

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, **concentrațiile** medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare **și deținătorii autorizațiilor** de punere pe **piață** din statele membre

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Bulgaria	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Croația	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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Republica Cehă	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Danemarca	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Estonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Franța	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Ungaria	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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Letonia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Lituania	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
România	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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Spania	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Spania	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	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Spania	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată
Suedia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	soluție injectabilă	bovine, ovine	ovine: subcutanată

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Regatul 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	soluție injectabilă	ovine	ovine: subcutanată

Anexa II

Concluzii **științifice și** motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a **etichetării și** a prospectului

Rezumat general al **evaluării științifice** a medicamentelor de uz veterinar care **conțin** closantel 50 mg/ml (ca **substanță activă unică**) prezentate sub **formă** de **soluții** injectabile pentru administrare **subcutanată** la ovine (vezi Anexa I)

1. Introducere

Closantelul este un antihelmintic din clasa salicilanilidelor, un agent antiparazitar de sinteză cu eficacitate împotriva viermelui de gălbează, a nematodelor hematofage și a stadiilor larvare ale anumitor artropode la ovine și bovine. Dozele recomandate pentru bovine și ovine sunt 2,5 mg sau 5 mg de closantel pe kg greutate corporală, în funcție de specia parazită și/sau de stadiul de viață al parazitului la momentul tratamentului.

A fost depusă o cerere în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare de punere pe piață a unui medicament generic prin procedura descentralizată, pentru medicamentul de uz veterinar Santiola, care conține closantel 50 mg/ml, statul membru de referință fiind Irlanda (IE/V/0377/001/DC). Medicamentul de referință este Flukiver 50 mg/ml soluție injectabilă, care este autorizat în diferite state membre încă din 1989.

O altă variantă (autorizată la nivel național) a Flukiver soluție injectabilă este autorizată în Franța din 1981; autorizația de punere pe piață a acestui medicament a fost modificată în 2016, iar perioadele de așteptare pentru ovine (carne și organe) au fost extinse de la 77 de zile la 107 zile ca rezultat al datelor prezentate în timpul procedurii de modificare.

Perioada de așteptare propusă pentru carnea de ovine în cazul medicamentului generic Santiola era de 77 de zile, ceea ce corespundea medicamentului de referință irlandez (cu toate că specia „ovine” a fost eliminată din indicația medicamentului de referință în timpul procedurii de soluționare a cererii pentru Santiola), dar nu și datelor prezentate de Franța în timpul procedurii.

S-a constatat că în UE sunt aprobate perioade de așteptare diferite pentru ovine (carne și organe) în cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin closantel 50 mg/ml (ca substanță activă unică) prezentate sub formă de soluție injectabilă cu administrare subcutanată la oi, și anume între 28 de zile și 107 zile. Prin urmare, Regatul Unit a considerat că este necesar să sesizeze CVMP în interesul protejării siguranței consumatorilor din Uniune și a solicitat comitetului să evalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor și să recomande perioade de așteptare pentru ovine (carne și organe).

2. Discutarea datelor disponibile

Compoziția calitativă și cantitativă

Au fost primite informații privind compoziția medicamentelor vizate ($n = 5$). Două dintre formulări sunt foarte asemănătoare, fiind soluții cu excipienți similari și care folosesc o proporție similară de apă și propilenglicol ca vehicul. Unul dintre aceste medicamente („Flukiver 5%”) a fost utilizat în studiul pivot privind reziduurile, studiul 1. În schimb, există unele diferențe semnificative între acesta și formulările celorlalte medicamente care fac obiectul acestei proceduri de sesizare. Medicamentul utilizat în studiul 2, „Endoex Solucion Injectable”, are un nivel de propilenglicol care nu poate fi comparat cu cel din medicamentul utilizat în studiul 1. Un alt medicament conține propilenglicol ca vehicul principal și nu conține apă pentru preparate injectabile. Formularea ultimului medicament conține un procent mare de glicerol formal. Diferențele dintre formulări pot influența modul în care este absorbită substanța

activă de la locul injectării, deci și modelul general de depleție a reziduurilor. Pentru ultimele două medicamente menționate nu au fost prezentate date privind depleția reziduurilor.

