

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, concentrations des médicaments vétérinaires, espèces animales, voie d'administration, titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Autriche	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Belgique	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
République tchèque	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Danemark	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin Pour-On	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
France	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique

État membre (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Allemagne	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Grèce	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Irlande	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Irlande	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Italie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique

État membre (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Italie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Pologne	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Roumanie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Espagne	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique

État membre (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Espagne	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closivet Solución Pour- On	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Suède	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Slovénie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Slovaquie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique

État membre (UE/EEE)	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlande du Nord	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel et Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Solution pour-on	Bovins	Voie topique

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Closamectin Pour-On Solution et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS est un médicament vétérinaire qui est autorisé en France depuis le 25 mai 2011 suite à une procédure décentralisée (PDC) (UK/V/0369/001), avec le Royaume-Uni comme État membre de référence. Le produit est efficace chez les bovins dans le traitement des infestations mixtes par des trématodes (douve) et des nématodes ou des arthropodes, causées par les vers ronds, les vers pulmonaires, les vers oculaires, les varrons, les mites et les poux.

Closamectin Pour-On Solution doit être administré par voie topique à une dose de 500 mg d'ivermectine par kg de poids corporel et de 20 mg de closantel par kg de poids corporel (1 ml pour 10 kg de poids corporel). Le produit ne doit pas être réadministré (dans un délai de 7 semaines) aux bovins.

D'autres médicaments vétérinaires ayant la même composition qualitative et quantitative et détenus par le même titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM), Norbrook Laboratories Ltd, sont également autorisés dans le cadre de deux autres PDC et de trois procédures nationales:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (UK, Irlande);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (UK); Closamectin 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Grèce, Italie, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie et Suède);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlande);
- Closivet Solución Pour-On (Espagne); et
- Vermax Pour-On 5 mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italie).

Le 19 juin 2015, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a diffusé une alerte rapide notifiant les États membres, la Commission européenne et l'Agence européenne des médicaments de son intention de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS en France, suite à l'évaluation des données de pharmacovigilance. L'ANMV a reçu au total 123 rapports d'événements indésirables liés à CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS entre le 25 mai 2011 et le 31 mai 2015, dans lesquels 401 animaux étaient affectés et 121 étaient morts. Les événements indésirables concernaient principalement des signes neurologiques (ataxie, immobilisation, parésie/paralyse et cécité) et/ou des affections gastro-intestinales (diarrhée, anorexie, etc.), dont certains d'issue fatale. La nature des signes cliniques rapportés a été considérée par l'ANMV comme étant indicative des signes cliniques associés à une toxicité par surdosage de closantel. Bien que l'incidence globale des événements indésirables ait été considérée comme étant dans les limites d'acceptation (0,006 % dans le dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) annuel), l'occurrence continue d'événements indésirables graves et la sévérité des pertes ultérieures dans les exploitations agricoles françaises ont été jugées importantes, ce qui a conduit à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché en France le 6 juillet 2015. Le produit a aussi été rappelé au niveau des cliniques vétérinaires et des distributeurs.

Les produits susmentionnés ont la même composition qualitative et quantitative et, en conséquence, il a été estimé que les problèmes de santé animale décrits s'appliquaient aussi à ces produits.

2. Discussion des données disponibles

Pour estimer la relation potentielle entre les événements indésirables observés et Closamectin Pour-On Solution et noms associés, le CVMP a étudié les données fournies par le TAMM, Norbrook Laboratories Ltd. Celles-ci comprenaient un examen de la littérature scientifique concernant la pharmacologie et la toxicologie de l'ivermectine et du closantel, l'expérience cumulée en matière de pharmacovigilance suite à l'utilisation des produits dans l'Union européenne (UE) depuis 2009, une comparaison avec les produits à base d'ivermectine et avec les formulations injectables d'ivermectine/closantel détenues par le TAMM, des études réalisées par le TAMM pour identifier les facteurs possibles impliqués dans les événements indésirables rapportés et des propositions de mesures et d'actions d'atténuation des risques.

