

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, dosis de los medicamentos veterinarios, especies animales, vía de administración, titulares de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del medicamento	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Austria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Bélgica	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
República Checa	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Dinamarca	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin Pour-On	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Francia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del medicamento	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Alemania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Grecia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Italia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del medicamento	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Italia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Polonia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Rumania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
España	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del medicamento	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
España	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closivet Solución Pour- On	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Suecia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Eslovenia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Eslovaquia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del medicamento	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Norte	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Ivermectina y Closantel	5 mg/ml 200mg/ml	Solución para unción dorsal continua	Bovino	Unción dorsal continua

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas (*ver anexo I*)

1. Introducción

CLOSAMECTIN SOLUCIÓN POUR-ON PARA BOVINO es un medicamento veterinario autorizado en Francia el 25 de mayo de 2011 tras un procedimiento descentralizado (PD) (UK/V/0369/001) con el Reino Unido (RU) como Estado miembro de referencia. El medicamento es eficaz para el tratamiento de las infestaciones mixtas de trematodos (*Fasciola* spp.) y nematodos o de artrópodos, debidas a vermes redondos gastrointestinales, vermes pulmonares, vermes oculares, barros, ácaros y piojos del ganado bovino.

Closamectin solución pour-on se administra por unción dorsal continua en dosis de 500 mg de ivermectina por kg de peso vivo y 20 mg de closantel por kg de peso vivo (1 ml por cada 10 kg de peso vivo). No debe repetirse la aplicación del medicamento (en un intervalo de 7 semanas) al ganado bovino.

Existen otros medicamentos veterinarios propiedad del mismo titular de la autorización de comercialización (TAC), Norbrook Laboratories Ltd, con la misma composición cualitativa y cuantitativa, que han sido autorizados conforme a dos PD y a tres procedimientos nacionales:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (UK, Irlanda);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml y 200 mg/ml Pour-On (UK); Closamectin 5 mg/ml y 200 mg/ml Pour-On (Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Alemania, Grecia, Italia, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia, España y Suecia);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlanda);
- Closivet Solución Pour-On (España), y
- Vermax Pour-On 5 mg/ml y 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italia).

El 19 de junio de 2015, la ANMV activó una alerta rápida en la que notificaba a los Estados miembros, la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicamentos su intención de suspender la autorización de comercialización de CLOSAMECTIN SOLUCIÓN POUR-ON PARA BOVINO en Francia, tras evaluar los datos de farmacovigilancia. Entre el 25 de mayo de 2011 y el 31 de mayo de 2015, la ANMV recibió un total de 123 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con CLOSAMECTIN SOLUCIÓN POUR-ON PARA BOVINO, en los cuales se vieron afectados 401 animales y murieron 121. Estas reacciones adversas se relacionaban fundamentalmente con efectos neurológicos (ataxia, posición yacente, paresia/parálisis y ceguera) y/o trastornos gastrointestinales (diarrea, anorexia, etc.), algunas de las cuales produjeron la muerte del animal. La ANMV consideró que la naturaleza de los signos clínicos notificados indicaba toxicidad por sobredosis de closantel. Aunque la incidencia global de reacciones adversas se consideró dentro de los límites aceptables (0,006 % en el último informe periódico de seguridad anual [IPS]) la manifestación continua de reacciones adversas graves y las consiguientes pérdidas en las granjas de Francia se consideraron significativas, lo que llevó a suspender la autorización de comercialización en Francia el 6 de julio de 2015. El medicamento se retiró también de las clínicas veterinarias y de los mayoristas.

Dado que los medicamentos arriba mencionados tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa, se consideró que los problemas de salud animal descritos eran aplicables también a dichos medicamentos.

2. Discusión sobre los datos disponibles

Para evaluar la posible relación entre las reacciones adversas observadas y Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas, el CVMP tuvo en cuenta los datos proporcionados por el TAC, Norbrook Laboratories Ltd. Dichos datos consistieron en una revisión de las publicaciones científicas relativas a la farmacología y toxicología de la ivermectina y closantel, la experiencia de farmacovigilancia acumulada tras el uso del medicamento en la Unión Europea (UE) desde 2009, una comparación con los medicamentos a base de ivermectina y con las formulaciones inyectables de ivermectina/closantel propiedad del TAC, estudios realizados por el TAC para identificar posibles factores implicados en las reacciones adversas notificadas y propuestas de acciones y medidas de mitigación del riesgo.

