversos Estados-Membros desde 1989.

Outra variante (autorizada a nível nacional) de Flukiver Solução Injetável já é autorizada em França desde 1981. A Autorização de Introdução no Mercado deste medicamento foi alterada em 2016 e os intervalos de segurança no que respeita aos ovinos (carne e vísceras) passaram de 77 dias para 107 dias, em resultado dos dados fornecidos durante o procedimento de alteração.

Relativamente ao medicamento genérico Santiola, foi proposto um intervalo de segurança de 77 dias para a carne de ovinos, em consonância com o medicamento de referência irlandês (não obstante a espécie-alvo ovinos ter sido retirada do medicamento de referência durante o procedimento de pedido de autorização para Santiola), mas não em conformidade com os dados facultados pela França durante o referido procedimento.

Refira-se a existência de diferentes intervalos de segurança aprovados para ovinos (carne e vísceras), aplicáveis a medicamentos veterinários que contêm 50 mg de closantel/ml (como princípio ativo único) apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração subcutânea em ovinos no espaço da UE, ou seja, entre 28 dias e 107 dias. Por conseguinte, o Reino Unido considerou necessário submeter a questão à apreciação do Comité dos Medicamentos Veterinários (CVMP), no interesse da segurança dos consumidores na União Europeia, e solicitou ao Comité a análise de todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos e dos intervalos de segurança recomendados para ovinos (carne e vísceras).

2. Análise dos dados disponíveis

Composição qualitativa e quantitativa

Foram recebidas informações sobre a composição dos medicamentos em apreço (n = 5). Duas das fórmulas medicamentosas são bastante semelhantes, sendo soluções com excipientes similares, além de utilizarem uma proporção de água similar e o propilenoglicol como veículo. Um desses medicamentos («Flukiver 5 %») foi utilizado no estudo principal sobre resíduos, o Estudo 1. Todavia, existem algumas diferenças importantes entre esta e outras fórmulas medicamentosas abrangidas pelo procedimento de consulta. O medicamento utilizado no Estudo 2, «Endoex Solucion Inyectable», possui um teor de propilenoglicol que não é comparável ao do medicamento utilizado no Estudo 1. Outro

medicamento utiliza o propilenoglicol como veículo principal e não contém água para injeções. O último medicamento contém uma grande percentagem de glicerol formal. As diferenças nas fórmulas poderão determinar o modo de absorção do princípio ativo no local da injeção, bem como o padrão geral de depleção de resíduos. Relativamente aos dois últimos medicamentos mencionados, não foram facultados dados sobre a depleção de resíduos.

Foram fornecidos dados sobre as propriedades físico-químicas dos diversos solventes utilizados nessas fórmulas medicamentosas, sobretudo no que se refere às respetivas viscosidades relativas, e os seus efeitos na absorção no local da injeção. A viscosidade do propilenoglicol é superior à da do glicerol formal que, por sua vez, é superior à viscosidade da água. Foi demonstrado que, regra geral, quanto mais elevada for a viscosidade do medicamento mais lenta será a taxa de absorção no local da injeção. Determinou-se que a presença de glicerol formal num medicamento teria um efeito menor do que o propilenoglicol na viscosidade geral do medicamento, quando comparada com a da água. Tendo em conta as percentagens relativas desses excipientes, não se previa que a viscosidade do medicamento que contém glicerol formal fosse superior à da de alguns dos outros medicamentos incluídos neste procedimento de consulta.

Foi também demonstrado que, regra geral, quanto mais elevado for o volume de injeção mais lenta será a taxa de absorção no local da injeção.

Farmacocinética

Com base na farmacocinética do closantel, foram facultados dados que permitiram comprovar que as diferenças nas fórmulas e, por conseguinte, as potenciais diferenças nas taxas de absorção no local da injeção, não afetariam a eliminação global nos tecidos comestíveis, exceto no próprio local da injeção.

Quando administrado por via parentérica, o closantel é absorvido na circulação sistémica com relativa rapidez ($T_{máx.} = 8 - 24$ h) e liga-se fortemente à albumina no plasma. A sua lenta eliminação no plasma e a sua muito lenta metabolização mantêm a substância na circulação durante bastante tempo; a semivida de eliminação no plasma nos ovinos é de 22,7 dias. A maior parte de uma dose de closantel (90 %) é excretada na bÍlis ou nas fezes, sem qualquer modificação, após administração intramuscular, e apenas 10 % num período de 48 horas, após o qual a taxa torna-se mais lenta, eliminando diariamente 1 a 2 % da dose.

Assim, considera-se que a taxa de absorção no local da injeção, medida em horas/dias, terá uma influência residual na taxa de eliminação nos tecidos comestíveis, a qual é medida em semanas.

