

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung, Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat (EU/EWR)	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Österreich	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Belgien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Tschechische Republik	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Dänemark	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin Pour-On	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Frankreich	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung

Mitgliedstaat (EU/EWR)	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Deutschland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Griechenland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Irland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Irland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Italien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung

Mitgliedstaat (EU/EWR)	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Italien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Polen	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Rumänien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Spanien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung

Mitgliedstaat (EU/EWR)	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Spanien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closivet Solución Pour- On	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Schweden	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Slowenien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Slowakei	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung

Mitgliedstaat (EU/EWR)	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel und Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Lösung zum Aufgießen	Rinder	Topische Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen (*siehe Anhang I*)

1. Einleitung

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS (CLOSAMECTIN POUR-ON LÖSUNG ZUM ÜBERGIESSEN FÜR RINDER) ist ein Tierarzneimittel, das in Frankreich seit dem 25. Mai 2011 infolge eines dezentralisierten Verfahrens (DCP) (UK/V/0369/001) mit dem Vereinigten Königreich (UK) als Referenzmitgliedstaat zugelassen ist. Das Arzneimittel ist wirksam bei der Anwendung zur Behandlung von Mischinfektionen mit Trematoden (Saugwürmern) und Nematoden wie Rundwürmern, Lungenwürmern und Augenwürmern bzw. Arthropoden wie Dassel­fliegen, Milben und Läusen bei Rindern.

Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen sollte topisch mit einer Dosierung von 500 mg Ivermectin pro kg Körpergewicht und 20 mg Closantel pro kg Körpergewicht (1 ml pro 10 kg Körpergewicht) angewendet werden. Das Tierarzneimittel sollte bei Rindern nicht wiederholt (innerhalb von 7 Wochen) angewendet werden.

Andere Tierarzneimittel mit derselben qualitativen und quantitativen Zusammensetzung, die vom selben Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Norbrook Laboratories Ltd, vertrieben werden, sind ebenfalls unter zwei anderen DCP und drei nationalen Verfahren wie folgt zugelassen:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (UK, Irland);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml und 200 mg/ml Pour-On (UK); Closamectin 5 mg/ml und 200 mg/ml Pour-On (Belgien, Dänemark, Deutschland, Griechenland, Italien, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien und Tschechische Republik);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irland);
- Closivet Solución Pour-On (Spanien); und
- Vermax Pour-On 5 mg/ml und 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italien).

Am 19. Juni 2015 benachrichtigte die ANMV die Mitgliedstaaten, die Europäische Kommission und die Europäische Arzneimittel-Agentur über das Rapid Alert System (Schnellwarnsystem) über die Absicht, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS (CLOSAMECTIN POUR-ON LÖSUNG ZUM ÜBERGIESSEN FÜR RINDER) in Frankreich infolge der Bewertung von Pharmakovigilanzdaten auszusetzen. Die ANMV erhielt zwischen dem 25. Mai 2011 und dem 31. Mai 2015 insgesamt 123 Berichte über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS (CLOSAMECTIN POUR-ON LÖSUNG ZUM ÜBERGIESSEN FÜR RINDER); 401 Tiere waren davon betroffen, und 121 starben. Die unerwünschten Ereignisse standen vorwiegend im Zusammenhang mit neurologischen Anzeichen (Ataxie, Festliegen, Parese/Paralyse und Erblindung) und/oder Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Anorexie usw.); einige dieser Ereignisse verliefen tödlich. Die ANMV war der Ansicht, dass die Art der berichteten klinischen Anzeichen mit jenen klinischen Anzeichen im Einklang stand, die mit einer durch eine Closantel-Überdosierung hervorgerufenen Toxizität assoziiert sind. Obwohl man zu dem Schluss kam, dass die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen innerhalb akzeptabler Grenzen lag (0,006 % im letzten jährlich herausgegebenen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (PSUR)), wurde das fortdauernde Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse sowie die Höhe der daraus resultierenden Verluste bei landwirtschaftlichen Betrieben in Frankreich als signifikant beurteilt; dies führte zur Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Frankreich am 6. Juli 2015. Das

Arzneimittel wurde darüber hinaus auf Ebene der Tierärztkliniken und auf Großhandelsebene zurückgerufen.

