

## **Anexo I**

**Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies alvo, via de administração, titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado Membro (UE/EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécie a que se destina</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Bélgica	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
República Checa	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Dinamarca	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin Pour-On	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
França	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico

<b>Estado Membro (UE/EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécie a que se destina</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Grécia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επιχυσης για Βοοειδή	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Itália	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico

<b>Estado Membro (UE/EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécie a que se destina</b>	<b>Via de administração</b>
Itália	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Polónia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Roménia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Espanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico

<b>Estado Membro (UE/EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécie a que se destina</b>	<b>Via de administração</b>
Espanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closivet Solución Pour- On	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Suécia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Eslovénia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Eslováquia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico

<b>Estado Membro (UE/EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécie a que se destina</b>	<b>Via de administração</b>
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda do Norte	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectina	5 mg/ml 200mg/ml	Solução para unção contínua	Bovinos	Uso tópico

## **Anexo II**

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

# Resumo da avaliação científica do Closamectin Pour-On Solução e nomes associados (*ver Anexo I*)

## 1. Introdução

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS é um medicamento veterinário autorizado em França desde 25 de maio de 2011 na sequência de um procedimento descentralizado de autorização (PDC) (UK/V/0369/001) com o Reino Unido (RU) como Estado-Membro de referência. O medicamento é eficaz para uso em bovinos para o tratamento de infeções mistas de tremátodes (fasciola) e nemátodes ou infestações de artrópodes devido a ascarídeos, vermes pulmonares, vermes oculares, muscídeos, ácaros e piolhos.

Closamectin Pour-On Solução deve ser administrado por aplicação tópica numa dose de 500 mg de ivermectina por kg de peso corporal e 20 mg de closantel por kg de peso corporal (1 ml por 10 kg de peso corporal). O medicamento não deve ser reaplicado (no prazo de 7 semanas) em bovinos.

Outros medicamentos veterinários com a mesma composição qualitativa e quantitativa que pertencem ao mesmo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), Norbrook Laboratories Ltd, também estão autorizados sob dois outros PDC e três procedimentos nacionais, da seguinte forma:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Reino Unido, Irlanda);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Reino Unido); Closamectin 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Áustria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Alemanha, Grécia, Itália, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia, Espanha e Suécia);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlanda);
- Closivet Solución Pour-On (Espanha); e
- Vermax Pour-On 5mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Itália).

Em 19 de junho de 2015, a ANMV fez circular um alerta rápido a notificar os Estados-Membros, a Comissão Europeia e a Agência Europeia de Medicamentos da intenção de suspender a Autorização de Introdução no Mercado do CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS em França, na sequência da avaliação dos dados de farmacovigilância. Entre 25 de maio de 2011 e 31 de maio de 2015, a ANMV recebeu um total de 123 notificações de acontecimentos adversos associados ao CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS nas quais 401 animais foram afetados e 121 morreram. Os acontecimentos adversos estavam relacionados principalmente com sinais neurológicos (ataxia, prostração, paresia/paralisia, e cegueira) e/ou doenças gastrointestinais (diarreia, anorexia, etc), alguns dos quais foram fatais. A natureza dos sinais clínicos notificados foi considerada pela ANMV como indicadora de sinais clínicos associados a toxicidade por sobredosagem de closantel. Embora a incidência global de acontecimentos adversos tenha sido considerada dentro de limites aceitáveis (0,006% no último relatório periódico de segurança anual (RPS) a ocorrência contínua de acontecimentos adversos graves e a gravidade das perdas subsequentes em explorações em França foram consideradas significativas, o que levou à suspensão da Autorização de Introdução no Mercado em França, em 6 de julho de 2015. O medicamento também foi recolhido em clínicas veterinárias e nos grossistas.

Os medicamentos supramencionados têm a mesma composição qualitativa e quantitativa e, por conseguinte, foi considerado que os problemas de saúde animal descritos eram também aplicáveis a estes medicamentos.



## 2. Discussão dos dados disponíveis

Para investigar a potencial relação entre os acontecimentos adversos observados e o Closamectin Pour-On Solução e nomes associados, o CVMP considerou os dados fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, Norbrook Laboratories Ltd. Isto incluiu uma revisão da literatura científica sobre a farmacologia e toxicologia da ivermectina e do closantel, a experiência cumulativa da farmacovigilância resultante da utilização dos medicamentos na União Europeia (UE) desde 2009, uma comparação com produtos à base de ivermectina e com formulações injetáveis de ivermectina/closantel realizada pelo titular da AIM, investigações efetuadas pelo titular da AIM para identificar possíveis fatores envolvidos nos acontecimentos adversos notificados, e propostas de medidas e ações para mitigação de riscos.