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de ovinos

Dois dos titulares de autorizações de introdução no mercado afetados apresentaram dados sobre a depleção de resíduos.

Estudo 1

Foi apresentado um estudo sobre a depleção de resíduos em ovinos, conforme com as boas práticas de laboratório (BPL), realizado com o medicamento veterinário «Flukiver 5 %», um medicamento que contém 50 mg de closantel/ml. O medicamento foi administrado a ovinos, por injeção subcutânea, com uma dose única recomendada de 5 mg de closantel/kg de peso corporal. O estudo de 2016 foi realizado em 20 animais submetidos a tratamento (cinco grupos de quatro animais de ambos os sexos) e um grupo de controlo constituído por dois animais não tratados.

Foram colhidas amostras de tecidos comestíveis, incluindo nos locais de injeção, nos dias 19, 40, 61, 89 e 103 após o tratamento, as quais foram sujeitas a análise através do método SPE-LC-MS/MS, aprovado de acordo com os atuais requisitos.

As concentrações de resíduos de closantel foram inferiores aos respectivos limites máximos de resíduos (LMR) no dia 19 após administração no rim, no dia 40 no músculo e na gordura e no dia 89 no fígado. O teor de resíduos no local da injeção foi inferior ao LMR no músculo após administração no dia 61.

Os dados sobre a depleção de resíduos no marcador tecidual, o fígado, não permitem determinar estatisticamente o intervalo de segurança, por não ter sido cumprido o pressuposto da distribuição normal dos erros. Em resultado disso, foi indicado um intervalo de segurança de 107 dias utilizando o método alternativo, em conformidade com a nota do CVMP intitulada «Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods» (Nota de orientação: Abordagem para a harmonização de intervalos de segurança) [EMA/CVMP/036/95]¹.

Estudo 2

Foi apresentado um estudo sobre a depleção de resíduos em ovinos, conforme com as boas práticas de laboratório, realizado com o medicamento veterinário «Endoex Solucion Injectable», um medicamento que contém 50 mg de closantel/ml. O medicamento foi administrado a ovinos, por injeção subcutânea, com uma dose única recomendada de 5 mg de closantel/kg de peso corporal. O estudo de 2009 foi realizado em 30 animais submetidos a tratamento (cinco grupos de seis animais de ambos os sexos) e um grupo de controlo constituído por um animal não tratado.

Com base nos resultados de um estudo preliminar não BPL, apenas se colheram tecidos nos locais de injeção para fins de análise. Contudo, tendo em conta os resultados desse estudo-piloto, bem como a informação limitada facultada pelo mesmo, esta conclusão pode não ser adequada, pois as concentrações de resíduos nos tecidos amostrados não se revelaram inferiores aos respectivos LMR. Por conseguinte, não foi possível saber qual seria o tecido que determinaria o intervalo de segurança a partir desses dados.

No estudo BPL foram colhidas amostras nos locais de injeção nos dias 2, 7, 14, 24 e 29 após o tratamento, as quais foram sujeitas a análise através do método HPLC-FD, aprovado de acordo com os atuais requisitos.

A concentração de resíduos de closantel nas principais amostras colhidas nos locais de injeção foi inferior ao LMR no dia 29 após a sua administração. Na sequência da avaliação estatística dos dados sobre a depleção de resíduos, realizada com o recurso ao software WT1.4, foi determinado um intervalo de segurança de 41 dias.

Análise

Foram tomadas em conta as diferenças verificadas entre os dois estudos dos resíduos.

Os dois medicamentos utilizados nos estudos continham praticamente os mesmos excipientes, mas em quantidades diferentes. O principal veículo não aquoso, o propilenoglicol, está presente em ambos os medicamentos, mas em quantidades diferentes. Essa diferença na quantidade poderá fazer variar as viscosidades dos medicamentos e causar diferentes taxas de absorção de closantel no local da injeção. No entanto, não se considera que este parâmetro afete a taxa de eliminação nos tecidos comestíveis, exceto no próprio local da injeção. O pH específico dos medicamentos utilizados nos Estudos 1 e 2 era similar, pelo que pode ser excluído o seu efeito para a explicação de quaisquer diferenças.

Foram tidos em conta os volumes absolutos injetados no local da injeção subcutânea. Em ambos os estudos foi administrada uma dose de 5 mg/kg de peso corporal. Contudo, em virtude das diferenças nos pesos dos animais utilizados nos dois estudos, o volume do medicamento administrado variou (6,7 - 8,4 ml administrado no Estudo 1; 3,6 - 5,8 ml administrado no Estudo 2). Este é um parâmetro importante que afeta os resíduos no local da injeção.