Au fost prezentate date privind proprietățile fizico-chimice ale diversilor solvenți utilizați în formulările acestor medicamente, în special privind viscozitățile lor relative și modul în care acestea ar influența absorbția de la locul de injectare. Viscositatea propilenglicolului este mai mare decât cea a glicerolului formal, care este mai mare decât viscositatea apei. S-a dovedit că, în general, cu cât viscositatea unui medicament este mai mare, cu atât viteza de absorbție de la locul de injectare este mai mică. S-a considerat că prezența glicerolului formal în unul dintre medicamente ar avea un efect mai mic decât prezența propilenglicolului asupra viscozității globale a medicamentului, comparativ cu prezența apei. Având în vedere proporțiile relative ale acestor excipienți, nu a existat niciun motiv să se preconizeze că viscositatea medicamentului care conține glicerol formal va fi mai mare decât cea a unora dintre celelalte medicamente incluse în această sesizare.

De asemenea, s-a dovedit că, în general, cu cât volumul injectat este mai mare, cu atât viteza de absorbție de la locul de injectare este mai mică.

Farmacocinetică

Au fost prezentate date, bazate pe farmacocinetica closantelului, care au demonstrat că diferențele între formulări, și prin urmare diferențele posibile între vitezele de absorbție de la locul de injectare, nu vor afecta eliminarea generală din țesuturile comestibile, cu excepția celor de la locul de injectare în sine.

Când se administrează parenteral, closantelul este absorbit relativ rapid în sistemul circulator ($T_{max} = 8-24$ h) și se leagă puternic de albumina din plasmă. Substanța este eliberată lent din plasmă și se metabolizează foarte lent, prin urmare rămâne mult timp în sistemul circulator ; la ovine, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 22,7 zile. Cea mai mare parte a dozei de closantel (90 %) se excretă nemodificată în bilă/fecale după administrarea intramusculară, dar numai 10 % în decurs de 48 de ore, după care rata continuă să scadă, astfel încât în fiecare zi se elimină 1-2 % din doză.

Prin urmare, se consideră că viteza de absorbție de la locul de injectare, care se măsoară în ore/zile, va avea o influență neglijabilă asupra ratei de eliminare din țesuturile comestibile, care se măsoară în săptămâni.

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de ovine

Doi dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vizați au prezentat date privind depleția reziduurilor.

Studiul 1

A fost prezentat un studiu conform cu BPL privind depleția reziduurilor la ovine, realizat cu medicamentul de uz veterinar „Flukiver 5%”, un medicament care conține closantel 50 mg/ml. Medicamentul a fost administrat prin injecție subcutanată la ovine, la doza unică recomandată de 5 mg closantel pe kg greutate corporală. Studiul a fost efectuat în 2016, folosindu-se 20 de animale tratate (cinci grupuri mixte a câte patru animale) și un grup de control format din două animale netratate.

S-au prelevat eșantioane din toate țesuturile comestibile, inclusiv din locurile de injectare, în zilele 19, 40, 61, 89 și 103 după tratament. Eșantioanele au fost analizate printr-o metodă de analiză SPE-LC-MS/MS, validată în conformitate cu cerințele actuale.

Concentrațiile reziduurilor de closantel s-au situat sub limitele maxime de reziduuri (LMR) corespunzătoare pentru rinichi (la 19 zile după administrare), mușchi și grăsime (la 40 de zile) și,

respectiv, ficat (la 89 de zile). Reziduurile la locul de injectare s-au situat sub LMR pentru mușchi la 61 de zile după administrare.

Datele privind depleția reziduurilor pentru țesutul de referință, ficat, nu permit determinarea statistică a perioadei de așteptare (ipoteza distribuției normale a erorilor nu a fost confirmată). Ca urmare, s-a stabilit o perioadă de așteptare de 107 zile prin metoda „alternativă”, în conformitate cu nota orientativă a CVMP care prezintă o abordare privind armonizarea perioadelor de așteptare (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Studiul 2

A fost prezentat un studiu conform cu BPL privind depleția reziduurilor la ovine, realizat cu medicamentul de uz veterinar „Endoex Solucion Injectable”, un medicament care conține closantel 50 g/ml. Medicamentul a fost administrat prin injecție subcutanată la ovine, la doza unică recomandată de 5 mg closantel pe kg greutate corporală. Studiul a fost realizat în 2009, folosindu-se 30 de animale tratate (5 grupuri mixte a câte șase animale) și un grup de control constând într-un animal netratat.