Além dos dados de farmacovigilância fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, quando disponíveis, também foram fornecidos os resultados dos exames de diagnóstico (por exemplo, análises sanguíneas e autópsias, etc.) para investigar os acontecimentos adversos. O CVMP concluiu que os sinais clínicos nos acontecimentos adversos notificados eram semelhantes aos observados na toxicidade por sobredosagem de closantel, embora não tenha sido possível confirmar definitivamente este facto, pois não foram realizadas autópsias em todos os óbitos. Constatou-se que, em geral, foi notificado que o medicamento foi administrado na dose recomendada. Colocou-se a hipótese de que o comportamento de lambe pudesse contribuir para a sobre-exposição, conduzindo à toxicidade por closantel em alguns dos animais observados nos quais tinha sido aplicada a dose correta, embora isto ainda não tenha sido confirmado definitivamente.

O CMVP também reviu os dados submetidos para obtenção da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos pour-on em associação, focando-se em particular nos estudos de segurança do animal-alvo e nos acontecimentos de toxicidade dos estudos e existentes na literatura publicada. Os estudos pré-comercialização tenderam a sugerir que tanto as formulações de ivermectina/closantel em associação como de closantel isoladamente foram bem toleradas em bovinos em doses até 3 vezes a posologia recomendada, mesmo em casos de administração repetida. Além disso, observações efetuadas às consequências do comportamento de lambe/coçar sugeriram que a dose máxima administrada por via oral não pareceu produzir quaisquer acontecimentos adversos. A partir da revisão da literatura notificada, pareceu existir variabilidade entre os animais em termos da sua resposta clínica a um mesmo nível de sobredosagem. Isto pode sugerir que existem fatores de risco no terreno, conduzindo a sobre-exposição de alguns animais ao closantel ou a sensibilidade intrínseca aumentada desses animais aos efeitos tóxicos do closantel.

Foi efetuada pelo titular da AIM uma análise comparativa do perfil de segurança em bovinos de outros medicamentos contendo ivermectina e/ou closantel (incluindo o medicamento de associação injetável). O CVMP concluiu que o perfil clínico das formulações de associação injetáveis e pour-on era comparável, exceto em relação aos sinais de cegueira/deficiência visual (notificados apenas com os medicamentos pour-on) e aos sinais no local da aplicação e respiratórios (notificados apenas com o medicamento injetável). Constatou-se também que a incidência geral de reações adversas foi ligeiramente superior com o medicamento de associação injetável, em comparação com os medicamentos pour-on. Registou-se assim, em média, um maior número de animais envolvidos em cada notificação, embora a incidência de mortalidade notificada tenha sido menor. Embora os relatórios de farmacovigilância indicassem uma potencial toxicidade do closantel como causa subjacente, constatou-se que as notificações de acontecimentos neurológicos (incluindo um caso de cegueira) e de diarreia ocorreram com as formulações de ivermectina isolada. Por conseguinte, considerou-se difícil determinar se os sinais clínicos observados indicativos de toxicidade poderiam dever-se à ivermectina e/ou aos componentes do closantel do medicamento de associação Closamectin Pour-On.

O CVMP teve em conta os dados adicionais relativos às notificações de acontecimentos adversos fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para investigar potenciais fatores de risco associados aos acontecimentos adversos em animais e possíveis explicações para a maior incidência de acontecimentos adversos fatais notificados em França, em comparação com outros Estados-membros da UE. Os dados analisados não indicaram a idade, o sexo, a raça ou a distribuição geográfica como potenciais fatores de risco para os acontecimentos adversos observados. Contudo, foi sugerido que lambe/coçar, possivelmente associado aos sistemas de reprodução predominantemente de bovinos de carne em França, poderia explicar, em parte, o maior número comparativo de acontecimentos notificados em França. Contudo, até à data, não existem evidências que suportem esta hipótese.

Foram iniciadas investigações adicionais em animais afetados em 2015, que envolveram a monitorização dos níveis sanguíneos de vitamina A, E e de selénio em amostras de animais afetados e não afetados. Estas carências e o mau estado nutricional em geral foram considerados potenciais fatores associados aos acontecimentos adversos observados após o tratamento e possíveis explicações para a maior frequência de acontecimentos adversos notificados em França. Contudo, foram consideradas necessárias investigações adicionais para confirmar ou refutar o estado nutricional e as carências em micronutrientes específicos como fatores de risco para os acontecimentos adversos observados nos animais após a utilização de Closamectin Pour-on Solução e nomes associados. Este seguimento deve prosseguir, para investigar outros potenciais fatores de risco que podem também influenciar os acontecimentos adversos observados, incluindo, por exemplo, aspetos relacionados com a criação animal.

