

Annexe I

Liste reprenant le nom, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les Etats membres

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Autriche	Bayer Austria Ges.m.b.H Herbstraße 6-10 A-1160 Wien, Austria	Seresto 1,25 g + 0,56 g Halsband für Katzen und Hunde ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Autriche	Bayer Austria Ges.m.b.H Herbstraße 6-10 A-1160 Wien, Austria	Seresto 1,25 g + 0,56 g Halsband für Hunde ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Autriche	Bayer Austria Ges.m.b.H Herbstraße 6-10 A-1160 Wien, Austria	Seresto 4,50 g + 2,03 g Halsband für Hunde >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Belgique	Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen), Belgium	Seresto 1,25 g + 0,56 g halsband voor katten en honden ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Belgique	Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen), Belgium	Seresto 1,25 g + 0,56 g Halsband voor honden ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Belgique	Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen), Belgium	Seresto 4,50 g + 2,03 g halsband voor honden >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Bulgarie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Форесто 1,25 g + 0,56 g, противопаразитна каишка за котки и кучета ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Bulgarie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Форесто 4,50 g + 2,03 g, противопаразитна каишка за кучета >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Chypre	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto 1.25 g + 0.56 g, περιλαίμιο για γάτες και σκύλους ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Chypre	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto 1.25 g + 0.56 g, περιλαίμιο για σκύλους ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Chypre	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto 4,50 g + 2,03 g, περιλαίμιο για σκύλους >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
République tchèque	Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, Czech Republic	Foresto 1,25 + 0,56 obojek pro kocky a psy ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
République tchèque	Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, Czech Republic	Foresto 4,5 + 2,03 obojek pro psy >8kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Danemark	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 1,25 g / 0,56 g halsbånd til katte og hunde ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Danemark	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet 1,25 g / 0,56 g halsbånd til hunde ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Danemark	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 4,5 g / 2,03 g halsbånd til hunde >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Estonie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 1.25 g + 0.56 g ravimkaelarihm kassidele ja koertele ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Estonie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 4.50 g + 2.03 g ravimkaelarihm koertele >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Finlande	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 1,25/0,56 g panta kissoille ja koirille alle 8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Finlande	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 1,25/0,56 g panta koirille alle 8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Finlande	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 4,5/2,03 g panta koirille yli 8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
France	Bayer Healthcare, 220 Avenue de la Recherche 59120, Loos, France	Seresto collier petits chiens	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
France	Bayer Healthcare, 220 Avenue de la Recherche 59120, Loos, France	Seresto collier grands chiens	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Allemagne	Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Germany	Seresto 1,25 g + 0,56 g Halsband für Katzen und Hunde ≤8kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Allemagne	Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Germany	Seresto 1,25 g + 0,56 g Halsband für Hunde ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Allemagne	Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Germany	Seresto 4.50 g + 2.03 g Halsband für Hunde >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Grèce	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	SERESTO, Περιλαίμιο (1.250 + 0.563)g /περιλαίμιο 38 cm (12.5)g Για γάτες και σκύλους ≤8kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Grèce	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	SERESTO, Περιλαίμιο (1.250 + 0.563)g/ περιλαίμιο 38 cm (12.5)g Για σκύλους (≤8kg)	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Grèce	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	SERESTO, Περιλαίμιο (4,500 + 2,025)g/ περιλαίμιο 70 cm (45)g Για σκύλους (>8kg)	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Hongrie	Bayer Hungaria Kft., 1123 Budapest, Alkotás u.50, Hungary	Foresto 1,25 g + 0,56 g nyakörv macskáknek és kutyáknek ≤8kg A.U.V.	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Hongrie	Bayer Hungaria Kft., 1123 Budapest, Alkotás u.50, Hungary	Foresto 4,50 g + 2,03 g nyakörv kutyáknek >8 kg A.U.V.	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Islande	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 1,25 g / 0,56 g halsband fyrir ketti og hunda ≤8 kg	imidaclopride / fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Islande	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 1,25 g / 0,56 g halsband fyrir hunda ≤8 kg.	imidaclopride / fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Islande	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 4,50 g / 2,03 g halsband fyrir hunda >8 kg	imidaclopride / fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Irlande	Bayer Ltd., The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18, Ireland	Seresto 1,25 g + 0,56 g collar for dogs ≤8 kg	imidaclopride / fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Irlande	Bayer Ltd., The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18, Ireland	Seresto 4,50 g + 2,03 g collar for dogs >8 kg	imidaclopride / fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Italie	Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 20156 Milano Italy	Seresto 1,25 g + 0,56 g, collare per cani ≤8 kg	imidaclopride / fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Italie	Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 20156 Milano Italy	Seresto 1,25 g + 0,56 g, collare per cani ≤8 kg e gatti	imidaclopride / fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Italie	Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 20156 Milano Italy	Seresto 4,50 g + 2,03 g, collare per cani >8 kg	imidaclopride / fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Lettonie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 1,25 g + 0,56 g kakla siksnā kakliem un suņiem ≤8 kg	imidaclopride / fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Lettonie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 4,5 g + 2,03 g kakla siksna supiem >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Lituanie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 1,25 g + 0,56 g, antkaklis katėms ir šunims iki 8 kg svorio	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Lituanie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 4,50 g + 2,03 g, antkaklis šunims, sveriantiems daugiau kaip 8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Luxembourg	Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen), Belgium	Seresto 1,25 g+ 0,56 g collier pour chats et chiens ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Luxembourg	Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen), Belgium	Seresto 1,25 g+ 0,56 g collier pour chiens ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Luxembourg	Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen), Belgium	Seresto 4,50 g+ 2,03 g collier pour chiens >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Pays-Bas	Bayer B.V., Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Netherlands	Seresto 4,50 g + 2,03 g halsband voor honden >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Pays-Bas	Bayer B.V., Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Netherlands	Seresto 1,25 g + 0,56 g halsband voor honden ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Pays-Bas	Bayer B.V., Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Netherlands	Seresto 1,25 g + 0,56 g halsband voor katten en honden <8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Norvège	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 1,25 g / 0,56 g halsbånd til katt og hund ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Norvège	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto 1,25 g / 0,56 g halsbånd til hund ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Norvège	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. 4,50 g / 2,03 g halsbånd til hund >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Pologne	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 1,25 g + 0,56 g obroża dla kotów i psów o masie ciała ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Pologne	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 4,50 g + 2,03 g obroża dla psow o masie ciała >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Portugal	Bayer Portugal, Lda., Rua Quinta do Pinheiro, 5, 2794-003 Carnaxide Portugal	Seresto coleira 1,25 g + 0,56 g para gatos e cães ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Portugal	Bayer Portugal, Lda., Rua Quinta do Pinheiro, 5, 2794-003 Carnaxide Portugal	Seresto coleira 1,25 g + 0,56 g para cães ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Portugal	Bayer Portugal, Lda., Rua Quinta do Pinheiro, 5, 2794-003 Carnaxide Portugal	Seresto coleira 4,50 g + 2,03 g para cães >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Roumanie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 1,25 g + 0,56 g, zgardă antiparazitară pentru pisici și câini ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Roumanie	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Foresto 4,50 g + 2,03 g, zgardă antiparazitară pentru câini >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Slovaquie	Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, Czech Republic	Foresto 1,25 g + 0,56 g obojok pre macky a psy ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Slovaquie	Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, Czech Republic	Foresto 4,50 g + 2,03 g obojok pre psy >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Slovénie	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovenia	Foresto 1,25 g + 0,56 g, ovratnica za mačke in pse ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Slovénie	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovenia	Foresto 4,50 g + 2,03 g, ovratnica za pse >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Espagne	Bayer Hispania, S.L., Av. Baix Lobregat, 3-5 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) Spain	Seresto 1,25 g + 0,56 g collar para perros ≤8 kg y gatos	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Espagne	Bayer Hispania, S.L., Av. Baix Lobregat, 3-5 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) Spain	Seresto 1,25 g + 0,56 g collar para perros ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Espagne	Bayer Hispania, S.L., Av. Baix Lobregat, 3-5 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) Spain	Seresto 4,50 g + 2,03 g collar para perros >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Suède	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet för katt och hund upp till 8 kg, 1,25 g + 0,56 g halsband	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Suède	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet. för hund upp till 8 kg 1,25 g + 0,56 g halsband	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Suède	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen Germany	Seresto vet för hund över 8 kg 4,50 g + 2,03 g halsband	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Royaume-Uni	Bayer plc, 400 South Oak Way Green Park Reading Berkshire RG2 6AD United Kingdom	Seresto 1,25 + 0,56 collar for cats	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané
Royaume-Uni	Bayer plc, 400 South Oak Way Green Park Reading Berkshire RG2 6AD United Kingdom	Seresto 1,25 + 0,56 collar for dogs ≤8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	1.25 g imidacloprid / 0.56 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Etat membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces	Voie d'administration
Royaume- Uni	Bayer plc, 400 South Oak Way Green Park Reading Berkshire RG2 6AD United Kingdom	Seresto 4,50 + 2,03 collar for dogs >8 kg	imidaclopride/ fluméthrine	4.50 g imidacloprid / 2.03 g flumethrin	Collier	Chien	Usage cutané