Además de los datos de farmacovigilancia facilitados por el TAC, cuando estaban disponibles, también se facilitaron resultados de pruebas diagnósticas (p. ej., análisis de sangre, necropsias, etc.) para investigar las reacciones adversas. El CVMP consideró que los signos clínicos en el caso de las reacciones adversas notificadas eran similares a las observadas en caso de toxicidad por sobredosis de closantel, aunque esto no pudo confirmarse definitivamente ya que no se realizaron necropsias en todos los casos de muerte. Se observó que, en general, se había notificado que los medicamentos se administraron a la dosis recomendada. Se postuló que, en algunos de los animales observados, el comportamiento de lamido podría contribuir a una sobreexposición a closantel hasta niveles tóxicos, a pesar de haberse aplicado la dosis correcta, aunque tal extremo no se ha confirmado.

El CVMP revisó también los datos presentados para la solicitud de la autorización de comercialización de los medicamentos pour-on combinados, centrándose en especial en los estudios de seguridad para las especies de destino y los casos de toxicidad derivados de los estudios descritos en las publicaciones científicas. Los estudios previos a la comercialización parecen indicar que tanto la combinación ivermectina/closantel como las formulaciones a base de closantel fueron bien toleradas en el ganado bovino a dosis de hasta 3 veces la posología recomendada, incluso en caso de administraciones repetidas. Además, las consecuencias observadas sobre el comportamiento de lamido/acicalamiento indican que la dosis máxima administrada por vía oral no parece producir ningún efecto adverso. De los informes sobre las publicaciones científicas parece deducirse que existe una cierta variabilidad en la respuesta clínica de los animales al mismo nivel de sobredosis. Esto podría indicar la presencia de factores de riesgo en la práctica que podrían o bien facilitar la sobreexposición de ciertos animales al closantel o bien aumentar la sensibilidad intrínseca de dichos animales a los efectos tóxicos del closantel.

Se realizó una revisión comparativa del perfil de seguridad para el ganado bovino de otros medicamentos a base de ivermectina y/o closantel propiedad del TAC (incluyendo el medicamento combinado inyectable). El CVMP consideró que el perfil clínico de las formulaciones combinadas inyectables y pour-on era comparable, excepto para los efectos de ceguera/alteraciones visuales (notificados solo con los medicamentos pour-on) y los efectos respiratorios y en el lugar de aplicación (notificados solo con los medicamentos inyectables). También se observó que la incidencia de reacciones adversas era ligeramente superior para el medicamento combinado inyectable, comparado con los medicamentos pour-on, con un número mayor de animales afectados en cada informe, por término medio, aunque la incidencia de mortalidad notificada era baja. Aunque los informes de farmacovigilancia indicaban una posible toxicidad del closantel como la causa subyacente, se observó que se habían producido notificaciones de efectos neurológicos (incluyendo un caso de ceguera) y diarrea con formulaciones que solo contenían ivermectina. Por tanto, se consideró difícil determinar si los signos clínicos indicativos de toxicidad observados estarían causados por la ivermectina y/o el closantel en el medicamento combinado Closamectin pour-on.

El CVMP tuvo en cuenta los datos complementarios relacionados con las notificaciones de reacciones adversas facilitados por el TAC para investigar los factores de riesgo asociados con reacciones adversas en animales y las posibles explicaciones para la mayor incidencia de muertes en Francia en comparación con otros Estados miembros de la UE. Los datos revisados no señalaban la edad, el sexo, la raza o la distribución geográfica como posibles factores de riesgo para las reacciones adversas observadas. Se indicó, sin embargo, que el comportamiento de lamido/acicalamiento, posiblemente relacionado con las razas de bovino de carne predominantes en Francia, podría explicar, al menos en parte, el número comparativamente mayor de casos notificados en este país. No obstante, hasta la fecha no existen pruebas que respalden esta hipótesis.

Se iniciaron otros estudios con los animales afectados en 2015, en los que se analizaron los niveles sanguíneos de vitaminas A y E y selenio en muestras de animales afectados y no afectados. Deficiencias en estos micronutrientes y un mal estado nutricional general fueron considerados factores potenciales de riesgo para las reacciones adversas observadas tras el tratamiento y posibles explicaciones para la mayor frecuencia de reacciones adversas notificadas en Francia. Sin embargo, se consideró que era necesario realizar otros estudios para confirmar o refutar que el estado nutricional y las deficiencias en micronutrientes específicos fueran factores de riesgo para los efectos adversos observados en animales tras el uso de Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas. Este seguimiento debería también evaluar otros posibles factores de riesgo que podrían influir en las reacciones adversas observadas, como por ejemplo aspectos relacionados con la cría de los animales.

