

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlets navne, lægemiddelformer, styrker, dyrearter, administrationsvej, og indehaver af markedsføringstilladelsen i medlemsstaterne

Medlemsstat (EU/EEA)	Indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til	Indgivelsesvej
Østrig	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Belgien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Tjekkiet	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Danmark	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin Pour-On	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Frankrig	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse

Medlemsstat (EU/EEA)	Indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til	Indgivelsesvej
Tyskland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Grækenland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Irland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Irland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Italien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse

Medlemsstat (EU/EEA)	Indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til	Indgivelsesvej
Italien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
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 og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Rumænien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Spanien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse

Medlemsstat (EU/EEA)	Indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til	Indgivelsesvej
Spanien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closivet Solución Pour- On	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Sverige	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Slovenien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Slovakiet	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Storbritan-nien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse

Medlemsstat (EU/EEA)	Indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til	Indgivelsesvej
Storbritannien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse
Storbritannien	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Nordirland	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel og Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on, opløsning	Kvæg	Topikal anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméet og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS er et veterinærlægemiddel, der har været godkendt i Frankrig siden 25. maj 2011 efter en decentral procedure (UK/V/0369/001) med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat. Lægemidlet er effektivt til anvendelse hos kvæg til behandling af blandede angreb af trematoder (ikter) og nematoder eller arthropoder forårsaget af rundorm, lungeorm, øjenorm, bremselarver, mider og lus.

Closamectin Pour-On Solution administreres topikalt i en dosis på 500 mg ivermectin/kg kropsvægt og 20 mg closantel/kg kropsvægt (1 ml/10 kg kropsvægt). Påføringen af lægemidlet bør ikke gentages (inden for 7 uger) til kvæg.

Følgende andre veterinærlægemidler er godkendt med samme kvalitative og kvantitative sammensætning og med samme markedsføringstilladelsesindehaver, Norbrook Laboratories Ltd., dels ved to andre decentrale procedurer, dels ved tre nationale procedurer:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Det Forenede Kongerige, Irland)
- UK/V/0368/001 – Closiver Pour-On, 5 mg/ml & 200 mg/ml (Det Forenede Kongerige), Closamectin Pour-On, 5 mg/ml & 200 mg/ml (Østrig, Belgien, Tjekkiet, Danmark, Tyskland, Grækenland, Italien, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien og Sverige)
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irland)
- Closivet Solución Pour-On (Spanien)
- Vermax Pour-On, 5mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italien).

Den 19. juni 2015 udsendte ANMV en hastemeddelelse til medlemsstaterne, Europa-Kommissionen og Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at det havde til hensigt at suspendere markedsføringstilladelsen for CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS i Frankrig efter vurdering af lægemiddelovervågningsdata. ANMV modtog i alt 123 indberetninger om bivirkninger med inddragelse af CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS mellem den 25. maj 2011 og den 31. maj 2015. Af de 401 omfattede dyr døde 121. Bivirkningerne bestod hovedsagelig i neurologiske symptomer (ataksi, tilbøjelighed til at blive liggende, parese/paralyse og blindhed) og/eller gastrointestinale lidelser (diarré, anoreksi osv.), hvoraf nogle havde fatalt udfald. De indberettede kliniske symptomer blev ved deres art af ANMV anset for at være kliniske tegn på overdoseringstoksicitet af closantel. Skønt den samlede forekomst af bivirkninger blev anset for at være inden for det acceptable (0,006 % i den seneste årlige periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR), blev den fortsatte forekomst af alvorlige bivirkninger med efterfølgende alvorlige tab på brug i Frankrig anset for at være betydningsfuld, hvilket førte til suspendering af markedsføringstilladelsen i Frankrig den 6. juli 2015. Lægemidlet blev desuden kaldt tilbage fra veterinærklinikker og grossister.

Ovennævnte lægemidler har samme kvalitative og kvantitative sammensætning, hvorfor de beskrevne dyrehelbredsproblemer ligeledes fandtes at kunne tilskrives disse lægemidler.

2. Diskussion af de foreliggende data

For at undersøge den potentielle sammenhæng mellem de iagttagne bivirkninger og Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne gennemgik CVMP data fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren, Norbrook Laboratories Ltd. Disse bestod i en gennemgang af

videnskabelig litteratur om farmakologien og toksikologien af ivermectin og closantel, kumulative erfaringer fra lægemiddelovervågning efter brug af produkterne i EU siden 2009, en sammenligning med ivermectin-baserede produkter og med markedsføringstilladelsesindehaverens injektionspræparater med ivermectin/closantel, undersøgelser udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen til identifikation af mulige medvirkende faktorer ved de indberettede bivirkninger, og forslag til risikoafhjælpende foranstaltninger og tiltag.