O Comité teve em conta as medidas propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para mitigar o risco de acontecimentos adversos após a utilização do medicamento, que incluíam as alterações na Informação do Medicamento detalhadas abaixo. As alterações na Informação do Medicamento foram suportadas, uma vez que se considerou que melhoram a informação sobre acontecimentos adversos, reforçam a vigilância em explorações onde ocorrem acontecimentos adversos, considerando a experiência de farmacovigilância até à data, e introduzem precauções para o tratamento de animais com fraco estado nutricional.

*Secção 4.5 do RCM - Precauções especiais de utilização: Precauções especiais para utilização em animais:*

*Devem ser adotadas precauções ao tratar animais que podem apresentar um fraco estado nutricional, uma vez que tal pode aumentar a suscetibilidade de ocorrência de acontecimentos adversos.*

*Secção 4.6 do RCM - Reações adversas (frequência e gravidade):*

*Em casos muito raros (menos de 1 animal em 10 000 animais, incluindo notificações isoladas), podem ocorrer sinais neurológicos como cegueira, ataxia e prostração após a administração do medicamento. Estes casos podem também estar associados a sinais gastrointestinais como anorexia, diarreia e, em casos extremos, os sinais podem persistir e podem resultar na morte do animal.*

*Embora a incidência global de acontecimentos adversos seja muito rara, tem-se constatado que, quando ocorre um acontecimento adverso numa exploração, podem ser afetados vários animais. Por conseguinte, se forem observados sinais neurológicos num animal, recomenda-se reforçar a vigilância, ao nível da exploração, de todos os animais tratados.*

O CVMP também considerou um plano de gestão dos riscos proposto pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado detalhando o RPS anual do Closamectin Pour-On Solução e nomes associados, estudos adicionais detalhados dos relatórios de farmacovigilância (incluindo a recolha de dados sobre

animais tratados não afetados na mesma exploração) e uma proposta de «educação, formação e diretrizes» para os utilizadores finais de modo a garantir que os riscos dos medicamentos e as precauções de utilização são totalmente compreendidos. As medidas detalhadas no plano de gestão dos riscos proposto pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado foram suportadas, com o aperfeiçoamento adicional descrito abaixo.

A proposta para a submissão do RPS anual, abrangendo todos os medicamentos relacionados com o Closamectin Pour-On Solução e nomes associados, foi suportada. Foi realçado que devem ser efetuados a análise e o cálculo de incidência ao nível dos dados globais, garantindo no entanto a identificação exata do medicamento em questão para notificações individuais de acontecimentos adversos. Também devem ser notificados os volumes de vendas em separado para medicamentos específicos para cada Estado-Membro. Os resultados detalhados das investigações de acontecimentos adversos e a sua análise devem ser incluídos em cada RPS.

Recomendou-se que fossem recolhidos dados adicionais relativamente a acontecimentos adversos futuros, de modo a determinar o potencial papel dos medicamentos, incluindo a potencial toxicidade do closantel, e ainda que fossem investigados potenciais fatores de risco associados aos acontecimentos adversos notificados após o tratamento. A autópsia de casos fatais foi considerada necessária para determinar o papel potencial da toxicidade do closantel, bem como para diagnosticar quaisquer outros processos da doença. Além disso, uma vez que ainda é necessários estabelecer a relação entre o closantel plasmático e a toxicidade, recomendou-se também a disponibilização de resultados da amostragem de plasma sanguíneo, juntamente com informações sobre o tempo de tratamento, o início do aparecimento de sinais clínicos e a amostragem. Devem ser efetuadas análises de diagnóstico adicionais, incluindo análises ao sangue (incluindo bioquímica e análise de micronutrientes) e análise fecal, nos animais afetados, garantindo que todas as amostras são tratadas de forma adequada para evitar qualquer enviesamento nas análises. Recomendou-se também garantir a recolha de dados numa amostra representativa de animais tratados não afetados dentro da mesma exploração. Devem também ser recolhidas informações sobre a exploração afetada e o sistema de criação em geral, incluindo o estado de saúde dos animais da exploração. Os resultados detalhados destas análises devem ser notificados a intervalos regulares em cada submissão do RPS, e imediatamente em caso de qualquer resultado significativo ou mediante pedido.