El Comité tuvo en cuenta las medidas propuestas por el TAC para mitigar el riesgo de reacciones adversas tras el uso del medicamento, que incluyen los cambios en la información del medicamento que se detallan a continuación. Se respaldaron las modificaciones en la información del medicamento, ya que se consideró que mejoran la información sobre las reacciones adversas, refuerzan la vigilancia en los rebaños en los que se producen las reacciones adversas, teniendo en cuenta la experiencia en farmacovigilancia hasta la fecha, e indican las precauciones para el tratamiento de animales con un estado nutricional deficitario.

RCP. Sección 4.5 Precauciones especiales de uso: Precauciones especiales para su uso en animales:

Se debe tener cuidado al tratar animales con un estado nutricional deficitario, ya que esto podría aumentar la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas.

RCP. Sección 4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad):

En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados) pueden producirse efectos neurológicos como ceguera, ataxia y posición yacente tras el uso del medicamento. Estos casos también pueden asociarse a efectos gastrointestinales como anorexia y diarrea y, en casos extremos, dichos signos pueden persistir y ocasionar la muerte del animal.

Aunque la incidencia global de reacciones adversas es en muy raras ocasiones, se ha observado que, cuando se produce una reacción adversa en el rebaño, puede haber varios animales afectados. Por tanto, si se observan efectos neurológicos en un animal, se recomienda intensificar la vigilancia en todos los animales tratados en el rebaño.

El CVMP también tuvo en cuenta un plan de gestión de riesgos propuesto por el TAC y concretado en la presentación de IPS anuales para Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas, una evaluación más detallada de los informes de farmacovigilancia (incluyendo la recopilación de datos sobre los animales tratados no afectados del mismo rebaño) y una propuesta sobre «formación, capacitación y directrices» para los usuarios finales, a fin de garantizar la total comprensión de los riesgos del medicamento y las precauciones de uso. Se respaldaron las medidas señaladas en el plan de gestión de riesgos propuesto por el TAC, con las aclaraciones adicionales descritas a continuación.

Se respaldó la propuesta de presentación de IPS anuales para todos los medicamentos relacionados con Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas. Se insistió en que debían realizarse análisis y cálculos de incidencia con los datos globales, pero garantizado también la identificación exacta de los medicamentos implicados en las notificaciones para cada reacción adversa concreta. También deben notificarse los volúmenes de ventas de forma separada para cada medicamento específico en cada Estado miembro. En cada IPS deben incluirse los resultados detallados de los estudios de reacciones adversas y su análisis.

Se recomendó recopilar datos adicionales para las reacciones adversas que se produzcan en el futuro, a fin de determinar el posible implicación de los medicamentos, incluyendo la posible toxicidad del closantel, y estudiar también los posibles factores de riesgo relacionados con las reacciones adversas notificadas tras el tratamiento. Se consideró necesaria la necropsia en los casos mortales, a fin de determinar la posible influencia de la toxicidad del closantel, así como diagnosticar cualquier otro proceso patológico. Además, como todavía no se ha determinado la relación entre el closantel plasmático y la toxicidad, se recomendó aportar los resultados de los análisis de las muestras de sangre, junto con información en el momento del tratamiento, la aparición de los signos clínicos y la toma de muestras. Deben realizarse otros análisis de diagnóstico, como análisis de muestras de sangre (incluyendo bioquímica y micronutrientes) y de heces, en los animales afectados, garantizando que todas las muestras se manipulen de forma adecuada para evitar introducir cualquier sesgo en los análisis. También se recomendó asegurar la recopilación de datos de una muestra representativa de animales tratados y no afectados dentro del mismo rebaño. Igualmente, debe recopilarse información sobre el rebaño afectado y el sistema de cría en general, incluyendo el estado sanitario del rebaño. Los resultados detallados de estos análisis deben notificarse a intervalos regulares con cada IPS, y de forma inmediata en caso de cualquier resultado significativo o cuando se soliciten.