Foruden de af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte lægemiddelovervågningsdata blev der også fremlagt resultater af diagnostiske undersøgelser, når disse forelå (f.eks. blodprøver og obduktionsundersøgelser osv.) til at undersøge bivirkningerne. CVMP fandt, at de kliniske tegn ved de indberettede bivirkninger var af samme art som de, der iagttages ved toksisk overdosering med closantel, skønt dette ikke kunne bekræftes definitivt, da der ikke var foretaget obduktion ved alle dødelige udfald. Det bemærkedes, at produktet sædvanligvis blev angivet at være administreret i den anbefalede dosis. Der blev fremsat den hypotese, at slikning kan have bidraget til den overeksponering, som medfører toksisk virkning af closantel hos nogle af de iagttagne dyr, som var påført den korrekte dosis, men dette er ikke endeligt bekræftet.

CVMP gennemgik desuden de data, der blev indleveret ved ansøgningen om markedsføringstilladelse for pour-on kombinationsprodukterne, navnlig sikkerhedsundersøgelser hos måldyrearten og tilfælde af toksicitet i undersøgelserne og i den publicerede litteratur. Undersøgelserne inden markedsføring tydede på, at både kombinationsprodukter af ivermectin/closantel og produkter med closantel alene var veltolereret hos kvæg i doser op til 3 gange den anbefalede dosering, selv ved gentagen administration. Observation af konsekvenserne af slikning/soignering tydede desuden på, at den maksimale dosis administreret oralt ikke syntes at frembringe bivirkninger. Af den forelagte litteratur fremgik det, at der var variabilitet mellem dyrene hvad angår den kliniske respons ved samme grad af overdosering. Dette kan tyde på, at der er risikofaktorer i felten, som enten fører til overeksponering af nogle dyr for closantel eller øget iboende følsomhed af disse dyr for de toksiske virkninger af closantel.

Der blev udført en sammenlignende gennemgang af sikkerhedsprofilen hos kvæg af andre af markedsføringstilladelsesindehaverens produkter indeholdende ivermectin og/eller closantel (herunder det kombinerede injektionspræparat). CVMP fandt den kliniske profil af injektionspræparater og kombinerede pour-on-præparater sammenlignelig, bortset fra blindhed/synsnedsættelse (kun indberettet med pour-on-præparaterne) og symptomer fra påføringsstedet og respirations symptomer (kun indberettet med injektionspræparatet). Det blev desuden bemærket, at den samlede forekomst af bivirkninger var en smule højere for de kombinerede injektionspræparat end for pour-on-præparaterne, idet der gennemsnitligt var et større antal inddragne dyr i hver indberetning, skønt den indberettede mortalitet var lavere. Skønt lægemiddelovervågningsrapporterne tydede på potentiel toksicitet af closantel som underliggende årsag, bemærkedes det, at der med rene ivermectin-formuleringer var indberetninger om neurologiske hændelser (herunder et tilfælde af blindhed) og diarré. Det blev derfor anset for vanskeligt at fastslå, om de iagttagne kliniske symptomer på toksicitet skyldes ivermectin- og/eller closantel-komponenten i kombinationsproduktet Closamectin Pour-On.

CVMP gennemgik de supplerende data om bivirkningsindberetninger fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren for at undersøge potentielle risikofaktorer forbundet med bivirkninger hos dyrene og finde mulige forklaringer på den højere forekomst af indberettede fatale bivirkninger Frankrig end i andre EU medlemsstater. De gennemgæede data tydede ikke på, at alder, køn, race eller geografisk fordeling var potentielle risikofaktorer for de iagttagne bivirkninger. Det blev dog foreslået, at slikning/soignering, muligvis forbundet med det overvejende kødkvægbrug i Frankrig, delvis kunne forklare det relativt højere antal indberettede hændelser der. Der er imidlertid hidtil ingen evidens til at underbygge denne hypotese.

