Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, delle concentrazioni dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione, dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Belgio	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Repubblica Ceca	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Danimarca	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin Pour-On	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Francia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Germania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Grecia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επιχυσης για Βοοειδή	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Ireland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Ireland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Italia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Polonia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Portogallo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Romania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Spagna	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closivet Solución Pour- On	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Svezia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Slovenia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Slovacchia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Regno Unito	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico
Regno Unito	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlanda del Nord	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel e Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Soluzione pour-on	Bovini	Uso topico

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate (vedere allegato I)

1. Introduzione

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS è un medicinale veterinario autorizzato in Francia dal 25 maggio 2011, in seguito a una procedura decentrata (UK/V/0369/001), con il Regno Unito in qualità di Stato membro di riferimento. Il medicinale è efficace per l'uso nei bovini, per il trattamento di infestazioni miste di trematodi (fasciola) e nematodi o artropodi dovute a nematodi gastrointestinali e polmonari, vermi oculari, ditteri, acari e pidocchi.

Closamectin Pour-On Solution deve essere somministrato per via topica, a una dose di 500 mg di ivermectina per kg di peso corporeo e 20 mg di closantel per kg di peso corporeo (1 ml per 10 kg di peso corporeo). Il medicinale non deve essere ri-applicato (entro 7 settimane) nei bovini.

Anche altri medicinali veterinari con la stessa composizione qualitativa e quantitativa e appartenenti allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Norbrook Laboratories Ltd., sono autorizzati nell'ambito di altre due procedure decentrate e di tre procedure nazionali, come di seguito elencato:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Regno Unito, Irlanda);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml e 200 mg/ml Pour-On (Regno Unito); Closamectin 5 mg/ml e 200 mg/ml Pour-On (Austria, Belgio, Repubblica ceca, Danimarca, Germania, Grecia, Italia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Svezia);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlanda);
- Closivet Solución Pour-On (Spagna); e
- Vermax Pour-On 5 mg/ml e 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italia).

In data 19 giugno 2015, l'ANMV ha diffuso una segnalazione di allarme rapido, informando gli Stati membri, la Commissione europea e l'Agenzia europea per i medicinali dell'intenzione di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio per CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS in Francia, in seguito alla valutazione dei dati di farmacovigilanza. Tra il 25 maggio 2011 e il 31 maggio 2015, l'ANMV ha ricevuto in totale 123 segnalazioni di eventi avversi riguardanti CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS, che avevano interessato 401 animali, 121 dei quali deceduti. Gli eventi avversi erano principalmente correlati a segni neurologici (atassia, incapacità di mantenere la stazione quadrupedale, paresi/paralisi e cecità) e/o patologie gastrointestinali (diarrea, anoressia, ecc.), alcuni dei quali con esito fatale. La natura dei segni clinici riferiti è stata considerata dall'ANMV indicativa di segni clinici associati a una tossicità da sovradosaggio di closantel. Sebbene l'incidenza complessiva di eventi avversi rientrasse nei limiti accettabili (0,006% nell'ultimo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)), la continua comparsa di eventi avversi gravi e la severità delle perdite successive nelle aziende agricole in Francia sono state considerate significative e ciò ha condotto alla sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Francia in data 6 luglio 2015. Il medicinale è stato inoltre richiamato a livello di cliniche veterinarie e di commercio all'ingrosso.

I succitati prodotti hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa e, di conseguenza, si è ritenuto che i problemi di salute animale descritti fossero applicabili anche a tali medicinali.

2. Discussione dei dati disponibili

Per studiare la potenziale relazione tra gli eventi avversi osservati e Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate, il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) ha preso in esame i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Norbrook Laboratories Ltd. Queste comprendevano un riesame della letteratura scientifica riguardante la farmacologia e la tossicologia di ivermectina e closantel, l'esperienza di farmacovigilanza cumulativa in seguito all'uso dei medicinali nell'Unione europea (UE) dal 2009, un confronto con i medicinali a base di ivermectina e con le formulazioni iniettabili di ivermectina/closantel detenuti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le indagini condotte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per individuare i possibili fattori coinvolti negli eventi avversi segnalati e le proposte di misure e azioni di mitigazione del rischio.