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

Além disso, em cada um dos estudos facultados foram utilizadas diferentes raças de ovinos. O primeiro estudo utilizou cruzamentos de raça Merino, criada para a produção de carne, enquanto o segundo estudo utilizou a raça Ripollesa, criada para a produção de carne e leite. Durante a realização do estudo, os ovinos fêmeas não se encontravam em lactação. Com base nos dados disponíveis, não foi possível concluir se as diferentes raças influenciaram, de algum modo, os padrões de depleção.

Por último, foram tidos em conta os métodos de análise utilizados. O método de análise dos tecidos de ovinos variou entre os dois estudos. O Estudo 1 recorreu ao método LC-MS/MS e o Estudo 2 utilizou o método HPLC-FD. Ambos os titulares de autorizações de introdução no mercado facultaram relatórios pormenorizados sobre a validação do método de análise utilizado e onde a descrição das características de desempenho obedecia, em grande medida, às normas vigentes. No que respeita à sensibilidade, o Estudo 1 determinou o limite de quantificação de 150 µg/kg no músculo, sendo esse limite inferior no Estudo 2, 500 µg/kg. O limite de deteção no músculo foi também inferior no Estudo 1 (<2 µg/kg) face ao Estudo 2 (492 µg/kg).

Em virtude de os dados sobre os locais de injeção terem sido recolhidos apenas no Estudo 2, foi possível combinar ou comparar dados dos Estudos 1 e 2 referentes apenas à depleção nesse tecido. No entanto, uma vez que os dois estudos não foram realizados de modo suficientemente semelhante, não é possível estabelecer essa comparação e determinar o eventual impacto da fórmula medicamentosa sobre a depleção no local da injeção.

Os dados disponíveis demonstraram que o fígado é o tecido que determina o intervalo de segurança e que a taxa de eliminação nos tecidos comestíveis não seria afetada pela taxa de absorção no local da injeção, nem pela fórmula medicamentosa. Por conseguinte, o Comité considerou que o intervalo de segurança proposto de 107 dias, resultante do Estudo 1, pode ser extrapolado a todos os medicamentos em questão.

O CVMP considerou a possibilidade de limitar o volume de injeção, a fim de mitigar quaisquer incertezas sobre o efeito das diferenças das fórmulas medicamentosas nos locais de injeção. Esta medida de mitigação foi objeto de análise e debate aprofundados pelo CVMP e considerada desnecessária. Tal resulta do facto de:

- O intervalo de segurança determinado pelo Estudo 1 para o fígado ter mais 28 dias do que o intervalo determinado para os locais de injeção, o que deixa um adequado longo período de tempo para a depleção de quaisquer resíduos adicionais no local da injeção antes do término do intervalo de segurança de 107 dias.
- Não obstante subsistirem algumas incertezas quanto ao modo como as diferenças na fórmula afetariam a taxa de depleção nos locais de injeção, os volumes de injeção utilizados no Estudo 1 foram considerados como «pior cenário razoável» em virtude dos pesos dos animais utilizados e do regime de dosagem em mg/kg, em vez de mg/animal, face aos pesos recomendados dos animais nos estudos VICH GL 48².

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

O CVMP foi incumbido de analisar todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos em medicamentos veterinários que contêm 50 mg de closantel/mg (como princípio ativo único),

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

apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração subcutânea em ovinos, bem como os intervalos de segurança recomendados para a carne e as vísceras derivadas de ovinos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em ovinos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos em avaliação são considerados eficazes no tratamento e prevenção de infestações por parasitas específicos.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores, o risco ambiental e a resistência parasitária relativos aos medicamentos veterinários em apreço não foram objeto de avaliação neste procedimento de consulta.

Foi identificado um risco quanto à duração dos intervalos de segurança autorizados para os ovinos (carne e vísceras) que, no que diz respeito a alguns medicamentos, pode ser insuficiente para que o teor de resíduos de closantel seja inferior aos LMR autorizados em todos os tecidos comestíveis no término do intervalo de segurança, constituindo, assim, um risco para os consumidores de carne e vísceras de ovinos tratados com os medicamentos em causa.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

No sentido de assegurar a proteção dos consumidores de alimentos e produtos alimentares derivados de animais tratados com medicamentos que contêm closantel, a Comissão Europeia estabeleceu LMR para closantel nos tecidos comestíveis de ovinos. Para que a depleção de resíduos derivados de closantel ocorra abaixo dos LMR, deverá decorrer um período de tempo suficiente entre o tratamento e o abate. Os titulares de autorizações de introdução no mercado envolvidos no procedimento facultaram dois estudos sobre a depleção de resíduos, que não são comparáveis no que diz respeito à fiabilidade dos dados, ao modelo do estudo, ao fornecimento de dados e aos respetivos resultados. Contudo, com base nos dados avaliados durante esse procedimento, foi possível formular uma recomendação que prevê um intervalo de segurança de 107 dias para os ovinos (carne e vísceras) aplicável aos medicamentos que contêm 50 mg de closantel/ml (como princípio ativo único) apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração subcutânea em ovinos.