Die vorstehend genannten Produkte weisen dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung auf, weshalb man zu dem Schluss gelangte, dass die beschriebenen Probleme hinsichtlich der Gesundheit der Tiere auch für diese Produkte gelten.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) zog zur Untersuchung des potenziellen Zusammenhangs zwischen den beobachteten unerwünschten Ereignissen und Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Norbrook Laboratories Ltd. vorgelegten Daten heran. Dies beinhaltete eine Prüfung der Fachliteratur hinsichtlich der Pharmakologie und Toxikologie von Ivermectin und Closantel, kumulative Pharmakovigilanzdaten aus der Anwendung der Arzneimittel in der Europäischen Union (EU) seit 2009, einen Vergleich mit Produkten auf Ivermectin-Basis und mit vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertriebenen injizierbaren Ivermectin-/Closantel-Formulierungen, von ihm durchgeführte Untersuchungen zur Identifizierung der möglichen, an den gemeldeten unerwünschten Ereignissen beteiligten Faktoren und Vorschläge für Maßnahmen zur Risikominderung.

Zusätzlich zu den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Pharmakovigilanzdaten wurden, wo verfügbar, außerdem Ergebnisse von Diagnostetests (z. B. Bluttests und postmortale Untersuchungen usw.) zur Untersuchung der unerwünschten Ereignisse bereitgestellt. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die klinischen Anzeichen der berichteten unerwünschten Ereignisse mit jenen vergleichbar waren, die bei einer durch eine Closantel-Überdosierung verursachten Toxizität beobachtet werden, obwohl dies nicht endgültig bestätigt werden konnte, da nicht bei allen tödlich verlaufenden Ereignissen postmortale Untersuchungen angestellt wurden. Es wurde festgestellt, dass den Berichten zufolge das Arzneimittel im Allgemeinen in der empfohlenen Dosierung angewendet wurde. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Leckverhalten der Tiere möglicherweise zu der übermäßigen Exposition beiträgt, die wiederum zu der Closantel-Toxizität führt, die bei einigen Tieren beobachtet wurde, bei denen die korrekte Dosis angewendet worden war; dies wurde jedoch nicht endgültig bestätigt.

Der CVMP prüfte außerdem die Daten, die eingereicht wurden, um die Genehmigung für das Inverkehrbringen der Pour-on-Kombinationsprodukte zu erhalten, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf die Studien zur Untersuchung der Sicherheit bei der Zieltierart und die im Rahmen von Studien und in der veröffentlichten Literatur beobachteten Toxizitätsereignisse gelegt wurde. Vor der Markteinführung durchgeführte Studien legten tendenziell nahe, dass sowohl Formulierungen mit kombiniertem Ivermectin/Closantel als auch Formulierungen, die nur Closantel enthalten, bei Rindern bei einer Dosierung von bis zu dem 3-Fachen der empfohlenen Dosierung gut vertragen wurden, und zwar selbst bei wiederholter Anwendung. Darüber hinaus ließen Beobachtungen zu den Folgen des Leck- bzw. Fellpflegeverhaltens der Tiere vermuten, dass die oral angewendete Höchstdosis anscheinend keine Nebenwirkungen hervorruft. Die eingereichte Prüfung der Literatur legt nahe, dass zwischen den Tieren hinsichtlich des klinischen Ansprechens auf eine gleich hohe Überdosierung eine Variabilität vorlag. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass in der praktischen Anwendung Risikofaktoren existieren, die entweder zu einer übermäßigen Exposition einiger Tiere gegenüber Closantel oder zu einer verstärkten intrinsischen Empfindlichkeit dieser Tiere gegenüber den toxischen Wirkungen von Closantel führen.