Oltre ai dati di farmacovigilanza forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ove disponibili, sono stati forniti anche i risultati dei test diagnostici (ad es. analisi del sangue ed esami autoptici, ecc.) per studiare gli eventi avversi. Il CVMP ha ritenuto che i segni clinici negli eventi avversi segnalati fossero simili a quelli osservati con la tossicità da sovradosaggio di closantel, sebbene non sia stato possibile confermarlo definitivamente non essendo state eseguite le autopsie per tutti gli eventi con esito fatale. Si è notato, in generale, che il medicinale era stato somministrato alla dose raccomandata, secondo quanto riferito. Si è ipotizzato che il comportamento di leccamento potesse contribuire alla sovraesposizione, portando alla tossicità di closantel in alcuni animali, osservata in casi in cui era stata applicata la dose corretta, sebbene ciò non sia stato confermato in via definitiva.

Il CVMP ha riesaminato inoltre i dati presentati per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali in associazione pour-on, concentrandosi in particolare sugli studi in merito alla sicurezza negli animali di destinazione e sugli eventi di tossicità derivati dagli studi e dalla letteratura pubblicata. Gli studi precedenti all'immissione in commercio suggerivano tendenzialmente che sia l'associazione ivermectina/closantel combinata sia la formulazione di solo closantel erano ben tollerate nei bovini, a dosi fino a 3 volte la posologia raccomandata, anche in caso di somministrazioni ripetute. Inoltre, secondo quanto suggerito dalle osservazioni effettuate sulle conseguenze del comportamento di leccatura/pulizia, la dose massima somministrata per via orale non sembrava produrre effetti avversi. Dal riesame della letteratura riportato, emergeva una variabilità tra gli animali in termini di risposta clinica allo stesso livello di sovradosaggio. Ciò può suggerire l'esistenza di fattori di rischio sul campo, che portano alla sovraesposizione di alcuni animali a closantel, o a una maggiore sensibilità intrinseca di questi animali agli effetti tossici di closantel.

È stato condotto un esame comparativo del profilo di sicurezza nei bovini di altri medicinali contenenti ivermectina e/o closantel di proprietà del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (incluso il medicinale in associazione iniettabile). Il CVMP ha ritenuto paragonabile il profilo clinico delle formulazioni in associazione iniettabili e pour-on, eccetto per segni di cecità/compromissione della visione (riferiti solo con i medicinali pour-on) e segni respiratori e nella sede di applicazione (riferiti solo con il medicinale iniettabile). È stato inoltre notato che l'incidenza complessiva di reazioni avverse era leggermente più elevata per il medicinale in associazione iniettabile, rispetto ai medicinali pour-on; con, in media, un numero maggiore di animali coinvolti in ciascuna segnalazione, nonostante un'incidenza di mortalità riferita inferiore. Sebbene le segnalazioni di farmacovigilanza indicassero una potenziale tossicità di closantel come causa di base, è stato notato che le segnalazioni di eventi neurologici (incluso un caso di cecità) e di diarrea si sono verificate con le formulazioni contenenti solo ivermectina. Pertanto, si è ritenuto difficile accertare se i segni clinici osservati indicativi di tossicità fossero dovuti al componente ivermectina e/o closantel del medicinale in associazione Closamectin Pour-On.

Il CVMP ha preso in esame i dati supplementari relativi alle segnalazioni di eventi avversi forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di studiare i potenziali fattori di rischio

associati agli eventi avversi negli animali e le possibili spiegazioni della più elevata incidenza di eventi avversi fatali riportata in Francia, rispetto agli altri Stati membri dell'UE. I dati esaminati non indicano età, sesso, razza o distribuzione geografica come potenziali fattori di rischio per gli eventi avversi osservati. È stato tuttavia suggerito che la leccatura/pulizia, possibilmente associata ai sistemi di allevamento prevalentemente di bovini da carne in Francia potesse spiegare, in parte, il numero relativamente più elevato di eventi riferiti in tale paese. Tuttavia, a oggi non vi sono prove che corroborino questa ipotesi.