Der blev indledt supplerende undersøgelser af berørte dyr i 2015, herunder overvågning af vitamin A og E samt selen i blodprøver fra både berørte og ikke berørte dyr. Mangel på disse næringsstoffer og generelt dårlig ernæringstilstand blev anset for potentielle faktorer med sammenhæng med de iagttagne bivirkninger efter behandling og blev anset for muligvis at kunne forklare den større hyppighed af indberettede bivirkninger i Frankrig. Det blev dog fundet nødvendigt med yderligere undersøgelser til at be- eller afkræfte ernæringsstatus og mangel på specifikke mikronæringsstoffer som risikofaktorer for de bivirkninger, der er iagttaget hos dyrene efter anvendelse af Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne. Denne opfølgning bør desuden fortsætte med undersøgelser af andre potentielle risikofaktorer, som ligeledes kan spille en rolle ved de iagttagne bivirkninger, herunder f.eks. aspekter vedrørende avlspraksis.

Udvalget gennemgik markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til foranstaltninger til at afbøde bivirkningerne efter brug af produktet, herunder nedenstående ændringer af produktinformationen. Ændringerne af produktinformationen kunne støttes, da de ansås for at forbedre informationen om bivirkninger, styrke overvågningen i besætninger med bivirkninger på baggrund af de hidtidige erfaringer fra lægemiddelovervågning, og indføre forholdsregler til behandling af dyr med lav ernæringsstatus.

Produktresuméets punkt 4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen: Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Forsigtighed bør udvises ved behandling af dyr med mulig lav ernæringsstatus, da dette kan øge tilbøjeligheden til forekomst af bivirkninger.

Produktresuméets punkt 4.6 Bivirkninger (hyppighed og sværhed)

I meget sjældne tilfælde (mindre end 1 ud af 10 000 dyr, herunder enkeltstående indberetninger) kan der efter administration af produktet forekomme neurologiske tegn såsom blindhed, ataksi og tilbøjelighed til at blive liggende. Disse tilfælde kan desuden være forbundet med gastrointestinale symptomer såsom anoreksi og diarré og kan i ekstreme tilfælde persistere og medføre dyrets død.

Skønt bivirkningerne overordnet er meget sjældne, er det blevet bemærket, at når der forekommer en bivirkning i en besætning, kan flere dyr være omfattet. Hvis der iagttages neurologiske symptomer hos ét dyr, anbefales det derfor at styrke overvågningen af alle behandlede dyr i besætningen.

CVMP gennemgik desuden markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til en risikostyringsplan, som indebærer årlig PSUR-indberetning for Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne, yderligere detaljeret gennemgang af lægemiddelovervågningsrapporter (herunder indsamling af data om behandlede, upåvirkede dyr i samme besætning) og et forslag til "information, oplæring og vejledning") til slutbrugerne, der skal sikre, at de har fuldt indblik i risiciene ved produkterne og forholdsreglerne for anvendelse. Der var tilslutning til foranstaltningerne i markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til en risikostyringsplan, med tilføjelse af nedenstående forbedring.

Forslaget om årlig indsendelse af PSUR'er for alle produkter knyttet til Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne fik tilslutning. Det blev understreget, at analyse og incidensberegning skulle foretages på de samlede data, dog med præcis identifikation af det pågældende produkt i de enkelte bivirkningsindberetninger. Der skulle endvidere angives separate salgstal for specifikke produkter for hver medlemsstat. Detaljerede undersøgelsesresultater og analyse af bivirkningerne skulle indgå i hver PSUR.

Det blev anbefalet, at der i fremtiden indsamles supplerende data om bivirkninger for at fastlægge produkternes potentielle rolle, herunder potentiel toksicitet af closantel, samt at undersøge potentielle

risikofaktorer i forbindelse med de indberettede bivirkninger efter behandling. Post mortem-analyse af fatale tilfælde blev anset for nødvendigt for at bestemme den potentielle rolle af toksicitet af closantel og for at diagnosticere eventuelle andre sygdomsprocesser. Da sammenhængen mellem plasma-closantel og toksisk virkning ikke er fastlagt, blev det desuden anbefalet, at resultaterne af blodplasmaprøver angives sammen med tidspunkt for behandling, indsætten af kliniske symptomer og prøvetagning. Der bør foretages supplerende diagnostiske analyser, herunder blodprøver (med biokemiske analyser og analyse af mikronæringsstoffer) og fæcesanalyse for berørte dyr, idet det sikres, at alle prøver håndteres korrekt for at undgå at indføre skævhed i analyserne. Det blev ligeledes anbefalet at indsamle data fra en repræsentativ stikprøve af ikke berørte dyr i samme besætning. Der bør indsamles oplysninger om den berørte besætning og avlspraksis generelt, herunder besættningens helbredsstatus. Detaljerede resultater af disse analyser bør indsamles med regelmæssige intervaller ved hver indsendelse af en PSUR samt straks i tilfælde af betydningsfulde fund eller på anmodning.