Pe baza rezultatelor unui studiu non-BPL preliminar, au fost prelevate pentru analiză doar țesuturi de la locul de injectare. Având însă în vedere rezultatele acestui studiu pilot și informațiile limitate care se pot obține pe baza lor, s-ar putea ca această concluzie să nu fie adecvată, întrucât concentrațiile reziduurilor în țesuturile prelevate nu se încadrează sub limitele maxime respective; prin urmare, nu s-a putut afla din aceste date care ar trebui să fie țesutul determinant pentru perioada de așteptare.

În studiul BPL, s-au prelevat eșantioane de la locurile de injectare în zilele 2, 7, 14, 24 și 29 după tratament. Eșantioanele au fost analizate utilizând o metodă de analiză HPLC-FD, validată în conformitate cu cerințele actuale.

Concentrația reziduurilor de closantel în eșantioanele de la locul de injectare principal s-a situat sub LMR la 29 de zile după administrare. În urma evaluării statistice a datelor privind depleția reziduurilor cu ajutorul software-ului WT1.4, a fost stabilită o perioadă de așteptare de 41 de zile.

Discuție

Au fost analizate diferențele dintre cele două studii privind reziduurile.

Cele două medicamente utilizate în studii conțin excipienți aproape identici, dar în cantități diferite. Principalul vehicul neapos, propilenglicolul, este prezent în ambele medicamente în cantități diferite. Cantitățile diferite prezente pot face ca medicamentele să aibă viscozități diferite, rezultând viteze diferite de absorbție a closantelului de la locul de injectare; însă, nu se consideră că acest parametru afectează rata de eliminare din țesuturile comestibile, cu excepția celor de la locul de injectare în sine. pH-urile specificate ale medicamentelor utilizate în studiile 1 și 2 s-au situat în același interval; prin urmare, explicarea eventualelor diferențe prin efectul pH-ului poate fi eliminată.

S-a acordat atenție cantităților absolute injectate la locul injecției subcutanate. În ambele studii s-a administrat o doză de 5 mg/kg greutate corporală, însă din cauza diferențelor de greutate ale animalelor utilizate în cele două studii, volumul de medicament administrat a fost diferit (în studiul 1 s-au administrat 6,7-8,4 ml; în studiul 2 s-au administrat 3,6-5,8 ml). Acesta este considerat un parametru important, care afectează reziduurile prezente la locul de injectare.

În plus, în fiecare dintre studiile prezentate au fost utilizate rase de ovine diferite. Primul studiu a utilizat încrucișări de merinos, care sunt crescute pentru producția de carne, în timp ce al doilea studiu a utilizat rasa ripollesa, crescută atât pentru producția de carne, cât și pentru cea de lapte. Ovinele femele nu erau în perioada de lactație în timpul realizării studiului. Din datele disponibile nu se poate

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

concluziona dacă aceste diferențe de rasă au avut vreo influență asupra modelelor de depleție observate.

În fine, s-a acordat atenție metodelor analitice care au fost utilizate. Analiza țesuturilor prelevate de la ovine a diferit între cele două studii, în studiul 1 folosindu-se metoda analitică LC-MS/MS, iar în studiul 2 folosindu-se HPLC-FD. Ambii deținători ai autorizațiilor de punere pe piață au prezentat rapoarte care detaliază validarea metodei analitice folosite, iar caracteristicile de performanță au fost descrise în cea mai mare parte conform standardelor actuale. În ceea ce privește sensibilitatea, în studiul 1 limita de cuantificare a fost determinată ca fiind 150 µg/kg în mușchi, în timp ce limita de cuantificare din studiul 2 a fost mai puțin sensibilă, la 500 µg/kg. Limita de detecție pentru mușchi a fost, de asemenea, mai mică în studiul 1 (<2 µg/kg) decât în studiul 2 (492 µg/kg).

Întrucât în studiul 2 s-au cules date doar pentru locurile de injectare, ar fi putut exista posibilitatea ca datele din studiile 1 și 2 să fie combinate sau comparate doar în ceea ce privește depleția din acest țesut. Cu toate acestea, nu se consideră că modul de desfășurare a celor două studii a fost suficient de asemănător pentru a permite această comparație și, prin urmare, pentru a concluziona cu privire la posibilul impact al formulării asupra depleției de la locul de injectare.

