

## **Bilaga I**

**Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsväg, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

Medlemsstat (EU/EES)	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Österrike	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Belgien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Tjeckien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Danmark	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin Pour-On	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Frankrike	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Tyskland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk

Medlemsstat (EU/EES)	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Irland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Irland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Italien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Italien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
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 och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk

Medlemsstat (EU/EES)	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Rumänien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Spanien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Spanien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closivet Solución Pour- On	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Sverige	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Slovenien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk

Medlemsstat (EU/EES)	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Slovakien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Storbritannien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Storbritannien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk
Storbritannien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel och ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Utvärtes bruk

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé och bipacksedel**

# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Closamectin Pour-On lösning och associerade namn (se bilaga I)

## 1. Inledning

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS är ett veterinärmedicinskt läkemedel som har varit godkänt i Frankrike sedan den 25 maj 2011 efter ett decentraliserat förfarande (UK/V/0369/001) med Storbritannien som referensmedlemsstat. Läkemedlet har effekt vid användning till nötkreatur för behandling av blandade angrepp med trematod (sugmask) och nematod eller artropod på grund av rundmaskar, lungmaskar, ögonmaskar, nötstyng, kvalster och lus.

Closamectin Pour-On lösning bör administreras lokalt vid en dos på 500 mg ivermektin per kg kroppsvikt och 20 mg klosantel per kg kroppsvikt (1 ml per 10 kg kroppsvikt). Läkemedlet får inte appliceras igen (inom sju veckor) till nötkreatur.

Även andra veterinärmedicinska läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning tillhörande samma innehavare av godkännande för försäljning, Norbrook Laboratories Ltd, har godkänts i enlighet med två andra decentraliserade förfaranden och tre nationella förfaranden:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Storbritannien, Irland)
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml och 200 mg/ml Pour-On (Storbritannien); Closamectin 5 mg/ml och 200 mg/ml Pour-On (Belgien, Danmark, Grekland, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Sverige, Tjeckien, Tyskland och Österrike)
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irland)
- Closivet Solución Pour-On (Spanien)
- Vermax Pour-On 5 mg/ml och 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italien).

Den 19 juni 2015 skickade ANMV ut en snabbvarning till medlemsstaterna, Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten om sin avsikt att tillfälligt upphäva godkännandet för försäljning av CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS i Frankrike efter att ha utvärderat säkerhetsövervakningsdata. Sammanlagt mottog ANMV 123 rapporter om oönskade händelser med CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS mellan den 25 maj 2011 och 31 maj 2015 i vilka 401 djur hade påverkats och 121 dött. De oönskade händelserna gällde främst neurologiska tecken (ataxi, att djuret ligger ned, pares/paralys och blindhet) och/eller magtarmproblem (diarré, anorexi osv.) av vilka somliga var fatala. ANMV ansåg att de rapporterade kliniska tecknen var av en sort som var typisk för kliniska tecken förknippade med överdoseringstoxicitet av klosantel. Även om den totala incidensen av oönskade händelser ansågs ligga inom acceptabla gränser (0,006 procent i den senaste årliga periodiska säkerhetsrapporten (PSUR)) fann man att den fortsatta förekomsten av allvarliga oönskade händelser och svårighetsgraden av efterföljande förluster på gårdar i Frankrike var signifikant. Detta ledde till det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning i Frankrike den 6 juli 2015. Läkemedlet återkallades även på veterinärklinisk nivå och hos grossisterna.

Då de tidigare nämnda läkemedlen har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning, ansåg man att de beskrivna problemen för djurhälsan även gällde dessa läkemedel.

## 2. Diskussion om tillgängliga data

För att undersöka den potentiella relationen mellan de observerade oönskade händelserna och Closamectin Pour-On lösning och associerade namn, beaktade CVMP uppgifterna från innehavaren av godkännande för försäljning, Norbrook Laboratories Ltd. Dessa innefattade en granskning av den vetenskapliga litteraturen om farmakologin och toxikologin för ivermektin och klosantel, kumulativ erfarenhet av säkerhetsövervakning efter användning av läkemedlen i EU sedan 2009, en jämförelse med ivermektin-baserade läkemedel och med injicerbara formuleringar av ivermektin/klosantel som tillhör innehavaren av godkännande för försäljning, undersökningar utförda av innehavaren av godkännande för försäljning för att fastställa eventuella ingående faktorer i rapporterade oönskade händelser samt förslag om riskreducerande åtgärder och insatser.