Desuden blev det foreslået at give "information, oplæring og vejledning" til slutbrugerne, så de får bedre indsigt i risiciene ved produkterne og forholdsreglerne ved deres anvendelse. Alle kommunikationsværktøjer vedrørende lægemiddelovervågning skal forelægges de berørte nationale kompetente myndigheder til orientering før udsendelse i overensstemmelse med kravene.

Det blev foreslået at oplyse om de påtænkte risikohåndteringsforanstaltninger for disse produkter til tredjeparter, der er inddraget i lægemiddelovervågningsaktiviteter (f.eks. distributører). Dette bør finde sted, før de gennemføres og ved alle fremtidige ændringer af de foranstaltninger, der findes nødvendige. Når der opstår problemer, bør der foreslås de nødvendige ajourføringer af risikohåndteringsplanen med beskrivelse af foranstaltningerne til risikoafbødning og overvågning, og i øvrigt bør risikohåndteringsplanen revideres mindst en gang årligt ved indsendelse af PSUR'er.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne er godkendt i flere i EU medlemsstater. Produkterne er effektive hos kødkvæg til behandling af blandede angreb af trematoder (ikter) og nematoder eller arthropoder forårsaget af rundorm, lungeorm, øjenorm, bremselarver, mider og lus.

Som en indirekte fordel bemærkes det, at pour-on-præparater ofte foretrækkes for injektionspræparater pga. den lette administration. Closantel er som iktemiddel et alternativ til triclabendazol, da dette i stigende grad bevirker resistens. Andre behandlingsmuligheder har begrænset aktivitet mod umodne ikter.

De primære risici ved produktet hænger sammen med potentialet for bivirkninger med neurologiske symptomer (ataksi, tilbøjelighed til at blive liggende, parese/paralyse og blindhed) og/eller gastrointestinale lidelser (diarré, anoreksi osv.), hvoraf nogle har haft fatalt udfald. Bivirkningernes art tydede på de kliniske symptomer forbundet med overdoseringstoksicitet af closantel, skønt det bemærkedes, at de berørte dyr blev oplyst at være behandlet med den anbefalede dosis.

Fra 2000 indtil 13. juni 2015 blev der i alt indberettet 371 bivirkninger i EU, af hvilke 65 % ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørte toksisk virkning, hovedsagelig i Frankrig (120 indberetninger) og Det Forenede Kongerige (91 indberetninger). Den samlede bivirkningsforekomst i EU i forhold til salgsvolumen blev klassificeret som "meget sjælden" (0,003 %), hvilket blev anset for at ligge inden for grænserne for det acceptable. Den indberettede incidens var højere i Sverige (0,011 %) og Frankrig (0,007 %). Det blev bemærket, at disse hændelser ofte omfattede flere end ét dyr i de berørte besætninger. Det gennemsnitlige antal berørte dyr pr. bivirkningsindberetning i EU var 3,9. Det var imidlertid fortsat uklart, hvorfor frekvensen af indberettede bivirkninger i Frankrig var højere end i de andre medlemsstater, og indehaveren af markedsføringstilladelse påbegyndte yderligere undersøgelser heraf.

Der er foreslået foranstaltninger til afbødning af risikoen for bivirkninger efter brug af produktet. Disse består i ændringer af produktinformationen (som beskrevet i bilag III til udtalelsen) for at give bedre oplysninger om bivirkninger, styrket overvågning i besætninger, hvor der forekommer bivirkninger, og indførelse af forholdsregler for behandling af dyr med lav ernæringsstatus. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog derudover at gennemføre en risikostyringsplan, som indebar årlige "kombinerede" PSUR-indberetninger for produkter indeholdende Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne (som beskrevet i bilag I til udtalelsen), detaljeret undersøgelse af fremtidige indberetninger om lægemiddelovervågning med indsamling af data om behandlede, ikke-afficerede dyr i samme besætning) (herunder kvægbrugets historie og besætningens helbredsstatus), vurdering af dyrenes helbreds- og ernæringstilstand, herunder biokemiske analyser og analyse af mikronæringsstoffer, samt "information, oplæring og vejledning") af slutbrugerne for at sikre, at de har fuldt kendskab til risiciene ved produkterne og forholdsreglerne vedrørende anvendelsen. Disse foranstaltninger blev anset for hensigtsmæssige til at afbøde de iagttagne risici efter behandling.