Es wurde eine vergleichende Prüfung des bei der Anwendung bei Rindern vorliegenden Sicherheitsprofils anderer Produkte, die Ivermectin und/oder Closantel enthalten und vom Inhaber der

Genehmigung für das Inverkehrbringen vertrieben werden (einschließlich des injizierbaren Kombinationsprodukts), durchgeführt. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass das klinische Profil von injizierbaren und Pour-on-Kombinationsformulierungen vergleichbar ist, mit Ausnahme von Anzeichen von Erblindung/beeinträchtigter Sehkraft (welche nur bei Anwendung von Pour-on-Produkten gemeldet wurden) und Reaktionen an der Applikationsstelle sowie die Atemwege betreffenden Anzeichen (welche nur bei Anwendung von injizierbaren Produkten gemeldet wurden). Es wurde außerdem festgestellt, dass die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen bei dem injizierbaren Kombinationsprodukt im Vergleich zu den Pour-on-Produkten geringfügig höher war und dass im Durchschnitt in jedem Bericht eine größere Anzahl von Tieren betroffen war; allerdings war die gemeldete Inzidenz von tödlich verlaufenden Fällen niedriger. Obwohl die Pharmakovigilanz-Berichte eine mögliche Toxizität von Closantel als zugrunde liegende Ursache nahelegten, nahm man zur Kenntnis, dass neurologische Ereignisse (einschließlich eines Falles von Erblindung) sowie Diarrhö im Zusammenhang mit jenen Formulierungen gemeldet wurden, die nur Ivermectin enthielten. Daher wurde es als schwierig erachtet, festzustellen, ob die auf eine Toxizität hinweisenden beobachteten klinischen Anzeichen auf die Ivermectin- oder die Closantel-Bestandteile des Kombinationsprodukts Closamectin Pour-On zurückzuführen sind, oder sogar auf beide Komponenten.

Der CVMP berücksichtigte die zusätzlichen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zu Berichten über unerwünschte Ereignisse, um die potenziellen, mit den unerwünschten Ereignissen bei Tieren assoziierten Risikofaktoren zu untersuchen und mögliche Erklärungen für die im Vergleich zu anderen EU-Mitgliedstaaten höhere Inzidenz tödlich verlaufender unerwünschter Ereignisse in Frankreich zu finden. Die geprüften Daten führten die Faktoren Alter, Geschlecht, Rasse oder geographische Verteilung nicht als potenzielle Risikofaktoren für die beobachteten unerwünschten Ereignisse auf. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass das Leck-/Fellpflegeverhalten, das möglicherweise mit den in Frankreich überwiegend verwendeten Mastrinder-Viehzytsystemen in Zusammenhang steht, die vergleichsweise hohe Anzahl an dort gemeldeten Ereignissen teilweise erklären könnte. Es liegen jedoch keine Daten zur Stützung dieser Hypothese vor.

Im Jahr 2015 wurden weitere Untersuchungen an betroffenen Tieren eingeleitet, in deren Rahmen bei Proben von betroffenen und nicht betroffenen Tieren die Konzentrationen von Vitamin A und Vitamin E sowie die Selenspiegel im Blut überwacht wurden. Ein Mangel an diesen Stoffen sowie ein schlechter Ernährungszustand im Allgemeinen wurden als potenzielle Faktoren im Zusammenhang mit den nach der Behandlung beobachteten unerwünschten Ereignissen sowie als mögliche Erklärungen für die höhere Inzidenz der gemeldeten unerwünschten Ereignisse in Frankreich betrachtet. Man war jedoch der Ansicht, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um zu bestätigen oder zu widerlegen, dass der Ernährungszustand und ein Mangel an bestimmten Mikronährstoffen Risikofaktoren für die bei Tieren nach der Anwendung von Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen beobachteten unerwünschten Ereignisse sind. Im Rahmen dieser Nachuntersuchung sollten außerdem weiterhin andere potenzielle Risikofaktoren untersucht werden, die möglicherweise ebenfalls eine Rolle bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen spielen; dies schließt beispielsweise Aspekte der Viehhaltung mit ein.