Utöver säkerhetsövervakningsuppgifterna från innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahölls även, i förekommande fall, resultat av de diagnostiska undersökningarna (t.ex. blodprov och besiktning efter slakt osv.) för att granska de oönskade händelserna. CVMP fann att de kliniska tecknen i de rapporterade oönskade händelserna liknade de som setts vid överdoseringstoxicitet för klosantel, även om detta inte kunde bekräftas definitivt eftersom besiktning efter slakt inte utfördes för alla fatala händelser. Man noterade att läkemedlet i allmänhet rapporterades ha tillförts vid den rekommenderade dosen. Man antog att slickning kan bidra till den överexponering som leder till klosanteltoxicitet hos vissa av de observerade djuren där korrekt dos hade applicerats, även om detta inte definitivt bekräftats.

CVMP granskade även de data som lämnats in för att vinna godkännandet för försäljning av pour-on kombinationsläkemedlen, där särskilt fokus lades på säkerhetsstudierna av måldjuret och toxicitetshändelserna från studierna och i den publicerade litteraturen. Studier före marknadsföringen talade för att både kombinerade beredningar av ivermektin/klosantel och beredningar med enbart klosantel tolererades väl av nötkreatur vid doser upp till tre gånger den rekommenderade dosen, också vid upprepade tillförelser. Observationer av följderna av slickning/ansning (grooming) visade dessutom att den högsta dosen som tillfördes oralt inte gav upphov till någon biverkning. Att döma av den rapporterade litteraturgranskningen verkade det finnas variabilitet mellan djuren vad gäller kliniskt svar på samma nivå av överdosering. Detta kan tolkas som att det finns riskfaktorer på området som antingen leder till att vissa djur överexponeras för klosantel eller till att djuren får ökad inneboende känslighet för de toxiska effekterna av klosantel.

En jämförande granskning utfördes av säkerhetsprofilen för nötkreatur vid användning av andra läkemedel innehållande ivermektin och/eller klosantel som tillhör innehavaren av godkännande för försäljning (inräknat det injicerbara kombinationsläkemedlet). CVMP ansåg att den kliniska profilen av injicerbara och pour-on kombinerade beredningar var jämförbar, förutom vad gäller tecken på blindhet/nedsatt syn (rapporterades bara med pour-on läkemedel) och applikationsställe samt respiratoriska tecken (rapporterades bara med det injicerbara läkemedlet). Det noterades även att den totala incidensen av biverkningar var något högre för det injicerbara kombinationsläkemedlet jämfört med pour-on läkemedel, med ett i genomsnitt större antal djur i varje rapport, även om den rapporterade mortaliteten var lägre. Trots att säkerhetsövervakningsrapporter visade på en potentiell klosanteltoxicitet som bakomliggande orsak, konstaterades det att neurologiska händelser (inräknat ett fall av blindhet) och diarré rapporterades med de beredningar som enbart innehöll ivermektin. Man ansåg därför att det var svårt att fastställa huruvida de observerade kliniska tecken som tydde på toxicitet var en följd av komponenterna ivermektin och/eller klosantel i kombinationsläkemedlet Closamectin Pour-On.

CVMP beaktade de kompletterande uppgifterna till rapporten om oönskade händelser från innehavaren av godkännandet för försäljning i syfte att undersöka potentiella riskfaktorer förknippade med de oönskade händelserna hos djur och möjliga förklaringar till att Frankrike rapporterade en högre



incidens av fatala oönskade händelser än andra medlemsstater i EU. De granskade uppgifterna angav inte ålder, kön, ras eller geografisk fördelning som potentiella riskfaktorer för de oönskade händelser som setts. Det föreslogs dock att slickning/ansning, möjligen förknippat med de vanligast förekommande systemen för nötkreatursuppfödning i Frankrike, delvis kan förklara det jämförelsevis högre antalet rapporterade händelser där. Det finns dock ännu inga bevis som stödjer denna hypotes.

Ytterligare undersökningar inleddes på djur som påverkats under 2015, med övervakning av halterna av vitamin A, E och selen i blodprov från både påverkade och opåverkade djur. CVMP ansåg att dessa brister och en allmän låg näringsstatus var potentiella faktorer förknippade med de oönskade händelser som setts efter behandling, och övervägde möjliga förklaringar av den högre frekvensen av rapporterade oönskade händelser i Frankrike. Närmare undersökningar ansågs dock nödvändiga för att bekräfta eller tillbakavisa att näringsstatus och brist på specifika mikronäringsämnen är riskfaktorer för de oönskade händelser som setts hos djur efter användning av Closamectin Pour-On lösning och associerade namn. Denna uppföljning bör även fortsätta undersöka andra potentiella riskfaktorer som också kan bidra till de observerade oönskade händelserna, såsom aspekter förknippade med djurhållningen.