Datele disponibile demonstrează că țesutul determinant pentru perioada de așteptare este ficatul și că rata de eliminare din țesuturile comestibile nu ar fi influențată de viteza de absorbție de la locul de injectare, deci nici de formularea medicamentului. Prin urmare, comitetul a considerat că perioada de așteptare de 107 zile rezultată din studiul 1 poate fi extrapolată la toate medicamentele vizate.

CVMP a analizat dacă ar fi necesară limitarea volumului injectat pentru a reduce orice incertitudini cu privire la efectul diferențelor de formulare asupra locurilor de injectare. Această măsură de siguranță a fost evaluată și discutată în detaliu de CVMP, care a hotărât că nu este necesară. Motivația este următoarea:

- Perioada de așteptare specifică determinată în studiul 1 pentru țesutul ficatului a fost cu 28 de zile mai mare decât cea pentru locurile de injectare, ceea ce permite trecerea unei perioade de timp suficient de lungi pentru ca orice reziduuri suplimentare de la locul de injectare să fie eliminate înainte de încheierea perioadei de așteptare de 107 zile.
- Cu toate că există o anumită incertitudine cu privire la modul în care diferențele dintre formulări ar putea afecta rata de depleție de la locurile de injectare, volumele injectate utilizate în studiul 1 au fost considerate un scenariu pesimist rezonabil având în vedere greutatea animalelor utilizate și regimul de dozare exprimat în mg/kg, nu în mg/animal, atunci când au fost comparate cu greutatea recomandată pentru animale în VICH GL 48².

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

CVMP a primit solicitarea să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor pentru medicamentele de uz veterinar care conțin closantel 50 mg/ml (ca substanță activă unică), prezentate sub formă de soluție injectabilă pentru administrare subcutanată la ovine, și să recomande perioade de așteptare pentru carnea și organele obținute de la ovinele tratate.

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

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea medicamentelor vizate la ovine nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele evaluate sunt considerate eficiente în tratamentul și prevenirea infestațiilor cu paraziții menționați.

Evaluarea riscurilor

Calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului, riscul de mediu și rezistența parazitară asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare.

A fost identificat un risc cu privire la durata perioadelor de așteptare autorizate pentru ovine (carne și organe), care pentru unele medicamente s-ar putea să fie insuficientă pentru scăderea reziduurilor de closantel sub limitele maxime autorizate în toate țesuturile comestibile până la sfârșitul perioadei de așteptare, reprezentând astfel un risc pentru consumatorii de carne și organe de la ovinele tratate cu medicamentele respective.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Pentru a se asigura siguranța consumatorilor de alimente și produse alimentare obținute de la animalele tratate cu medicamente care conțin closantel, Comisia Europeană a stabilit limite maxime de reziduuri pentru closantel în țesuturile comestibile ale ovinelor. Pentru a permite depleția reziduurilor derivate din closantel sub aceste limite maxime, trebuie lăsat să treacă suficient timp între tratament și sacrificare. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață implicați în procedură au prezentat două studii privind depleția reziduurilor, care nu au fost comparabile din punctul de vedere al fiabilității datelor, al modului de concepere și de raportare și, ulterior, al rezultatelor. Cu toate acestea, pe baza datelor evaluate în cursul acestei proceduri se poate recomanda o perioadă de așteptare de 107 zile pentru ovine (carne și organe) în cazul medicamentelor vizate care conțin closantel 50 mg/ml (ca substanță activă unică) prezentate sub formă de soluție injectabilă pentru administrare subcutanată la oi.

Comitetul a considerat că, din cauza metabolizării lente și limitate a closantelului, a gradului ridicat de legare la proteine și de retenție plasmatică, precum și a perioadei lungi de eliminare din țesuturi, diferențele observate între formulările medicamentelor, care pot duce la viteze diferite de absorbție de la locul de injectare, nu ar trebui să influențeze rata finală de eliminare din țesuturile comestibile, cu excepția celor de la locul de injectare în sine.