Também foi proposto disponibilizar «educação, formação e diretrizes» aos utilizadores finais para melhorar a compreensão relacionada com os riscos dos medicamentos e as precauções de utilização. Em conformidade com os requisitos, todas as ferramentas de comunicação relacionadas com a farmacovigilância devem ser submetidas para as respetivas ANC, para informação, antes da divulgação.

Foi proposto que terceiros envolvidos em atividades de farmacovigilância relacionadas com estes medicamentos (por exemplo, distribuidores) sejam informados das medidas de gestão dos riscos propostas. Isto deve ser efetuado antes da sua implementação e em todas as alterações futuras às medidas consideradas necessárias. Devem ser propostas atualizações ao plano de gestão dos riscos detalhando as medidas de mitigação dos riscos e de vigilância, conforme necessário, assim que surgirem quaisquer problemas; caso contrário, o plano de gestão dos riscos deve ser revisto, pelo menos, anualmente, em conjunto com a submissão do RPS.

### **3. Avaliação risco-benefício**

O Closamectin Pour-On Solução e nomes associados está autorizado em vários Estados-Membros da UE. Os medicamentos são eficazes para uso em bovinos de carne para o tratamento de infeções mistas de tremátodes (fascíola) e nemátodes ou infestações de artrópodes devido a ascarídeos, vermes pulmonares, vermes oculares, muscídeos, ácaros e piolhos.

Como benefício indireto, constatou-se que os medicamentos pour-on são frequentemente preferidos em relação aos medicamentos injetáveis, devido à facilidade de administração. O closantel é um fasciolicida alternativo ao triclabendazol, para o qual está a aparecer resistência. Outras opções terapêuticas têm atividade limitada contra a fasciola imatura.

Os principais riscos associados aos medicamentos estão relacionados com o potencial de acontecimentos adversos, incluindo sinais neurológicos (ataxia, prostração, paresia/paralisia e cegueira) e/ou doenças gastrointestinais (diarreia, anorexia, etc.) em animais tratados, alguns dos quais foram fatais. A natureza dos acontecimentos adversos foi considerada indicativa dos sinais clínicos associados à toxicidade por sobredosagem de closantel; contudo, constatou-se que, em geral, os animais afetados foram notificados como tendo sido tratados de acordo com a dose recomendada.

De 2000 até 30 de junho de 2015, registou-se um total de 371 notificações de acontecimentos adversos na UE, 65% das quais, de acordo com o titular da AIM, relacionadas com toxicidade animal, principalmente em França (120 notificações) e no Reino Unido (91 notificações). A incidência global de acontecimentos adversos na UE, em relação ao volume de vendas, foi classificada como «muito rara» (0,003%) e considerada dentro dos limites aceitáveis. Foram notificados valores de incidência mais elevados na Suécia (0,011%) e em França (0,007%). Constatou-se que estes acontecimentos envolveram frequentemente mais de um animal em explorações afetadas. O número médio de animais afetados por notificação de acontecimento adverso na UE foi de 3,9. Contudo, permaneceu pouco claro por que motivo a frequência de acontecimentos adversos notificados em França foi superior à de outros Estados-Membros, tendo sido iniciadas investigações adicionais sobre este aspeto pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Foram propostas medidas para mitigar o risco de acontecimentos adversos após a utilização do medicamento. Estas incluíram alterações na Informação do Medicamento (conforme detalhado no Anexo III do parecer) para melhorar a informação sobre acontecimentos adversos, reforçar a vigilância em explorações onde ocorrem acontecimentos adversos, e introduzir precauções para o tratamento de animais com fraco estado nutricional. Além disso, o titular da AIM propôs implementar um plano de gestão dos riscos que inclui a submissão de RPS «combinados» para os medicamentos relacionados com o Closamectin Pour-On Solução e nomes associados (conforme detalhado no Anexo I do parecer); a investigação detalhada dos relatórios de farmacovigilância futuros, que deve incluir a recolha de dados de animais tratados não afetados dentro da mesma exploração (incluindo histórico e estado de saúde da exploração, avaliação da saúde e do estado nutricional dos animais envolvendo a análise bioquímica e de micronutrientes); investigação de potencial toxicidade do closantel (através da amostragem de plasma sanguíneo e autópsias); e «educação, formação e diretrizes» para os utilizadores finais, para garantir que os riscos dos medicamentos e as precauções de utilização são totalmente compreendidos. Estas medidas foram consideradas adequadas para mitigar os riscos observados após o tratamento.