Der Ausschuss prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Minderung des Risikos für unerwünschte Ereignisse nach der Anwendung des Produkts, welche die unten aufgeführten Änderungen an den Produktinformationen beinhalteten. Die Änderungen an den Produktinformationen wurden befürwortet, da man der Ansicht war, dass diese die Informationen zu unerwünschten Ereignissen verbessern, die Überwachung bei Viehbeständen, in denen unerwünschte Ereignisse auftreten, vor dem Hintergrund der bis dato vorliegenden Pharmakovigilanzdaten verstärken und Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung von Tieren mit schlechtem Ernährungszustand einführen.

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Abschnitt 4.5: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Bei der Behandlung von Tieren, die möglicherweise einen schlechten Ernährungszustand aufweisen, ist Vorsicht geboten, da dieser unter Umständen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Ereignisse erhöht.

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Abschnitt 4.6: Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen (bei weniger als 1 von 10 000 Tieren, einschließlich Einzelberichte) können nach Anwendung des Produkts neurologische Anzeichen wie Erblindung, Ataxie und Festliegen auftreten. Diese Fälle können außerdem mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Anzeichen einhergehen, wie z. B. Anorexie und Diarrhö; in Extremfällen können diese Anzeichen fortbestehen und zum Tod des Tieres führen.

Obwohl unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen sehr selten auftreten, wurde festgestellt, dass bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in einem Viehbestand mehrere Tiere betroffen sein können. Sollten daher neurologische Anzeichen bei einem Tier beobachtet werden, wird empfohlen, die Überwachung aller behandelten Tiere innerhalb des Viehbestandes zu verstärken.

Der CVMP prüfte außerdem einen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Risikomanagementplan, der die jährliche Berichterstattung im Rahmen eines PSUR für Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörige Bezeichnungen, weitere detaillierte Untersuchungen von Pharmakovigilanzberichten (einschließlich der Erhebung von Daten zu behandelten, jedoch nicht betroffenen Tieren im selben Viehbestand) und einen Vorschlag zur „Aufklärung, Schulung und Anleitung“ von Endanwendern vorsieht, um sicherzustellen, dass die Risiken des Produkts und die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung vollumfänglich verstanden werden. Die Maßnahmen, die der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Risikomanagementplan vorsieht, wurden befürwortet, mit den nachstehend aufgeführten Ergänzungen und Verbesserungen.

Der Vorschlag, jährliche PSUR einzureichen, die alle mit Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen im Zusammenhang stehenden Produkte abdecken, wurde befürwortet. Es wurde betont, dass Analysen und Inzidenzberechnungen anhand der Gesamtdaten durchgeführt werden sollten, dass aber gleichzeitig sicherzustellen ist, dass das jeweils betroffene Produkt zum Zwecke der Erstellung individueller Berichte zu unerwünschten Ereignissen genau identifiziert wird. Außerdem sind die Absatzvolumina für die jeweiligen Produkte für jeden Mitgliedstaat separat zu berichten. Die detaillierten Ergebnisse von Untersuchungen zu unerwünschten Ereignissen und deren Analyse sollten in jedem PSUR enthalten sein.

Es wurde empfohlen, dass für die in Zukunft auftretenden unerwünschten Ereignisse zusätzliche Daten erhoben werden, um die potenzielle Rolle der Produkte festzustellen, einschließlich einer potenziellen Toxizität von Closantel, und um ferner potenzielle Risikofaktoren im Zusammenhang mit nach der Behandlung gemeldeten unerwünschten Ereignissen zu untersuchen. Die postmortale Analyse tödlich verlaufender Fälle wurde als notwendig erachtet, um die potenzielle Rolle einer Toxizität von Closantel zu bestimmen und etwaige andere Krankheitsprozesse zu diagnostizieren. Darüber hinaus wurde empfohlen, Ergebnisse von Blutplasmaproben zusammen mit Informationen zum Zeitpunkt der Behandlung, des Einsetzens klinischer Symptome sowie der Probenahme vorzulegen, da die Verbindung zwischen der Closantelkonzentration im Plasma und der Toxizität noch ermittelt werden muss. Bei den betroffenen Tieren sollten zusätzliche diagnostische Analysen durchgeführt werden, einschließlich Blutproben (unter anderem Analysen der Biochemie und der Mikronährstoffe) und