Outre les données de pharmacovigilance fournies par le TAMM, les résultats des tests diagnostiques (par exemple, tests sanguins et examens post mortem, etc.) pour examiner les événements indésirables ont également été fournis, le cas échéant. Le CVMP a estimé que les signes cliniques observés dans les événements indésirables rapportés étaient similaires à ceux observés dans le cas d'une toxicité par surdosage de closantel, mais cela n'a pas pu être confirmé définitivement car un examen post mortem n'a pas été réalisé pour tous les événements d'issue fatale. On a noté qu'en règle générale, il a été rapporté que le produit a été administré à la dose recommandée. L'hypothèse a été émise que le léchage serait susceptible de favoriser une surexposition conduisant à une toxicité du closantel chez certains des animaux observés pour lesquels une dose correcte avait été administrée, mais cela n'a pas été confirmé définitivement.

Le CVMP a également examiné les données soumises pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour les produits pour-on combinés, en mettant plus particulièrement l'accent sur les études de sécurité de l'animal cible et les événements de toxicité issus des études et rapportés dans la littérature. Les études préalables à la mise sur le marché ont eu tendance à indiquer que les formulations combinées ivermectine/closantel et les formulations de closantel seul ont été bien tolérées chez les bovins à des doses allant jusqu'à 3 fois la posologie recommandée, même en cas d'administration répétée. Par ailleurs, les observations faites sur les conséquences du léchage/toilettage ont suggéré que la dose maximale administrée par voie orale ne semblait pas produire d'effet nocif. D'après l'examen de la littérature communiqué, il s'avère qu'une variabilité existe entre les animaux quant à leur réponse clinique à un même niveau de surdosage. Cela pourrait suggérer qu'il existe dans ce domaine des facteurs de risque pouvant conduire soit à une surexposition de certains animaux au closantel soit à une sensibilité intrinsèque accrue de ces animaux aux effets toxiques du closantel.

Un examen comparatif des profils de sécurité chez les bovins d'autres produits contenant de l'ivermectine et/ou du closantel détenus par le TAMM (y compris le produit combiné injectable) a été réalisé. Le CVMP a estimé que les profils cliniques des formulations combinées injectables et pour-on sont comparables, excepté pour les signes de cécité/troubles de la vision (signalés uniquement avec les produits pour-on) et les signes au site d'application et respiratoires (signalés uniquement avec le produit injectable). Il a également été noté que l'incidence globale des effets indésirables était légèrement plus élevée pour le produit combiné injectable par comparaison avec les produits pour-on; avec, en moyenne, un plus grand nombre d'animaux impliqués dans chaque rapport malgré une plus faible incidence de la mortalité rapportée. Bien que les rapports de pharmacovigilance aient indiqué la toxicité potentielle du closantel comme une cause sous-jacente, il a été noté que les événements neurologiques (y compris un cas de cécité) et la diarrhée ont été rapportés avec les formulations d'ivermectine seule. Par conséquent, il a été jugé difficile de déterminer si les signes cliniques observés indicatifs de toxicité peuvent être dus aux composants ivermectine et/ou closantel du produit combiné Closamectin Pour-On.

Le CVMP a pris en compte les données supplémentaires relatives aux rapports d'événements indésirables fournis par le TAMM pour examiner les facteurs potentiels de risque liés aux événements indésirables chez les animaux et les explications possible de l'incidence plus élevée d'événements indésirables mortels rapportés en France par rapport à d'autres États membres de l'UE. Les données examinées n'ont pas indiqué l'âge, le sexe, la race ou la distribution géographique comme facteurs potentiels de risque des événements indésirables observés. Il a été toutefois suggéré que le léchage/toilettage, éventuellement associé aux systèmes français où la reproduction des bovins à viande prédomine pourrait expliquer, en partie, le nombre comparativement plus élevé d'événements rapportés. Toutefois, rien ne permet à ce jour d'appuyer cette hypothèse.

Des examens supplémentaires ont été entrepris chez des animaux affectés en 2015, impliquant le contrôle des taux sanguins de vitamine A, vitamine E et sélénium dans des échantillons prélevés sur des animaux affectés et des animaux non affectés. Ces carences et un mauvais état nutritionnel en général ont été considérés comme des facteurs potentiels liés aux événements indésirables observés suite au traitement et comme des explications possibles de la fréquence plus élevée d'événements indésirables rapportés en France. D'autres examens ont toutefois été jugés nécessaires pour confirmer ou réfuter le statut nutritionnel et les carences spécifiques en micronutriments comme facteurs de risque des effets indésirables observés chez les animaux suite à l'utilisation de Closamectin Pour-on Solution et noms associés. Ce suivi doit aussi continuer pour examiner d'autres facteurs potentiels de risque qui pourraient jouer également un rôle dans les événements indésirables observés, y compris, par exemple, les aspects liés au mode d'élevage des animaux.