Skønt den underliggende mekanisme for bivirkningerne endnu ikke er fastlagt, blev benefit/risk-forholdet for Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne anset for gunstigt under forudsætning af indførelse af ændringer af produktinformationen og gennemførelse af supplerende foranstaltninger til risikoovervågning og risikoafbødning bestående i årlige "kombinerede" PSUR'er, yderligere undersøgelser af fremtidigt indberettede bivirkninger, og "information, oplæring vejledning" til slutbrugerne for at give bedre indsigt i risiciene ved produkterne og forholdsreglerne ved deres anvendelse.

Begrundelse for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen for CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS i Frankrig og ændring af produktresuméet og indlægssedlen

ud fra følgende betragtning:

- CVMP ud fra de gennemgåede lægemiddelovervågningsdata og supplerende data, herunder risikominimeringsforanstaltninger, anså det overordnede benefit/risk-forhold for positivt for veterinærlægemidlerne (se bilag I) under forudsætning af, at der indføres ændringer i produktinformationen,

anbefalede CVMP ophævelse af suspenderingen for markedsføringstilladelsen for CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS i Frankrig, ændring af markedsføringstilladelse for Closamectin Pour-On Solution og relaterede navne som anført i bilag I med henblik på ændring af produktresuméet og indlægssedlen i henhold til de anbefalede ændringer i produktinformationen, som fremgår af bilag III, og med de betingelser for markedsføringstilladelse, som fremgår af bilag IV.

Bilag III

**Ændringer til relevante afsnit i produktresuméet og
indlægssedlen**

Produktresumé

Følgende skal tilføjes alle produkter (hvis de ikke allerede findes):

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

.....

Man skal være omhyggelig ved behandling af dyr med lav ernæringsmæssig status, da det kan øge modtageligheden over for bivirkninger.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde (hos færre end 1 ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter) kan neurologiske symptomer som f.eks. blindhed, ataksi og tendens til at ligge ned forekomme efter administration af lægemidlet. Disse tilfælde kan også være forbundet med gastrointestinale symptomer som f.eks. appetitløshed, diarré, og i ekstreme tilfælde kan symptomerne persistere og kan resultere i dyrets død.

Selv om den generelle forekomst af bivirkninger er meget sjælden, er det blevet bemærket, at når der opstår en bivirkning i en besætning, kan flere dyr være påvirket. Skulle neurologiske symptomer derfor observeres i ét dyr, tilrådes det at øge kontrollen, på besætningsniveau, med alle behandlede dyr.

Indlægsseddel:

Følgende skal tilføjes alle produkter (hvis de ikke allerede findes):

6 Bivirkninger

I meget sjældne tilfælde (hos færre end 1 ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter) kan neurologiske symptomer som f.eks. blindhed, ataksi og tendens til at ligge ned forekomme efter administration af lægemidlet. Disse tilfælde kan også være forbundet med gastrointestinale symptomer som f.eks. appetitløshed, diarré, og i ekstreme tilfælde kan symptomerne persistere og kan resultere i dyrets død.

Selv om den generelle forekomst af bivirkninger er meget sjælden, er det blevet bemærket, at når der opstår en bivirkning i en besætning, kan flere dyr være påvirket. Skulle neurologiske symptomer derfor observeres i ét dyr, tilrådes det at øge kontrollen, på besætningsniveau, med alle behandlede dyr.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

.....

Man skal være omhyggelig ved behandling af dyr med lav ernæringsmæssig status, da det kan øge modtageligheden over for bivirkninger.

Bilag IV

Betingelser for markedsføringstilladelse

De nationale kompetente myndigheder i medlemsstaten (-staterne) eller i givet fald i referencemedlemsstaten sikrer, at indehaverne af markedsføringstilladelse opfylder følgende vilkår:

- gennemførelse af en risikostyringsplan med følgende foranstaltninger til risikoafbødning og overvågning:
 - årlig indsendelse af PSUR'er for alle de berørte veterinærlægemidler (se bilag I)
 - intensiveret dataindsamling vedrørende lægemiddelovervågningsrapporter
 - information, oplæring og vejledning for slutbrugerne.

Der skal forelægges en enkelt risikohåndteringsplan for alle produkter omfattet af denne procedure. Risikohåndteringsplanen forelægges for de nationale kompetente myndigheder senest 3 måneder efter Kommissionens beslutning og skal forblive i kraft, indtil de berørte nationale kompetente myndigheder finder, at produktets risikoprofil er tilstrækkeligt karakteriseret, og at alle hensigtsmæssige foranstaltninger til risikoafbødning og overvågning er gennemført.