Analyse der Fäzes, wobei ein angemessener Umgang mit allen Proben sicherzustellen ist, um eine etwaige Verzerrung von Analysen zu vermeiden. Außerdem wurde empfohlen, die Erhebung von Daten über ein repräsentatives Kollektiv nicht betroffener Tiere innerhalb desselben Viehbestandes sicherzustellen. Darüber hinaus sollten Daten zu dem betroffenen Viehbestand und dem Viehhaltungssystem im Allgemeinen, einschließlich des Gesundheitsstatus des Bestandes, erhoben werden. Die detaillierten Ergebnisse dieser Analysen sollten in regelmäßigen Abständen zusammen mit jeder PSUR-Einreichung sowie in Fällen von signifikanten Befunden bzw. auf Anfrage unverzüglich gemeldet werden.

Es wurde außerdem vorgeschlagen, Endanwendern „Aufklärung, Schulung und Anleitung“ bereitzustellen, um das Verständnis über die Risiken der Produkte und die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu verbessern. In Übereinstimmung mit den Anforderungen sollten alle die Pharmakovigilanz betreffenden Kommunikationswerkzeuge vor der Verbreitung bei den jeweils betroffenen national zuständigen Behörden zu Informationszwecken eingereicht werden.

Es wurde vorgeschlagen, dass Dritte, die an Pharmakovigilanzaktivitäten, die diese Produkte betreffen, beteiligt sind (z. B. Vertriebshändler), auf die vorgeschlagenen Risikomanagementmaßnahmen hingewiesen werden. Dies sollte vor deren Umsetzung sowie bei allen zukünftigen Änderungen an den als notwendig erachteten Maßnahmen erfolgen. Aktualisierungen des Risikomanagementplans, der die Maßnahmen zur Risikominderung und die Überwachungsmaßnahmen vorsieht, sollten nach Notwendigkeit sofort nach Aufkommen von Problemen vorgeschlagen werden; anderenfalls ist der Risikomanagementplan mindestens jährlich zu prüfen, und zwar zusammen mit der PSUR-Einreichung.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörige Bezeichnungen ist in mehreren EU-Mitgliedstaaten für das Inverkehrbringen zugelassen. Die Produkte sind wirksam bei der Anwendung zur Behandlung von Mischinfektionen mit Trematoden (Saugwürmern) und Nematoden wie Rundwürmern, Lungenwürmern und Augenwürmern bzw. Arthropoden wie Dassel­fliegen, Milben und Läusen bei Rindern.

Als indirekter Nutzen ist anzumerken, dass Produkte zum Übergießen oftmals gegenüber injizierbaren Produkten vorgezogen werden, da sie einfacher anzuwenden sind. Closantel stellt als Flukizid eine Alternative zu Triclabendazol dar; gegen Letzteres entwickeln sich zunehmend Resistenzen. Andere Behandlungsoptionen weisen eine eingeschränkte Wirkung gegen unreife Saugwürmer auf.

Die Hauptrisiken im Zusammenhang mit dem Produkt sind auf dessen Potenzial zurückzuführen, unerwünschte Ereignisse hervorzurufen, die mit neurologischen Anzeichen (Ataxie, Festliegen, Parese/Paralyse und Erblindung) und/oder gastrointestinalen Erkrankungen (Diarrhö, Anorexie usw.) bei behandelten Tieren einhergehen; einige dieser Ereignisse sind tödlich verlaufen. Die Art der unerwünschten Ereignisse stand mit jenen klinischen Anzeichen in Einklang, die mit einer durch eine Closantel-Überdosierung hervorgerufenen Toxizität assoziiert sind; allerdings wurde festgestellt, dass den Berichten zufolge die betroffenen Tiere der empfohlenen Dosierung entsprechend behandelt wurden.