Embora o mecanismo subjacente aos acontecimentos adversos ainda não tenha sido determinado, o perfil benefício-risco do Closamectin Pour-On Solução e nomes associados foi considerado favorável na condição de serem introduzidas alterações na Informação do Medicamento e de serem implementadas medidas adicionais de mitigação dos riscos e de vigilância, de serem fornecidos RPS «combinados» anuais, de serem investigados adicionalmente os acontecimentos adversos futuros e de ser disponibilizada «educação, formação e diretrizes» para os utilizadores finais para melhorar a compreensão relacionada com os riscos dos medicamentos e as precauções de utilização.

## **Fundamentos para levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado do CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS em França e alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo**

Considerando que:

- Com base na farmacovigilância e na revisão de dados adicionais, incluindo medidas de minimização dos riscos, o CVMP concluiu que o perfil benefício-risco global é positivo relativamente aos medicamentos veterinários (ver Anexo I), na condição de serem introduzidas alterações na Informação do Medicamento,

o CVMP recomendou o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado do CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS em França; alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado do Closamectin Pour-On Solução e nomes associados conforme referido no Anexo I para alterar o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo em consonância com as alterações recomendadas na Informação do Medicamento, conforme estabelecido no Anexo III; e condições das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme estabelecido no Anexo IV.

## **Anexo III**

**Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folhetos informativo**

## Resumo das Características do Medicamento

Adicionar a todos os medicamentos (se ainda não estiver presente):

### 4.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para utilização em animais

.....

Deve tomar-se cuidado ao tratar animais que possam apresentar um baixo estado nutricional, uma vez que tal pode aumentar a suscetibilidade à ocorrência de acontecimentos adversos.

### 4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Em casos muito raros (menos de 1 em 10.000 animais, incluindo comunicações isoladas), após a administração do medicamento podem ocorrer sinais neurológicos como cegueira, ataxia e posição recumbente. Estes casos também podem estar associados a sinais gastrointestinais como anorexia, diarreia, podendo, em casos extremos, os sinais persistir e resultar em morte do animal.

Apesar de a incidência geral dos acontecimentos adversos ser muito rara, notou-se que, no caso de ocorrência de um acontecimento adverso numa manada, podem ser afectados vários animais. Por isso, caso sejam observados sinais neurológicos num animal, recomenda-se reforçar a vigilância, ao nível da manada, de todos os animais tratados.

## Folheto informativo:

Adicionar a todos os medicamentos (se ainda não estiver presente):

### 6 Reacções adversas

Em casos muito raros (menos de 1 em 10.000 animais, incluindo comunicações isoladas), após a administração do medicamento podem ocorrer sinais neurológicos como cegueira, ataxia e posição recumbente. Estes casos também podem estar associados a sinais gastrointestinais como anorexia, diarreia, podendo, em casos extremos, os sinais persistir e resultar em morte do animal.

Apesar de a incidência geral dos acontecimentos adversos ser muito rara, notou-se que, no caso de ocorrência de um acontecimento adverso numa manada, podem ser afectados vários animais. Por isso, caso sejam observados sinais neurológicos num animal, recomenda-se reforçar a vigilância, ao nível da manada, de todos os animais tratados.

## 12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

#### Precauções especiais para utilização em animais

.....

Deve tomar-se cuidado ao tratar animais que possam apresentar um baixo estado nutricional, uma vez que tal pode aumentar a suscetibilidade à ocorrência de acontecimentos adversos.

## **Anexo IV**

### **Condições das Autorizações de Introdução no Mercado**

As autoridades nacionais competentes do(s) Estado(s)-Membro(s) ou o Estado-Membro de referência, conforme aplicável, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo titular da AIM:

- implementação de um plano de gestão dos riscos que envolva as seguintes medidas de vigilância e de mitigação dos riscos:
  - submissão de RPS anuais abrangendo todos os medicamentos veterinários em questão (ver Anexo I);
  - recolha intensificada de dados relativos aos relatórios de farmacovigilância; e
  - educação, formação e diretrizes para os utilizadores finais.

Deve ser apresentado um único plano de gestão dos riscos abrangendo todos os medicamentos incluídos no âmbito deste procedimento. O plano de gestão dos riscos deve ser submetido às autoridades nacionais competentes no espaço de 3 meses após a Decisão da Comissão e mantido até que as autoridades competentes nacionais interessadas considerem que o perfil de risco do medicamento foi suficientemente caracterizado e que foram implementadas todas as medidas de mitigação dos riscos e de vigilância adequadas.