O Comité considerou que, em virtude da lentidão e limitação do metabolismo de closantel, da elevada aderência e retenção de proteínas no plasma, bem como do longo tempo de eliminação nos tecidos, as diferenças nas fórmulas medicamentosas, que poderiam originar diferentes taxas de absorção no local da injeção, não teriam qualquer influência na taxa final de eliminação nos tecidos comestíveis, exceto no próprio local da injeção.

O CVMP considerou a possibilidade de introduzir uma medida adicional de mitigação de riscos que limitava os volumes máximos de injeção, mas a mesma acabou por ser descartada dado não ser necessária para garantir a segurança dos consumidores. Tal resulta do facto de:

- O intervalo de segurança determinado pelo Estudo 1 para o fígado ter mais 28 dias do que o intervalo determinado para os locais de injeção, o que deixa um longo período de tempo para a depleção de quaisquer resíduos adicionais no local da injeção antes do término do intervalo de segurança de 107 dias.
- Não obstante subsistirem algumas incertezas quanto ao modo como as diferenças na fórmula afetariam a taxa de depleção nos locais de injeção, os volumes de injeção utilizados no Estudo 1 foram considerados como «pior cenário razoável» em virtude dos pesos dos animais utilizados e do regime de dosagem em mg/kg, face aos pesos recomendados dos animais nos estudos VICH GL 48.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Tendo considerado os fundamentos para o procedimento de consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de ovinos tratados devem ser de 107 dias, de modo a garantir a segurança dos consumidores.

A relação benefício-risco global dos medicamentos veterinários em apreço foi considerada positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que:

- com base nos dados facultados, foi determinado que o estudo completo sobre a depleção de resíduos referente ao «Flukiver 5 %» (Estudo 1) pode ser considerado como o estudo principal, dado o seu bom fornecimento de dados e a sua boa conformidade com os atuais requisitos. O Estudo 2 investigou apenas os locais de injeção, pelo que os dados deste estudo não podem ser comparados nem combinados com os dados do Estudo 1 em virtude dos diferentes métodos utilizados para a realização dos estudos. Além disso, os dados do Estudo 2 foram considerados inadequados para a determinação de intervalos de segurança, mesmo para o medicamento utilizado nesse estudo, dado que a depleção de resíduos foi investigada apenas nos locais de injeção.
- os dados do Estudo 1 demonstram que o fígado é o tecido que determina o intervalo de segurança e que o «método alternativo», recomendado na nota do CVMP intitulada «Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods» (EMA/CVMP/036/95), deve ser utilizado para determinar o intervalo de segurança, dado que os pressupostos estatísticos não são todos cumpridos ao recorrer à análise estatística preferencial. O primeiro momento em que todos os resíduos se encontram abaixo do LMR autorizado ocorre ao dia 89 e, com a inclusão de uma margem de segurança de 20 %, com vista a ter em conta a variabilidade da depleção nos animais utilizados, foi calculado um intervalo de segurança de 107 dias.
- foram facultados dados que demonstram o reduzido impacto da fórmula medicamentosa na taxa de absorção no local da injeção face à muito lenta taxa de eliminação nos outros tecidos comestíveis, o intervalo de segurança de 107 dias, resultante do Estudo 1, pode ser extrapolado a todos os medicamentos em apreço.
- no que diz respeito à necessidade de recomendar um volume máximo de injeção, caso exista qualquer diferença na depleção de resíduos no local da injeção, o CVMP não considera necessário limitar a utilização dos medicamentos dessa forma.
- com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de ovinos tratados devem ser alterados a fim de garantir a segurança dos consumidores;
- o CVMP avaliou como positiva a relação benefício-risco global para os medicamentos no âmbito deste procedimento, sob reserva das alterações na Informação do Medicamento;

o CVMP recomendou alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado relativas aos medicamentos veterinários que contêm 50 mg de closantel/ml (como princípio ativo único) apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração subcutânea em ovinos (ver Anexo I), de forma a alterar os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os

Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas para a Informação do Medicamento, conforme estabelecido no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo das Características do Medicamento

4.11 Intervalo(s) de segurança

Ovinos:

Carne e vísceras: 107 dias.

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de um ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

Rotulagem

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Ovinos:

Carne e vísceras: 107 dias.

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de um ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

Folheto Informativo

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Ovinos:

Carne e vísceras: 107 dias.

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de um ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.