Vom Jahr 2000 bis zum 30. Juni 2015 wurden in der EU insgesamt 371 Berichte über unerwünschte Ereignisse gemeldet; davon betrafen laut dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 65 % von bei Tieren aufgetretene Toxizitäten, und zwar hauptsächlich in Frankreich (120 Berichte) und im Vereinigten Königreich (91 Berichte). Die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen in der EU im Verhältnis zu den Absatzzahlen wurde als „sehr selten“ (0,003 %) eingestuft und man war der Ansicht, dass diese innerhalb akzeptabler Grenzen lag. Höhere Inzidenzraten wurden in Schweden (0,011 %) und Frankreich (0,007 %) berichtet. Es wurde festgestellt, dass diese Ereignisse oft mehr

als ein Tier innerhalb von betroffenen Viehbeständen betrafen. Die durchschnittliche Anzahl der betroffenen Tiere pro Bericht über unerwünschte Ereignisse in der EU betrug 3,9. Es blieb jedoch unklar, weshalb in Frankreich häufiger unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden als in anderen Mitgliedstaaten; diesbezüglich wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weitere Untersuchungen eingeleitet.

Es wurden Maßnahmen zur Minderung des Risikos für unerwünschte Ereignisse nach der Anwendung des Produkts vorgeschlagen. Diese beinhalteten Änderungen an den Produktinformationen (wie in Anhang III des Gutachtens beschrieben), um Informationen zu unerwünschten Ereignissen zu verbessern, die Überwachung bei Viehbeständen, in denen unerwünschte Ereignisse auftreten, zu verstärken und um Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung von Tieren mit schlechtem Ernährungszustand einzuführen. Darüber hinaus schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, einen Risikomanagementplan zu implementieren, der Folgendes umfasst: Einreichung von jährlichen, „kombinierten“ PSUR-Berichten über die Produkte, die im Zusammenhang mit Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen stehen (wie in Anhang I des Gutachtens ausführlich beschrieben); detaillierte Untersuchung von zukünftigen Pharmakovigilanzberichten, die die Erhebung von Daten zu behandelten, jedoch nicht betroffenen Tieren innerhalb desselben Viehbestandes einschließen sollte (einschließlich Vorgeschichte des landwirtschaftlichen Betriebs und Gesundheitszustand des Viehbestands, Bewertung der Gesundheit der Tiere und des Ernährungszustands (einschließlich Biochemie und Analyse der Mikronährstoffe)); Untersuchung einer potenziellen Toxizität von Closantel (über Blutplasmaanalysen und postmortale Untersuchungen); sowie „Aufklärung, Schulung und Anleitung“ für Endanwender, um sicherzustellen, dass die Risiken der Produkte und die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung vollumfänglich verstanden werden. Diese Maßnahmen wurden als angemessen erachtet, um die nach der Behandlung beobachteten Risiken zu mindern.

Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse noch nicht festgestellt wurde, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen als positiv eingestuft, vorbehaltlich der Änderungen an den Produktinformationen und der Implementierung von zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominderung und von Überwachungsmaßnahmen, um jährliche, „kombinierte“ PSURs einzureichen, die zukünftig berichteten unerwünschten Ereignisse weiter zu untersuchen und „Aufklärung, Schulung und Anleitung“ für Endanwender bereitzustellen und so das Verständnis für die Risiken der Produkte und die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu verbessern.

Begründung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS (CLOSAMECTIN POUR-ON LÖSUNG ZUM ÜBERGIESSEN FÜR RINDER) in Frankreich und die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Basierend auf den geprüften Pharmakovigilanz- und zusätzlichen Daten, einschließlich der Maßnahmen zur Risikominderung, war der CVMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Tierarzneimittel (siehe Anhang I) vorbehaltlich der Änderungen an den Produktinformationen insgesamt positiv ist.