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Seresto et son nom associé (voir Annexe I)

1. Introduction

Seresto et son nom associé Foresto (ci-après «Seresto») est un collier médical contenant 10% d'imidaclopride et 4,5% de fluméthrine. Seresto est indiqué dans le traitement et la prévention des infestations par des puces, des tiques et des poux chez les chiens et les chats, et protège indirectement contre la transmission des agents pathogènes *Babesia canis vogeli* et *Ehrlichia canis* par la tique vectrice *Rhipicephalus sanguineus*, réduisant ainsi le risque de babésiose canine et d'ehrlichiose canine pour une durée de sept mois.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a soumis une demande de modification afin d'ajouter une nouvelle indication thérapeutique: «Protection indirecte contre la transmission de l'agent pathogène *Leishmania infantum* par les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus*), réduisant ainsi le risque de leishmaniose canine pour une durée de sept à huit mois». Afin d'étayer sa demande, le titulaire de l'AMM a produit des études de laboratoire et des études de terrain. Au cours de la procédure, l'indication a été modifiée par l'État membre de référence qui a affirmé que «la démonstration de l'efficacité du produit contre les phlébotomes sur l'intégralité de la saison est un prérequis à la revendication de protection indirecte contre la transmission de *L. infantum*. Par conséquent, la nouvelle indication de prévention de transmission de *L. infantum* ne peut être acceptée qu'à condition que le vecteur, c'est-à-dire *P. perniciosus*, soit également inclus dans l'indication clinique». L'indication proposée par l'État membre de référence, et approuvée par la majorité des États membres concernés, au stade de la saisine était de «réduire de manière significative l'incidence d'infections par *Leishmania infantum* pour une durée allant jusqu'à huit mois grâce à l'action répulsive (anti-gorgement) du produit sur les phlébotomes.»

Le Royaume-Uni a estimé que, pour toute maladie à transmission vectorielle, l'efficacité du produit contre le vecteur doit également être démontrée avant qu'une indication ne puisse être acceptée. Dans le cas du phlébotome et de *L. infantum*, les principes actifs de Seresto, à savoir l'imidaclopride et le fluméthrine, ne présentent aucune efficacité connue contre le parasite *Leishmania* et, par conséquent, toute efficacité préventive contre la leishmaniose résulterait uniquement de l'efficacité contre le phlébotome.