También se propuso facilitar «formación, capacitación y directrices» para los usuarios finales, a fin de mejorar la comprensión de los riesgos del medicamento y las precauciones de uso. Como requerimiento y a nivel informativo, deben comunicarse a las ANC implicadas todas las medidas de comunicación relacionadas con la farmacovigilancia antes de su difusión.

Se propuso informar a terceras partes implicadas en las actividades de farmacovigilancia relacionadas con estos medicamentos (p. ej., los distribuidores) de las medidas de gestión de riesgos propuestas. Esto debe hacerse antes de su puesta en práctica y para cualquier cambio de las medidas que se considere necesario en el futuro. Deben proponerse según sea necesario actualizaciones del plan de gestión de riesgos detallando las medidas de vigilancia y mitigación del riesgo, tan pronto como surja cualquier problema; además, el plan de gestión de riesgos debe revisarse anualmente, como mínimo, junto con la presentación del IPS.

3. Evaluación del balance beneficio-riesgo

Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas están autorizadas en varios Estados miembros de la UE. Los medicamentos son eficaces para el tratamiento de las infestaciones mixtas de trematodos (*Fasciola* spp.) y nematodos o de artrópodos, debidas a vermes redondos gastrointestinales, vermes pulmonares, vermes oculares, barros, ácaros y piojos del ganado bovino.

Como beneficio indirecto, se observó que los medicamentos pour-on suelen preferirse a los medicamentos inyectables debido a su facilidad de administración. El closantel es una alternativa trematodocida al triclabendazol, dado el incremento de resistencias a esta sustancia. La actividad de otras opciones de tratamiento es limitada frente a las formas inmaduras de los trematodos.

Los principales riesgos del medicamento son la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas relacionadas con efectos neurológicos (ataxia, posición yacente, paresia/parálisis y ceguera) y/o

trastornos gastrointestinales (diarrea, anorexia, etc.) en los animales tratados, algunas de las cuales pueden ser mortales. La naturaleza de las reacciones adversas indica signos clínicos relacionados con toxicidad por sobredosis de closantel, aunque se observó que, en general, los animales afectados habían recibido el tratamiento a las dosis recomendadas.

Entre el año 2000 y el 30 de junio de 2015, se notificaron un total de 371 reacciones adversas en la UE, el 65 % de ellas, según el TAC, relacionadas con efectos tóxicos para el animal, principalmente en Francia (120 informes) y en el Reino Unido (91 informes). La incidencia global de reacciones adversas en la UE, en relación con el volumen de ventas, se clasificó como «en muy raras ocasiones» (0,003 %) y se consideró que estaba dentro de los límites aceptables. Se notificó un mayor número de incidencias en Suecia (0,011 %) y en Francia (0,007 %). Se observó que estas reacciones a menudo se producían en más de un animal dentro del rebaño afectado. El número medio de animales afectados por cada reacción adversa notificada en la UE fue de 3,9. Sin embargo, no está claro por qué la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en Francia fue mayor que en otros Estados miembros, por lo que el TAC ha iniciado más estudios a este respecto.

Se han propuesto medidas para mitigar el riesgo de las reacciones adversas tras el uso del medicamento. Dichas medidas son cambios en la información del medicamento (como se detalla en el anexo III del dictamen) para mejorar la información sobre las reacciones adversas, refuerzo de la vigilancia en los rebaños en los que se producen reacciones adversas y precauciones para el tratamiento de animales con estado nutricional deficitario. Además, el TAC ha propuesto la aplicación de un plan de gestión de riesgos que abarque los siguientes puntos: presentación anual de IPS «combinados» para los medicamentos relacionados con Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas (como se indica en el anexo I del dictamen); estudio detallado de los futuros informes de farmacovigilancia, que deben incluir recopilaciones de datos sobre animales tratados y no afectados del mismo rebaño (incluyendo historial y estado sanitario del rebaño y evaluación de la salud y el estado nutricional de los animales, mediante análisis de la bioquímica sanguínea y micronutrientes); estudio de la posible toxicidad del closantel (mediante toma de muestras de plasma sanguíneo y necropsias); «formación, capacitación y directrices» para los usuarios finales, a fin de garantizar la total comprensión de los riesgos del medicamento y las precauciones de uso. Estas medidas se consideraron adecuadas para mitigar los riesgos observados tras el tratamiento.