– hat der CVMP Folgendes empfohlen: die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS (CLOSAMECTIN POUR-ON

LÖSUNG ZUM ÜBERGIESSEN FÜR RINDER) in Frankreich; Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Closamectin Pour-On Lösung zum Übergießen und zugehörigen Bezeichnungen (wie in Anhang I beschrieben), um die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und die Packungsbeilage gemäß den empfohlenen Änderungen an den Produktinformationen, wie in Anhang III beschrieben, zu ändern; und Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, wie in Anhang IV beschrieben.

Anhang III

**Änderungen in den jeweiligen Abschnitten der
Fachinformation und der Packungsbeilage**

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

Zu allen Produkten hinzufügen (falls nicht bereits vorhanden):

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

.....

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Tieren, die möglicherweise einen schlechten Ernährungszustand aufweisen, da dies die Anfälligkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen kann.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen (weniger als 1 Tier von 10.000 Tieren, und isolierte Berichte) können neurologische Symptome wie Erblindung, Ataxie und Festliegen nach Verabreichung des Produktes auftreten. Diese Fälle können auch mit gastrointestinalen Symptomen, wie z. B. Anorexie und Diarrhöe, einhergehen. In extremen Fällen können diese Zustände anhalten und zum Tod des Tieres führen.

Obwohl die Inzidenz von Nebenwirkungen sehr selten ist, wurde festgestellt, dass mehrere Tiere betroffen sein können, wenn eine der Nebenwirkungen in einer Herde auftritt. Wenn daher neurologische Symptome bei einem Tier beobachtet werden, empfiehlt es sich, die gesamte Herde aller behandelten Tiere verstärkt zu überwachen.

Packungsbeilage

Zu allen Produkten hinzufügen (falls nicht bereits vorhanden):

6 Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen (weniger als 1 Tier von 10.000 Tieren, und isolierte Berichte) können neurologische Symptome wie Erblindung, Ataxie und Festliegen nach Verabreichung des Produktes auftreten. Diese Fälle können auch mit gastrointestinalen Symptomen, wie z. B. Anorexie und Diarrhöe, einhergehen. In extremen Fällen können diese Zustände anhalten und zum Tod des Tieres führen.

Obwohl die Inzidenz von Nebenwirkungen sehr selten ist, wurde festgestellt, dass mehrere Tiere betroffen sein können, wenn eine der Nebenwirkungen in einer Herde auftritt. Wenn daher neurologische Symptome bei einem Tier beobachtet werden, empfiehlt es sich, die gesamte Herde aller behandelten Tiere verstärkt zu überwachen.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

.....

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Tieren, die möglicherweise einen schlechten Ernährungszustand aufweisen, da dies die Anfälligkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Anhang IV

Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden des Mitgliedstaats oder der Mitgliedstaaten bzw. des Referenzmitgliedstaats müssen sicherstellen, dass die folgenden Bedingungen von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

- Umsetzung eines Risikomanagementplans, der den folgenden Maßnahmen zur Risikominderung und Überwachung Rechnung trägt:
 - jährliche Einreichung eines PSUR (regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts), der alle betroffenen Tierarzneimittel abdeckt (siehe Anhang I);
 - intensiviert Datensammlung in Bezug auf Pharmakovigilanzberichte; und
 - Aufklärung, Schulung und Anleitung für Endanwender.

Es sollte ein einziger Risikomanagementplan vorgelegt werden, der alle im Geltungsbereich dieses Verfahrens enthaltenen Produkte abdeckt. Der Risikomanagementplan sollte den zuständigen nationalen Behörden innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission vorgelegt und so lange aufrecht erhalten werden, bis die zuständigen nationalen Behörden der Ansicht sind, dass das Risikoprofil des Produkts ausreichend charakterisiert wurde und dass alle angemessenen Maßnahmen zur Risikominderung und Überwachung umgesetzt wurden.