CVMP a analizat și o măsură suplimentară de reducere a riscurilor, constând în limitarea volumelor maxime injectate, dar în cele din urmă s-a decis că aceasta nu este necesară pentru a asigura siguranța consumatorului. Motivația este următoarea:

- Perioada de așteptare specifică determinată în studiul 1 pentru țesutul ficatului a fost cu 28 de zile mai mare decât cea pentru locurile de injectare, permițând trecerea unei perioade lungi de timp în care orice reziduuri suplimentare de la locul de injectare să fie eliminate înainte de încheierea perioadei de așteptare de 107 zile.
- Cu toate că există o anumită incertitudine cu privire la modul în care diferențele dintre formulări ar putea afecta rata de depleție de la locurile de injectare, volumele injectate utilizate în studiul 1 au fost considerate un scenariu pesimist rezonabil având în vedere greutatea animalelor utilizate și regimul de dozare exprimat în mg/kg, atunci când au fost comparate cu greutatea recomandată pentru animale în VICH GL 48.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

După evaluarea motivelor sesizării și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la ovine tratate trebuie modificate la 107 zile pentru a garanta siguranța consumatorului.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar vizate rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la medicament (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a **etichetării** și a prospectului

Întrucât

- din datele prezentate, s-a concluzionat că studiul privind depleția completă a reziduurilor prezentat pentru „Flukiver 5%” (studiul 1) poate fi considerat studiul pivot, întrucât a fost bine documentat și a respectat bine cerințele actuale. Studiul 2 a investigat doar locurile de injectare, iar datele din acest studiu nu pot fi comparate sau combinate cu datele din studiul 1 din cauza diferențelor în realizarea studiilor. În plus, datele furnizate de studiul 2 nu au fost considerate adecvate pentru a stabili perioade de așteptare, nici chiar pentru medicamentul utilizat în studiu, întrucât depleția reziduurilor a fost investigată doar la locul injectării;
- datele din studiul 1 demonstrează că țesutul determinant pentru perioada de așteptare este ficatul și că pentru determinarea perioadei de așteptare trebuie folosită „metoda alternativă” recomandată în nota orientativă a CVMP care prezintă o abordare privind armonizarea perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95), întrucât ipotezele statistice nu se confirmă în totalitate când se încearcă utilizarea analizei statistice preferate. Primul moment în care toate reziduurile se situează sub LMR autorizată este la 89 de zile, iar prin adăugarea unui interval de siguranță de 20 % pentru a ține cont de variabilitatea depleției între animalele utilizate se calculează o perioadă de așteptare de 107 zile;
- întrucât au fost prezentate date care demonstrează că impactul formulării asupra vitezei de absorbție de la locul de injectare are o importanță minoră comparativ cu rata de eliminare foarte lentă din celelalte țesuturi comestibile, perioada de așteptare de 107 zile calculată în studiul 1 poate fi extrapolată la toate medicamentele vizate;
- în ceea ce privește necesitatea recomandării unui volum maxim injectat în cazul unei eventuale diferențe în depleția reziduurilor la nivelul locului de injectare, CVMP nu consideră necesară limitarea utilizării acestor medicamente în modul respectiv;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la ovinele tratate trebuie modificate, pentru a se garanta siguranța consumatorului;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la medicament,

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor de uz veterinar care conțin closantel 50 mg/ml (ca substanță activă unică) prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrare subcutanată la ovine (vezi Anexa I) în vederea modificării rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectelor în conformitate cu modificările recomandate pentru informațiile referitoare la medicament stabilite în Anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare **și** prospect

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.11 Timp de **așteptare**

Ovine:

Carne și organe: 107 zile.

Nu este autorizat pentru utilizarea la oi care produc lapte pentru consum uman, inclusiv în perioada de repaus mamar. A nu se utiliza în anul dinaintea primei fătări la oile destinate producției de lapte pentru consum uman.

Etichetarea

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Ovine:

Carne și organe: 107 zile.

Nu este autorizat pentru utilizarea la oi care produc lapte pentru consum uman, inclusiv în perioada de repaus mamar. A nu se utiliza în anul dinaintea primei fătări la oile destinate producției de lapte pentru consum uman.

Prospectul

10. TIMP DE **AȘTEPTARE**

Ovine:

Carne și organe: 107 zile.

Nu este autorizat pentru utilizarea la oi care produc lapte pentru consum uman, inclusiv în perioada de repaus mamar. A nu se utiliza în anul dinaintea primei fătări la oile destinate producției de lapte pentru consum uman.