Kommittén övervägde de åtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning för att minimera risken för oönskade händelser efter läkemedlets användning, däribland ändringar av produktinformationen enligt nedanstående beskrivning. Ändringarna av produktinformationen godkändes eftersom dessa ansågs förbättra informationen om oönskade händelser, förstärka övervakningen i besättningar där oönskade händelser inträffar, utifrån hittillsvarande erfarenhet av säkerhetsövervakning, och eftersom de även inför försiktighetsåtgärder för behandling av djur med låg näringsstatus.

*Produktresumén – Avsnitt 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning: Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:*

*Försiktighet bör iakttas vid behandling av djur som kan ha låg näringsstatus eftersom detta kan leda till att fler oönskade händelser inträffar.*

*Produktresumén – Avsnitt 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)*

*I mycket sällsynta fall (färre än 1 djur av 10 000 djur, inräknat isolerade rapporter) kan neurologiska tecken såsom blindhet, ataxi och att djuret ligger ned inträffa efter tillförsel av läkemedlet. Dessa fall kan också vara förknippade med gastrointestinala tecken såsom anorexi, diarré och i extrema fall kan tecknen kvarstå och leda till att djuret dör.*

*Även om den totala incidensen av de oönskade händelserna är mycket sällsynt har det noterats att om en oönskad händelse sker i en besättning kan detta innebära att flera djur är drabbade. Om neurologiska tecken skulle ses hos ett djur rekommenderas därför insättning av förstärkt övervakning, på besättningsnivå, av alla behandlade djur.*

CVMP övervägde även en riskhanteringsplan från innehavaren av godkännande för försäljning med en utförlig beskrivning av den årliga PSUR-rapporteringen för Closamectin Pour-On lösning och associerade namn, kompletterande ingående undersökningar av säkerhetsövervakningsrapporter (däribland insamling av data om behandlade opåverkade djur inom samma besättning) samt ett förslag om "utbildning och vägledning" för slutanvändare för att göra dessa helt införstådda i riskerna med läkemedlen och försiktighetsåtgärderna vid användning. De beskrivna åtgärderna i riskhanteringsplanen från innehavaren av godkännande för försäljning godkändes, med ytterligare förfining enligt nedanstående beskrivning.

Förslaget om årliga inlämningar av PSUR-rapporter, som täcker alla läkemedel relaterade till Closamectin Pour-On lösning och associerade namn, godkändes. Det betonades att analys och

incidensberäkningar bör utföras på de samlade uppgifterna, men samtidigt ska en precis identifiering av den berörda produkten säkerställas för rapporter om enskilda oönskade händelser.

Försäljningsvolymerna bör även rapporteras separat för specifika produkter för varje medlemsstat. De utförliga resultaten av undersökningarna av oönskade händelser och deras analys ska ingå i varje PSUR-rapport.

Insamling av ytterligare data rekommenderades för de oönskade händelser som inträffar i framtiden för att bestämma produkternas potentiella roll, däribland potentiell klosanteltoxicitet, liksom för att undersöka potentiella riskfaktorer förknippade med de oönskade händelser som rapporteras efter behandling. Analys efter slakt av fatala fall ansågs nödvändig för att bestämma den potentiella rollen av klosanteltoxicitet, samt diagnos av andra sjukdomsprocesser. Eftersom kopplingen mellan klosantel i plasma och toxiciteten ännu inte är fastställd rekommenderades dessutom att resultaten av provtagning av blodplasma lämnas in, tillsammans med information om tid för behandling, debut av kliniska tecken och provtagning. Ytterligare diagnostiska analyser, däribland blodprov (inräknat biokemisk analys och analys av mikronäringsämnen) samt avföringsanalys, bör utföras på de påverkade djuren så att alla prov hanteras på rätt sätt och bias (snedvridning) i analyserna undviks. Det rekommenderades även att data samlas in på ett representativt urval av opåverkade djur inom samma besättning. Information bör även samlas in om den påverkade besättningen och djurhållningssystemet i stort, inräknat besättningens hälsostatus. De utförliga resultaten av dessa analyser bör regelbundet rapporteras vid varje inlämning av PSUR-rapporter och omedelbart vid fall av signifikanta fynd eller på begäran.