En ce qui concerne les exigences en matière de données de démonstration de l'efficacité de l'action répulsive (anti-gorgement) contre *P. perniciosus*, le Royaume-Uni a refusé que les données de laboratoire soumises par le titulaire de l'AMM du produit ne justifient l'inclusion d'une indication contre le vecteur qu'est le phlébotome. Le seuil d'efficacité de 80-100% (de préférence 90%) recommandé par les lignes directrices relatives à la démonstration de l'efficacité des ectoparasitiques (7AE17a)¹ n'a pas été atteint à suffisamment de moments lors des études.

Les trois études de terrain fournies ont démontré que l'utilisation de Seresto réduit le risque d'infection par *L. infantum* de 88,3 à 100%, en fonction de la pression parasitaire exercée par les phlébotomes. Néanmoins, étant donné que ces études ont été menées dans des refuges pour animaux dans le sud de l'Italie, le Royaume-Uni a estimé qu'il était impossible d'étendre les conclusions relatives à la transmission de la leishmaniose à toutes les régions de l'UE où cette maladie est endémique.

¹ Guideline Demonstration of Efficacy of Ectoparasiticides (7AE17a) – [link](#)

En résumé, le Royaume-Uni a estimé que l'efficacité de Seresto pour l'indication proposée n'a pas été suffisamment démontrée et qu'accepter cette indication pourrait poser un risque grave pour la santé humaine et animale.

2. Évaluation des données présentées

Il convient de noter que les lignes directrices 7AE17a fournissent des orientations générales, y compris un seuil d'efficacité contre les diptères, mais n'ont pas été établies dans le but de fournir une orientation sur les études étayant les allégations relatives aux maladies à transmission vectorielle telles qu'une réduction de la leishmaniose canine. En outre, on observe des difficultés spécifiques inhérentes à la démonstration d'une telle allégation: à l'heure actuelle, il n'existe aucun modèle de laboratoire validé permettant de déterminer l'efficacité d'un médicament à usage vétérinaire contre la leishmaniose.

En ce qui concerne l'allégation d'action protectrice demandée, la démonstration d'une activité anti-gorgement de Seresto contre les phlébotomes était considérée comme un prérequis par le comité des médicaments à usage vétérinaire étant donné que les principes actifs contenus dans le collier Seresto, l'imidaclopride et le fluméthrine, ne présentent aucune efficacité connue contre le parasite *Leishmania* et, par conséquent, toute efficacité préventive contre la leishmaniose serait uniquement le résultat de l'efficacité contre le phlébotome. Le titulaire de l'AMM a fourni trois études de laboratoire conformes aux bonnes pratiques cliniques (BPC) qui avaient été menées afin de déterminer l'efficacité du produit testé en termes d'action anti-gorgement et d'action insecticide contre les phlébotomes. En raison de la très petite taille de l'échantillon de deux des études, seule une étude a été considérée comme ayant produit des résultats fiables. Par conséquent, les commentaires suivants sont uniquement basés sur cette étude.

Dans le cadre de cette étude de laboratoire, 14 chiens ont été randomisés soit pour être traités par le collier Seresto (n=7), soit pour constituer un groupe de contrôle non traité (n=7). Les chiens ont été infestés par 80 phlébotomes femelles à 13 reprises (jours 7, 14, 21, 28, 56, 84, 112, 140, 166, 196, 208, 215 et 222). L'efficacité répulsive a été évaluée par comparaison du nombre de phlébotomes femelles gorgés chez les animaux traités et du nombre de phlébotomes femelles gorgés chez les animaux non traités.

Selon les lignes directrices 7AE17a, le seuil d'efficacité sur les diptères doit être compris entre 80 et 100% (de préférence plus de 90%). Les résultats de l'action anti-gorgement étaient en moyenne de 75,1% au cours de la période étudiée (65%-89%) lorsque le nombre absolu de phlébotomes a été utilisé pour calculer l'efficacité au moyen de la formule d'Abbott, comme recommandé dans les lignes directrices relatives au contrôle et à l'évaluation de l'efficacité des substances antiparasitaires pour le traitement et la prévention des infestations par les tiques et les puces chez les chiens et les chats (EMA/CVMP/EWP/005/2000-Rév.2)². Sur les 13 moments d'évaluation, l'efficacité de l'action anti-gorgement n'était supérieure à 80% qu'à trois reprises seulement. Par conséquent, l'efficacité démontrée de l'action anti-gorgement de Seresto est considérée comme insuffisante pour permettre d'inclure une allégation d'action répulsive directe contre *P. perniciosus*.