Le comité a pris en compte les mesures proposées par le TAMM pour limiter le risque d'événements indésirables suite à l'utilisation du produit, qui comprenaient les modifications des informations sur le produit présentées en détail ci-dessous. Les modifications des informations sur le produit ont été soutenues car elles ont été envisagées pour améliorer les informations sur les événements indésirables, renforcer la surveillance des troupeaux où des événements indésirables se produisent, à la lumière de l'expérience acquise en matière de pharmacovigilance, et introduire des précautions de traitement des animaux ayant un mauvais état nutritionnel.

Rubrique 4.5 du RCP - Précautions particulières d'emploi Précautions particulières d'utilisation chez l'animal:

Il convient d'être vigilant lors du traitement des animaux pouvant avoir un mauvais état nutritionnel car leur sensibilité aux événements indésirables peut être accrue.

Rubrique 4.6 du RCP - Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans des cas très rares (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés), des signes neurologiques tels que la cécité, l'ataxie, et l'immobilisation peuvent survenir après administration du produit. Ces cas peuvent également être associés à des signes gastro-intestinaux tels que l'anorexie, la diarrhée et, dans des cas extrêmes, des signes peuvent persister et conduire à la mort de l'animal.

Même si l'incidence globale d'événements indésirables est très rare, il a été noté que, lorsque survient un événement indésirable dans un troupeau, plusieurs animaux peuvent être affectés. Par conséquent, si des signes neurologiques sont observés chez un animal, il est recommandé de renforcer la surveillance, au niveau du troupeau, de tous les animaux traités.

Le CVMP a également pris en considération un plan de gestion des risques proposé par le TAMM détaillant les PSUR annuels pour Closamectin Pour-On Solution et noms associés, un examen détaillé supplémentaire des rapports de pharmacovigilance (y compris la collecte des données relatives aux animaux non affectés traités au sein du même troupeau) et une proposition «d'éducation, de formation et d'orientation» des utilisateurs finaux pour s'assurer que les risques des produits et les précautions

d'utilisation sont pleinement compris. Les mesures détaillées dans le plan de gestion des risques proposé par le TAMM ont été soutenues, avec un affinement supplémentaire décrit ci-dessous.

La proposition de soumission de PSUR annuels couvrant tous les produits relatifs à Closamectin Pour-On Solution et noms associés a été soutenue. Il a été souligné que l'analyse et les calculs d'incidence doivent toutefois être réalisés sur l'ensemble des données, en assurant néanmoins une identification précise du produit concerné pour chaque rapport d'événements indésirables. Les volumes de vente des produits spécifiques doivent aussi être communiqués pour chaque État membre. Les résultats détaillés des examens des événements indésirables et leur analyse doivent être inclus dans chaque PSUR.

Il a été recommandé de collecter des données supplémentaires pour les événements indésirables qui surviendront à l'avenir afin de déterminer le rôle potentiel des produits, y compris la toxicité potentielle du closantel, et également d'examiner les facteurs potentiels de risque liés aux événements indésirables rapportés suite au traitement. Une analyse post mortem des cas mortels a été jugée nécessaire pour déterminer le rôle potentiel de la toxicité du closantel, ainsi que le diagnostic de tout autre processus pathologique. De plus, le lien entre le taux plasmatique de closantel et sa toxicité n'étant pas encore établi, il a également été recommandé de fournir les résultats des prélèvements de plasma sanguin, ainsi que des informations sur la durée du traitement, l'apparition des signes cliniques et les prélèvements. Des analyses diagnostiques supplémentaires, notamment des prélèvements sanguins (y compris des analyses biochimiques et des micronutriments) et une analyse des selles doivent être réalisées chez les animaux affectés afin de s'assurer que tous les échantillons sont correctement manipulés pour éviter l'introduction de tout élément pouvant biaiser les analyses. Il a également été recommandé de s'assurer que la collecte des données se fasse sur un échantillon représentatif d'animaux non affectés traités au sein du même troupeau. Il convient de recueillir également des informations sur le troupeau affecté et le mode d'élevage en général, y compris l'état de santé du troupeau. Les résultats détaillés de ces analyses doivent être communiqués à intervalles réguliers avec chaque soumission de PSUR et immédiatement en cas de résultat significatif ou sur demande.