Man föreslog även att slutanvändare tillhandahålls "utbildning och vägledning" för att förbättra förståelsen av läkemedlets risker och försiktighetsåtgärderna vid användning. I enlighet med kraven ska alla kommunikationsverktyg för säkerhetsövervakning lämnas in till de berörda nationella behöriga myndigheterna, för information, före utskick.

Det föreslogs att tredjeparter inom säkerhetsövervakningsverksamhet relaterad till dessa läkemedel (t.ex. distributörer) informeras om de föreslagna riskhanteringsåtgärderna. Detta bör ske före implementeringen och ska avse alla framtida ändringar av de åtgärder som anses nödvändiga. Vid behov bör uppdateringar av riskhanteringsplanen som beskriver riskreducerande och övervakande åtgärder föreslås så snart ett problem uppstår, och i annat fall bör riskhanteringsplanen granskas åtminstone varje år, i samband med att PSUR-rapporten lämnas in.

### **3. Bedömning av nytta-riskförhållandet**

Closamectin Pour-On lösning och associerade namn är godkänt i flera av EU:s medlemsstater.

Läkemedlet har effekt vid användning till biffkor för behandling av blandade angrepp med trematod (sugmask) och nematod eller artropod på grund av rundmaskar, lungmaskar, ögonmaskar, nötstyng, kvalster och lus.

En indirekt fördel består i att pour-on läkemedel ofta föredras framför injicerbara läkemedel på grund av deras lätthanterbarhet. Klosantel är en alternativ flukicid till triklabendazol som har en begynnande resistensutveckling. Andra behandlingsalternativ har begränsad aktivitet mot omogen sugmask.

De främsta riskerna förknippade med läkemedlet gäller potentialen för oönskade händelser, däribland neurologiska tecken (ataxi, att djuret ligger ned, pares/paralys och blindhet) och/eller magtarmproblem (diarré, anorexi osv.) hos behandlade djur av vilka somliga har varit fatala. Typen av oönskade händelser tyder på kliniska tecken förknippade med överdoseringstoxicitet av klosantel, även om det noterades att de påverkade djuren i allmänhet rapporterades ha behandlats i enlighet med den rekommenderade dosen.

Mellan år 2000 och den 30 juni 2015 inkom totalt 371 rapporter om oönskade händelser i EU, varav 65 procent, enligt innehavaren av godkännande för försäljning, avsåg djurtoxicitet, främst i Frankrike (120 rapporter) och Storbritannien (91 rapporter). Den övergripande incidensen av oönskade händelser inom EU, i förhållande till försäljningsvolymen, klassificerades som "mycket sällsynta" (0,003 procent) och ansågs ligga inom acceptabla gränser. Högre incidenstal rapporterades i Sverige (0,011 procent) och Frankrike (0,007 procent). Det konstaterades att dessa händelser ofta innefattade fler än ett djur inom påverkade besättningar. Det genomsnittliga antalet påverkade djur per rapporterad oönskad händelse inom EU var 3,9. Det förblev dock oklart varför frekvensen av rapporterade oönskade händelser i Frankrike var högre än i andra medlemsstater och innehavaren av godkännande för försäljning inledde närmare undersökningar av detta.

Åtgärder har föreslagits för att minska risken för oönskade händelser efter läkemedlets användning. I dessa ingick ändringar av produktinformationen (såsom anges i bilaga III till meddelandet) för att förbättra informationen om oönskade händelser, förstärka övervakningen i besättningar där oönskade händelser inträffar och införa försiktighetsåtgärder för behandling av djur med låg näringsstatus. Dessutom föreslog innehavaren av godkännande för försäljning implementering av en riskhanteringsplan som täcker inlämning av årliga "kombinerade" PSUR-rapporter för läkemedlen som avser Closamectin Pour-On lösning och associerade namn (såsom anges i bilaga I i meddelandet), utförlig undersökning av framtida säkerhetsövervakningsrapporter med datainsamling från behandlade opåverkade djur inom samma besättning (inräknat gårdshistoria, besättningens hälsostatus samt bedömning av djurhälsa och näringsstatus, däribland biokemisk analys och analys av mikronäringsämnen). Vidare föreslogs undersökning av potentiell klosanteltotoxicitet (via provtagning av blodplasma och besiktning efter slakt), samt "utbildning och vägledning" för slutanvändare för att göra dessa helt införstådda med riskerna med läkemedlen och försiktighetsåtgärderna vid användning. Dessa åtgärder ansågs lämpliga för att minska de risker som setts efter behandling.