Le titulaire de l'AMM a également fourni une autre analyse des données de laboratoire provenant des trois études calculant l'efficacité au moyen des ratios de phlébotomes gorgés par rapport aux phlébotomes non gorgés. L'utilisation des ratios de phlébotomes femelles gorgés par rapport aux non gorgés dans la formule d'Abbott n'est pas considérée comme une méthode recevable de calcul du pourcentage d'efficacité étant donné que les ratios ont été utilisés de manière incorrecte pour

² Guideline for the testing and evaluation of the efficacy of antiparasitic substances for the treatment and prevention of tick and flea infestations in dogs and cats (EMA/CVMP/EWP/005/2000-Rev.2) – [link](#)

calculer les risques (probabilités). Toutefois, le ratio de phlébotomes femelles gorgés/non gorgés dans l'étude en laboratoire décrite ci-dessus est moins élevé chez les chiens traités (moyenne de 0,3 pour une plage de 0,1 à 0,4) par rapport aux animaux non traités (moyenne de 9,0 pour une plage de 3,3 à 15,6). Les ratios systématiquement faibles de phlébotomes gorgés/non gorgés chez les chiens traités par rapport aux ratios élevés et variables de phlébotomes gorgés/non gorgés chez les animaux non traités démontre que l'utilisation de Seresto offre aux chiens traités un effet anti-gorgement durable et conséquent contre les phlébotomes (*P. perniciosus*).

Pour étayer l'efficacité de Seresto concernant la transmission ou l'incidence de *Leishmania infantum* chez les chiens, le titulaire de l'AMM a fourni trois études sur le terrain. La première étude était une étude sur le terrain multicentrique, randomisée, contre témoin négatif et partiellement menée en aveugle. Un total de 279 chiens de différentes races et âgés de 2 à 96 mois ont été recrutés au jour 0; 219 d'entre eux étaient inclus dans le calcul de l'efficacité. La durée de l'étude était de 300 ± 10 jours et les animaux traités ont porté le collier au cours des 210 ± 10 premiers jours de cette période. Des prélèvements de sang et de tissus cutanés ont été réalisés sur les animaux aux jours 0, 90, 180, 210 et 300 (phase post-traitement) et des échantillons de moelle osseuse ont été prélevés aux jours 0 et 300, afin de détecter la leishmaniose. Les animaux ayant répondu positivement étaient définis comme les animaux qui, au terme de l'étude, avaient répondu au minimum à l'un des tests suivants: sérologie des anticorps circulants anti-*Leishmania-infantum* (IFI), cytologie/PCR sur des échantillons de tissus cutanés et cytologie/PCR sur un aspirât de moelle osseuse. L'évaluation de l'efficacité se basait sur la comparaison du pourcentage d'animaux infectés par *L. infantum* entre les groupes d'animaux traités et non traités au terme de l'étude.

La seconde étude sur le terrain était une étude clinique menée sur le terrain, partiellement en aveugle, monocentrique et contre témoin négatif. Un total de 122 chiens de différentes races et âgés de 1,5 à 6 mois (généralement des chiots) ont été recrutés, avec des dates de début différentes allant de mars à mai 2011. L'étude a duré de mars 2011 à avril 2012 et sa phase post-traitement a débuté en avril 2012 pour se terminer en octobre 2012. Les chiens traités ont été traités par Seresto en continu au cours de la période étudiée; le collier était remplacé lorsque la croissance de l'animal l'exigeait ou selon les instructions de l'étiquette du produit. Des prélèvements de sang et de tissus cutanés ont été réalisés sur les animaux afin de détecter la leishmaniose au jour 0, en juillet 2011, en septembre 2011, en novembre 2011, en avril 2012 et en octobre 2012. Des écouvillons conjonctivaux ont été collectés au jour 0 de l'étude et des échantillons de moelle osseuse ont été recueillis au jour 0, en avril 2012 et en octobre 2012. Un animal était considéré comme positif à la leishmaniose s'il présentait des résultats positifs à l'un ou plusieurs des tests utilisés. L'évaluation de l'efficacité se basait sur la comparaison du pourcentage d'animaux infectés par *L. infantum* entre les groupes d'animaux traités et non traités au terme de l'étude.