Il a également été proposé d'apporter «une éducation, une formation et une orientation» aux utilisateurs finaux pour améliorer la compréhension des risques des produits et des précautions d'utilisation. Conformément aux exigences, il convient de soumettre, à titre d'information, tous les outils de communication concernant la pharmacovigilance aux autorités compétentes nationales (ACN) avant diffusion.

Il a été proposé de tenir informées les tierces parties chargées des activités de pharmacovigilance relatives à ces produits (par exemple, les distributeurs) des mesures de gestion des risques proposées. Cela doit être fait avant leur mise en œuvre et pour toute modification apportée aux mesures jugées nécessaires. Des mises à jour du plan de gestion des risques détaillant les mesures d'atténuation et de surveillance des risques doivent être proposées, comme exigé, dès que des problèmes surviennent. À défaut, le plan de gestion des risques doit être revu au moins une fois par an, conjointement avec la soumission du PSUR.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Closamectin Pour-On Solution et noms associés est autorisé dans plusieurs États membres de l'UE. Les produits sont efficaces chez les bovins à viande dans le traitement des infestations mixtes par des trématodes (douve) et des nématodes ou des arthropodes, causées par les vers ronds, les vers pulmonaires, les vers oculaires, les varrons, les mites et les poux.

Un avantage indirect est que les produits pour-on sont souvent préférés aux produits injectables en raison de leur facilité d'administration. Closantel est un douvicide alternatif au triclabendazole auquel

une résistance émerge. Les autres options thérapeutiques ont une activité limitée contre la douve immature.

Les principaux risques associés au produit concernent les événements indésirables potentiels impliquant des signes neurologiques (ataxie, immobilisation, parésie/paralysie et cécité) et/ou des affections gastro-intestinales (diarrhée, anorexie, etc.) chez les animaux traités, dont certains d'issue fatale. La nature des événements indésirables était indicatrice des signes cliniques associés à une toxicité par surdosage de closantel bien qu'on ait noté qu'en règle générale, il a été rapporté que les animaux affectés ont été traités conformément à la dose recommandée.

Depuis l'année 2000 jusqu'au 30 juin 2015, 371 rapports d'événements indésirables au total ont été communiqués dans l'UE, dont 65 %, selon le TAMM, concernaient une toxicité pour l'animal, principalement en France (120 rapports) et au Royaume-Uni (91 rapports). L'incidence globale d'événements indésirables dans l'UE, en fonction des volumes de vente a été classée comme «très rare» (0,003 %) et a été considérée comme étant dans les limites d'acceptation. Des valeurs d'incidence plus élevées ont été rapportées en Suède (0,011 %) et en France (0,007 %). Il a été noté que ces événements impliquaient souvent plusieurs animaux au sein de troupeaux affectés. Le nombre moyen d'animaux affectés par rapport d'événements indésirables dans l'UE était des 3,9. Cependant, la raison pour laquelle la fréquence des événements indésirables rapportés en France était plus élevée que pour les autres États membres n'est pas établie et d'autres investigations sur cette question ont été entamées par le TAMM.

Des mesures visant à limiter le risque d'événements indésirables suite à l'utilisation du produit ont été proposées. Celles-ci comprenaient des modifications des informations sur le produit (telles que spécifiées dans l'annexe III de l'avis) pour améliorer les informations sur les événements indésirables, renforcer la surveillance des troupeaux lorsque des événements indésirables se produisent et introduire des précautions de traitement des animaux ayant un mauvais état nutritionnel. De plus, le TAMM a proposé de mettre en œuvre un plan de gestion des risques comprenant la soumission de PSUR annuels «combinés» pour les produits concernant Closamectin Pour-On Solution et noms associés (tels que spécifiés dans l'annexe I de l'avis); un examen détaillé des futurs rapports de pharmacovigilance qui devront inclure une collecte de données auprès d'animaux non affectés traités au sein du même troupeau (y compris l'historique de l'exploitation agricole et l'état de santé du troupeau, l'évaluation de l'état de santé et de l'état nutritionnel des animaux impliquant une analyse biochimique et des micronutriments); une étude de la toxicité potentielle du closantel (via des prélèvements de plasma sanguin et des examens post mortem); et une éducation, une formation et une orientation des utilisateurs finaux pour s'assurer que les risques des produits et les précautions d'utilisation sont pleinement compris. Ces mesures ont été jugées appropriées pour limiter les risques observés suite au traitement.