Även om den bakomliggande mekanismen för de oönskade händelserna ännu inte är fastställd, ansågs nytta-riskförhållandet för Closamectin Pour-On lösning och associerade namn vara gynnsamt förutsatt att ändringar införs i produktinformationen och att kompletterande riskreducerande och övervakande åtgärder utförs för att tillhandahålla årliga "kombinerade" PSUR-rapporter. Vidare bör närmare undersökning göras av oönskade händelser som rapporteras i framtiden och slutanvändare tillhandahållas "utbildning och vägledning" för att förbättra förståelsen av riskerna med läkemedlen och försiktighetsåtgärderna vid användning.

## **Skäl till återtagande av det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS i Frankrike och ändring av produktresumé och bipacksedel**

Skälen är som följer:

- Utifrån granskade säkerhetsövervakningsdata och ytterligare data, däribland åtgärder för riskminimering, fann CVMP att det totala nytta-riskförhållandet är positivt för de veterinärmedicinska läkemedlen (se bilaga I) förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har vidare rekommenderat återtagande av det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS i Frankrike, ändringar av godkännandena för försäljning av Closamectin Pour-On lösning och associerade namn i bilaga I för att ändra produktresumén och bipacksedeln i enlighet med rekommenderade ändringar i produktinformationen såsom beskrivs i bilaga III, samt villkor för godkännandena för försäljning såsom beskrivs i bilaga IV.

## **Bilaga III**

### **Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln**

## Produktresumé

Lägg till för alla produkter (om det inte redan är inkluderat):

### 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

.....

Försiktighet bör iakttas vid behandling av djur som kan ha lågt nutritionsstatus eftersom detta kan öka mottagligheten för biverkningar.

### 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

I mycket ovanliga fall (färre än 1 djur av 10 000 djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade), kan neurologiska tecken såsom blindhet, ataxi och djur som ligger ned uppkomma efter administrering av produkten. Dessa fall kan även vara associerade med gastrointestinala tecken såsom anorexi och diarré, och i extrema fall kan tecknen kvarstå och leda till att djuret dör.

Även om den totala incidensen av biverkningar är mycket ovanlig, har det noterats, att när det finns en biverkning i en flock, kan flera djur vara påverkade. Om neurologiska tecken skulle observeras hos ett enstaka djur, rekommenderas därför att övervakningen förstärks, på flocknivå, av alla behandlade djur.

## Bipacksedel:

Lägg till för alla produkter (om det inte redan är inkluderat):

### 6 Biverkningar

I mycket ovanliga fall (färre än 1 djur av 10 000 djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade), kan neurologiska tecken såsom blindhet, ataxi och djur som ligger ned uppkomma efter administrering av produkten. Dessa fall kan även vara associerade med gastrointestinala tecken såsom anorexi och diarré, och i extrema fall kan tecknen kvarstå och leda till att djuret dör.

Även om den totala incidensen av biverkningar är mycket ovanlig, har det noterats, att när det finns en biverkning i en flock, kan flera djur vara påverkade. Om neurologiska tecken skulle observeras hos ett enstaka djur, rekommenderas därför att övervakningen förstärks, på flocknivå, av alla behandlade djur.

## 12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

.....

Försiktighet bör iakttas vid behandling av djur som kan ha lågt nutritionsstatus eftersom detta kan öka mottagligheten för biverkningar.

## Bilaga IV

### Villkor för godkännandena för försäljning

Nationellt behöriga myndigheter i medlemsstaten (medlemsstaterna) eller referensmedlemsstaten, i förekommande fall, ska se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännande för försäljning:

- Införande av en riskhanteringsplan som tar upp följande riskreducerande och övervakande åtgärder:
  - Årliga inlämningar av PSUR-rapporter som täcker samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel (se bilaga I).
  - Intensifierad datainsamling gällande säkerhetsövervakningsrapporter.
  - Utbildning och vägledning för slutanvändare.

En enda riskhanteringsplan ska läggas fram som tar upp alla ingående läkemedel inom tillämpningsområdet för detta förfarande. Riskhanteringsplanen ska lämnas in till de nationella behöriga myndigheterna inom 3 månader efter kommissionens beslut och upprätthållas tills de berörda nationella behöriga myndigheterna anser att läkemedlets riskprofil är tillräckligt karakteriserad och att alla lämpliga riskreducerande och övervakande åtgärder har genomförts.