La troisième étude sur le terrain était une étude multicentrique, randomisée, partiellement en aveugle et contrôlée contre témoins négatif et positif. Un total de 224 chiens de différentes races et âgés de 7 à 77 semaines ont été recrutés, répartis dans des enclos, puis les enclos ont été randomisés selon l'un des quatre groupes. L'étude a duré d'avril/mai à décembre 2013 (environ huit mois) et la phase post-traitement a duré jusqu'en avril/mai 2014. Des prélèvements de sang et de tissus cutanés ont été réalisés sur les animaux aux jours 0, 120, 210 et 360 (phase post-traitement) et des échantillons de moelle osseuse ont été prélevés aux jours 0, 210 et 300 afin de détecter la leishmaniose. Les animaux étaient considérés comme non infectés par *Leishmania* lorsqu'ils répondaient négativement à la sérologie des anticorps circulants anti-*L. Infantum*, ainsi qu'à la PCR des tissus cutanés et des aspirâts de moelle osseuse. L'évaluation de l'efficacité de Seresto se basait sur la comparaison du pourcentage d'animaux infectés par *L. infantum* entre les groupes d'animaux traités par Seresto et ceux non traités au terme de l'étude.

En ce qui concerne les résultats des trois études sur le terrain présentés par le titulaire de l'AMM, les trois études ont démontré que l'utilisation de Seresto a mené à une réduction significative de l'incidence des infections par *L. infantum* sur une période prolongée (entre sept et huit mois) avec une efficacité moyenne du collier à prévenir la leishmaniose de 93,4% pour la première étude sur le terrain, 100% pour la deuxième étude sur le terrain et 88,3% pour la troisième étude sur le terrain avec pour critère d'évaluation la densité d'incidence. Dans le cadre de ces trois études, les densités d'incidence chez les chiens non traités (respectivement 60,7%, 46,2% et 67,0%) ont démontré la forte pression parasitaire observable dans les situations de terrain utilisées.

Ces études ont été menées dans des refuges pour animaux dans une zone géographique limitée. Les lignes directrices 7AE17a et EMEA/CVMP/EWP/005/2000-Rév.2 prévoient que les études sur le terrain doivent être réalisées dans au moins deux zones géographiques et que la population animale étudiée doit être représentative de la population cible. Toutefois, le comité des médicaments à usage vétérinaire a convenu que les situations sur le terrain utilisées au cours des études produites constituaient le «scénario le plus pessimiste» en termes d'exposition aux phlébotomes infectés. En effet, les animaux étaient soumis à un haut niveau d'exposition aux phlébotomes infectés (les densités d'incidence chez les chiens non traités allaient de 46,2% à 67,0%); les chiens étaient hébergés à l'extérieur de jour comme de nuit, mettant donc en contact de manière non restreinte l'hôte et le vecteur; les chiens non traités hébergés sur le lieu de l'étude mais qui n'en faisaient pas partie constituaient un réservoir supplémentaire de leishmaniose. La plupart des chiens vivant dans des conditions domestiques normales dans des pays où la leishmaniose est endémique sont censés être exposés aux phlébotomes infectés par la leishmaniose dans une bien moindre mesure; il a donc été jugé possible d'étendre ces résultats de manière fiable à la population cible générale.