Bien que le mécanisme sous-jacent des événements indésirables n'ait pas encore été déterminé, le rapport bénéfice/risque de Closamectin Pour-On Solution et noms associés a été jugé favorable sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit et de la mise en œuvre de mesures supplémentaires d'atténuation et de surveillance des risques pour fournir des PSUR annuels «combinés», évaluer plus précisément les événements indésirables qui seront rapportés à l'avenir et apporter «une éducation, une formation et une orientation» aux utilisateurs finaux en vue d'améliorer la compréhension des risques des produits et des précautions d'utilisation.

Motifs de la levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS en France et modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant que:

- sur la base des données de pharmacovigilance et des données supplémentaires examinées, y compris les mesures de minimisation des risques, le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global est positif pour les médicaments vétérinaires (voir annexe I) sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit;

le CVMP a recommandé la levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS en France; la modification des autorisations de mise sur le marché de Closamectin Pour-On Solution et noms associés figurant à l'annexe I afin de modifier le résumé des caractéristiques du produit et la notice conformément aux modifications des informations sur le produit définies à l'annexe III et aux conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché définies à l'annexe IV.

Annexe III

Modifications des sections concernées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice

Résumé des caractéristiques du produit

Pour tous les produits, ajouter (si cela n'est pas déjà mentionné) :

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

.....

La prudence est recommandée chez les animaux susceptibles de présenter un mauvais état nutritionnel, car cela pourrait augmenter le risque d'événements indésirables.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas (moins d'un animal sur 10 000, y compris dans des cas isolés), des signes neurologiques tels que cécité, ataxie et immobilisation au sol, pourraient apparaître après l'administration du produit. Ces cas peuvent également être associés à des signes gastro-intestinaux tels qu'anorexie et diarrhée. Dans des cas extrêmes, ces signes peuvent persister et entraîner la mort de l'animal.

Bien que l'incidence globale des événements indésirables soit très faible, il a été noté que lorsqu'un événement indésirable était observé dans un troupeau, plusieurs animaux pouvaient être touchés. Par conséquent, si des signes neurologiques sont observés chez un animal, il est recommandé d'étendre la surveillance à tous les animaux du troupeau ayant été traités.

Notice :

Pour tous les produits, ajouter (si cela n'est pas déjà mentionné) :

6 Effets indésirables

Dans de très rares cas (moins d'un animal sur 10 000, y compris dans des cas isolés), des signes neurologiques tels que cécité, ataxie et immobilisation au sol, pourraient apparaître après l'administration du produit. Ces cas peuvent également être associés à des signes gastro-intestinaux tels qu'anorexie et diarrhée. Dans des cas extrêmes, ces signes peuvent persister et entraîner la mort de l'animal.

Bien que l'incidence globale des événements indésirables soit très faible, il a été noté que lorsqu'un événement indésirable était observé dans un troupeau, plusieurs animaux pouvaient être touchés. Par conséquent, si des signes neurologiques sont observés chez un animal, il est recommandé d'étendre la surveillance à tous les animaux du troupeau ayant été traités.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

.....

La prudence est recommandée chez les animaux susceptibles de présenter un mauvais état nutritionnel, car cela pourrait augmenter le risque d'événements indésirables.

Annexe IV

Conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes de l'État ou des États membres ou, le cas échéant, de l'État membre de référence doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- mise en place d'un plan de gestion des risques prenant en compte les mesures suivantes d'atténuation et de surveillance des risques:
 - soumission des PSUR annuels couvrant tous les médicaments vétérinaires concernés (voir annexe I);
 - intensification de la collecte des données concernant les rapports de pharmacovigilance; et
 - éducation, formation et orientation des utilisateurs finaux.

Il convient de présenter un unique plan de gestion des risques couvrant tous les produits relevant du champ d'application de la présente procédure. Le plan de gestion des risques doit être soumis aux autorités nationales compétentes dans un délai de 3 mois suivant la décision de la Commission et maintenu jusqu'à ce que les autorités nationales compétentes concernées estiment que le profil de risque du produit a été suffisamment caractérisé et que toutes les mesures appropriées d'atténuation et de surveillance des risques ont été mises en œuvre.