Aunque el mecanismo subyacente de estas reacciones adversas no se ha determinado todavía, la relación beneficio/riesgo de Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas se consideró favorable, sujeta a las modificaciones propuestas en la información sobre el medicamento y a la puesta en práctica de medidas adicionales de mitigación del riesgo y de vigilancia, para aportar anualmente IPS «combinados», estudiar con más profundidad las reacciones adversas notificadas en el futuro y facilitar «formación, capacitación y directrices» para los usuarios finales, a fin de mejorar la comprensión de los riesgos del medicamento y las precauciones de uso.

Fundamentos para levantar la suspensión de la autorización de comercialización de CLOSAMECTIN SOLUCIÓN POUR-ON PARA BOVINO en Francia y modificaciones en el resumen de las características del producto y el prospecto

Considerando que:

- teniendo en cuenta los datos de farmacovigilancia y otros datos adicionales revisados, incluyendo las medidas de minimización de riesgos, el CVMP determinó que el balance beneficio/riesgo general es positivo para estos medicamentos veterinarios (ver anexo I), sujeto a las modificaciones realizadas en la información del medicamento;

el CVMP ha recomendado levantar la suspensión de la autorización de comercialización de CLOSAMECTIN SOLUCIÓN POUR-ON PARA BOVINO en Francia; realizar cambios en las autorizaciones de comercialización para Closamectin solución pour-on y denominaciones asociadas según se recoge en el anexo I, a fin de modificar el resumen de las características del producto y el prospecto conforme a los cambios recomendados en la información del medicamento detallados en el anexo III, y las condiciones de las autorizaciones de comercialización establecidas en el anexo IV.

Anexo III

Enmiendas a las secciones relevantes del resumen de las características del producto y en el prospecto de envase

Ficha técnica o resumen de las características del producto

Añadir a todos los medicamentos (si no está ya presente):

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

.....

Deben adoptarse precauciones especiales al tratar a animales que puedan presentar un estado nutricional deficitario dado que esto puede aumentar la susceptibilidad a que se manifiesten reacciones adversas.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados), pueden manifestarse signos neurológicos como ceguera, ataxia y postración tras la administración del medicamento. Estos casos también pueden asociarse a signos gastrointestinales como anorexia, diarrea y, en casos extremos, dichos signos pueden persistir y ocasionar la muerte del animal.

Pese a que la incidencia global de reacciones adversas es en muy raras ocasiones, se ha observado que, cuando se manifiesta una reacción adversa en un rebaño, es posible que varios animales estén afectados. Por consiguiente, si se observan signos neurológicos en un animal, se recomienda intensificar la vigilancia en todos los animales tratados del rebaño.

Prospecto:

Añadir a todos los medicamentos (si no está ya presente):

6 Reacciones adversas

En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados) pueden manifestarse signos neurológicos como ceguera, ataxia y postración tras la administración del medicamento. Estos casos también pueden asociarse a signos gastrointestinales como anorexia, diarrea y, en casos extremos, dichos signos pueden persistir y ocasionar la muerte del animal.

Pese a que la incidencia global de reacciones adversas es en muy raras ocasiones, se ha observado que, cuando se manifiesta una reacción adversa en el rebaño, es posible que varios animales estén afectados. Por consiguiente, si se observan signos neurológicos en un animal se recomienda intensificar la vigilancia en todos los animales tratados del rebaño.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Precauciones especiales para su uso en animales

.....

Deben adoptarse precauciones especiales al tratar a animales que puedan presentar un estado nutricional deficitario dado que esto puede aumentar la susceptibilidad a que se manifiesten reacciones adversas.

Anexo IV

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros o los Estados miembros de referencia, si procede, garantizarán que el titular de la autorización de comercialización cumpla las condiciones siguientes:

- puesta en práctica de un plan de gestión de riesgos que contemple las siguientes medidas de vigilancia y mitigación del riesgo:
 - presentaciones anuales de IPS que abarquen todos los medicamentos veterinarios implicados (ver anexo II);
 - recopilación exhaustiva de datos relacionados con los informes de farmacovigilancia, y
 - formación, capacitación y directrices para los usuarios finales.

Debe presentarse un plan de gestión de riesgos único que abarque todos los medicamentos incluidos en el ámbito de este procedimiento. El plan de gestión de riesgos se enviará a las autoridades nacionales competentes en los 3 meses siguientes a la Decisión de la Comisión y se mantendrá hasta que las autoridades nacionales competentes implicadas consideren que el perfil de riesgos del medicamento está suficientemente caracterizado y se han puesto en práctica todas las medidas de vigilancia y mitigación del riesgo adecuadas.