Après avoir tenu compte de toutes les données et de tous les arguments soumis, l'avis du comité des médicaments à usage vétérinaire était que, bien que le titulaire de l'AMM n'ait pas démontré que Seresto offre une action anti-gorgement à l'efficacité satisfaisante contre *P. perniciosus* qui appuierait une allégation d'action répulsive directe contre ce parasite, les études fournies ont démontré que les chiens traités par Seresto permettaient une réduction significative de l'incidence des infections par *L. infantum* grâce à une transmission réduite par le vecteur qu'est le phlébotome. Par conséquent, bien qu'il ait été décidé que l'allégation «réduire de manière significative l'incidence d'infections par *Leishmania infantum* pour une durée allant jusqu'à huit mois grâce à l'action répulsive (anti-gorgement) du produit sur les phlébotomes» ne devrait pas être incluse dans le résumé des caractéristiques du produit, une indication modifiée reflétant fidèlement les données fournies, à savoir «réduction du risque d'infection par *Leishmania infantum* via la transmission par des phlébotomes pour une durée allant jusqu'à huit mois», a été jugée recevable.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Introduction

Seresto contient les principes actifs imidaclopride 10% et flumethrine 4,5%.

La demande a été introduite en tant que modification de type II visant à ajouter la nouvelle indication thérapeutique suivante: «réduire de manière significative l'incidence d'infections par *Leishmania infantum* pour une durée allant jusqu'à huit mois grâce à l'action répulsive (anti-gorgement) du produit sur les phlébotomes.» L'évaluation du rapport bénéfice/risque est réalisée sur cette base.

Évaluation des bénéfices

Trois études de terrain, réalisées dans des situations présentant une forte pression parasitaire pour la leishmaniose, ont démontré que l'incidence de nouveaux cas de *L. infantum* est réduite de manière

significative chez les chiens traités par Seresto. Les études de laboratoire n'ont pas démontré une action anti-gorgement (répulsive) suffisante contre les phlébotomes (*P. Perniciosus*) pour étayer une indication directe contre le phlébotome. Néanmoins, les faibles ratios de phlébotomes femelles gorgés/non gorgés dans les études de laboratoire sont considérés comme étayant les résultats des études sur le terrain. Une allégation de «réduction du risque d'infection par *Leishmania infantum* via la transmission par des phlébotomes pour une durée allant jusqu'à huit mois» a été démontrée de manière appropriée. Bien qu'une réduction significative de l'incidence de *L. infantum* chez les chiens ait été démontrée, le produit a présenté une efficacité variable de son action répulsive (anti-gorgement) et insecticide contre le phlébotome *P. perniciosus*. Par conséquent, des morsures de phlébotomes peuvent survenir et la transmission de *L. infantum* ne peut être complètement exclue.

Les informations pertinentes relatives aux études justificatives devraient être ajoutées au résumé des caractéristiques du produit.

Analyse des risques

Il s'agit d'une demande de modification pour un produit déjà autorisé (Seresto); aucun risque supplémentaire n'a été recensé dans les études fournies. Tous les risques relatifs à l'animal cible, l'utilisateur et l'environnement sont abordés de manière adéquate dans la documentation du produit.

Évaluation du rapport bénéfice / risque

Le rapport bénéfice/risque pour l'indication approuvée est considéré comme favorable.

Conclusion du rapport bénéfice / risque

Sur la base des données présentées, le comité des médicaments à usage vétérinaire a conclu que l'efficacité de Seresto et son nom associé Foresto dans la réduction des infections par *L. infantum* a été démontrée et que le rapport bénéfice/risque est favorable.

Motifs de l'octroi de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- le comité des médicaments à usage vétérinaire a estimé que l'efficacité de Seresto et son nom associé Foresto n'a pas été démontrée de manière satisfaisante dans les études de laboratoire fournies en ce qui concerne son action répulsive (anti-gorgement) contre les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus*);
- le comité des médicaments à usage vétérinaire a estimé que l'efficacité de Seresto et son nom associé Foresto a été démontrée de manière satisfaisante dans les études sur le terrain fournies en ce qui concerne la transmission ou l'incidence de *Leishmania infantum* chez les chiens;
- le comité des médicaments à usage vétérinaire a estimé que les ratios systématiquement faibles de phlébotomes femelles gorgés/non gorgés observés dans les études de laboratoire viennent étayer les résultats des études sur le terrain;

le comité des médicaments à usage vétérinaire a recommandé l'octroi d'une modification des autorisations de mise sur le marché pour Seresto et son nom associé Foresto, avec modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice par l'État membre de référence. La version modifiée du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice est reprise dans l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales auxquelles le groupe de coordination est parvenu au cours de la procédure avec les modifications suivantes:

[Veuillez ajouter le texte ci-dessous aux rubriques correspondantes de l'information sur le produit](#)

Résumé des caractéristiques du produit

4.2. INDICATIONS D'UTILISATION, SPECIFIANT LES ESPECES CIBLES

Diminution du risque d'infection à *Leishmania infantum* transmis par les phlébotomes jusqu'à 8 mois.

4.4. MISES EN GARDE PARTICULIERES A CHAQUE ESPECE CIBLE

Bien qu'une diminution significative de l'incidence de *Leishmania infantum* chez le chien ait été démontrée, le produit a montré une activité répulsive (anti-gorgement) et une efficacité insecticide variables contre *Phlebotomus perniciosus*. Ainsi, des piqûres de phlébotomes peuvent survenir et la transmission de *Leishmania infantum* ne peut pas être complètement exclue. Le collier doit être posé juste avant le début de la période d'activité des phlébotomes, correspondant à la saison de transmission de *Leishmania infantum*. Le collier doit être porté en continu pendant toute la saison à risque.

Les effets d'un shampoing ou de l'immersion dans l'eau sur la transmission de la leishmaniose canine n'ont pas été étudiés.

5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Les données issues des études d'efficacité sur les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus*) ont montré une activité répulsive (anti-gorgement) variable allant de 65 à 89% pendant 7 à 8 mois après la pose initiale du collier. Les données issues de trois essais cliniques menés sur le terrain dans des zones endémiques montrent une diminution significative du risque de transmission de *Leishmania infantum* par les phlébotomes chez les chiens traités en comparaison avec les chiens non traités. En fonction de la pression d'infection exercée par les phlébotomes, l'efficacité de la diminution du risque d'infection par la leishmaniose a varié de 88,3% à 100%.

Notice

4 INDICATIONS

Diminution du risque d'infection à *Leishmania infantum* transmis par les phlébotomes jusqu'à 8 mois.

12 MISES EN GARDE PARTICULIERES

Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Bien qu'une diminution significative de l'incidence de *Leishmania infantum* chez le chien ait été démontrée, le produit a montré une activité répulsive (anti-gorgement) et une efficacité insecticide variables contre *Phlebotomus perniciosus*. Ainsi, des piqûres de phlébotomes peuvent survenir et la

transmission de *Leishmania infantum* ne peut pas être complètement exclue. Le collier doit être posé juste avant le début de la période d'activité des phlébotomes, correspondant à la saison de transmission de *Leishmania infantum*. Le collier doit être porté en continu pendant toute la saison à risque.

Les effets d'un shampoing ou de l'immersion dans l'eau sur la transmission de la leishmaniose canine n'ont pas été étudiés.

15 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Les données issues des études d'efficacité sur les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus*) ont montré une activité répulsive (anti-gorgement) variable allant de 65 à 89% pendant 7 à 8 mois après la pose initiale du collier. Les données issues de trois essais cliniques menés sur le terrain dans des zones endémiques montrent une diminution significative du risque de transmission de *Leishmania infantum* par les phlébotomes chez les chiens traités en comparaison avec les chiens non traités. En fonction de la pression d'infection exercée par les phlébotomes, l'efficacité de la diminution du risque d'infection par la leishmaniose a varié de 88,3% à 100%.