Ulteriori indagini sono state avviate negli animali colpiti nel 2015, incluso il monitoraggio dei livelli ematici di vitamine A ed E e di selenio, in campioni prelevati sia da animali colpiti sia da animali non interessati. Questi deficit e il cattivo stato nutrizionale in generale sono stati considerati potenziali fattori associati agli eventi avversi osservati in seguito al trattamento e ritenuti possibili spiegazioni della più elevata frequenza di eventi avversi segnalati in Francia. Tuttavia, sono state ritenute necessarie ulteriori indagini per confermare o confutare i deficit dello stato nutrizionale e di specifici micronutrienti come fattori di rischio per gli effetti avversi osservati negli animali in seguito all'uso di Closamectin Pour-on Solution e denominazioni associate. Questo follow-up deve inoltre continuare a sondare altri potenziali fattori di rischio, che potrebbero avere un ruolo negli eventi avversi osservati, inclusi ad esempio gli aspetti correlati all'allevamento degli animali.

Il comitato ha preso in esame le misure proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per mitigare il rischio di eventi avversi in seguito all'uso del medicinale, che comprendevano le modifiche alle informazioni sul prodotto specificate di seguito. Le modifiche alle informazioni sul prodotto sono state confermate, in quanto si è ritenuto che potessero migliorare le informazioni sugli eventi avversi, rafforzare il monitoraggio nelle mandrie in cui si verificano tali eventi, alla luce dell'esperienza di farmacovigilanza a oggi maturata, e introdurre precauzioni per il trattamento degli animali con cattivo stato nutrizionale.

Paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Precauzioni speciali per l'impiego: Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Si deve usare cautela nel trattamento di animali che potrebbero essere avere un cattivo stato nutrizionale, poiché ciò può aumentare la possibilità di comparsa di eventi avversi.

Paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In casi molto rari (meno di 1 animale su 10.000, incluse le segnalazioni isolate), dopo la somministrazione del medicinale possono verificarsi segni neurologici quali cecità, atassia e incapacità di mantenere la stazione quadrupedale. Questi casi possono essere associati anche a segni gastrointestinali, quali anoressia, diarrea e in casi estremi i segni possono persistere e provocare la morte dell'animale.

Sebbene l'incidenza complessiva di eventi avversi sia molto rara, si è notato che, quando si verifica un evento avverso in una mandria, possono essere colpiti diversi animali. Pertanto, qualora si osservino segni neurologici in un animale, si raccomanda di rafforzare il monitoraggio, a livello di mandria, di tutti gli animali trattati.

Il CVMP ha preso in esame anche un piano di gestione del rischio proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che specifica la presentazione di PSUR annuali per Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate, un'ulteriore indagine dettagliata delle segnalazioni di farmacovigilanza (inclusa la raccolta di dati sugli animali trattati non colpiti all'interno della stessa mandria) e una proposta di "istruzione, formazione e linee guida" degli utilizzatori finali, per assicurare la piena comprensione dei rischi dei medicinali e delle precauzioni per l'impiego. Le misure illustrate nel dettaglio nel piano di gestione del rischio proposto dal titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio sono state confermate, con il perfezionamento supplementare descritto di seguito.

La proposta di presentazione di PSUR annuali, riguardanti tutti i medicinali correlati a Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate, è stata confermata. Si è sottolineata la necessità di eseguire analisi e calcoli dell'incidenza sui dati complessivi, assicurando tuttavia la precisa identificazione del medicinale interessato per le segnalazioni dei singoli eventi avversi. I volumi di vendita devono inoltre essere riferiti separatamente per i medicinali specifici per ciascuno Stato membro. I risultati dettagliati delle indagini degli eventi avversi e la relativa analisi devono essere inclusi in ciascuno PSUR.

Si è raccomandato di raccogliere dati supplementari per gli eventi avversi che si verifichino in futuro, al fine di determinare il potenziale ruolo dei medicinali, inclusa la potenziale tossicità di closantel, e inoltre di indagare i potenziali fattori di rischio associati agli eventi avversi segnalati in seguito al trattamento. L'analisi autoptica dei casi fatali è stata ritenuta necessaria per stabilire il potenziale ruolo della tossicità di closantel, nonché per diagnosticare eventuali altri processi patologici. Inoltre, poiché il legame tra livello plasmatico di closantel e tossicità deve essere ancora stabilito, si è raccomandato di fornire i risultati dei campioni di plasma, unitamente alle informazioni sul tempo di trattamento, insorgenza dei segni clinici e campionamento. Ulteriori analisi diagnostiche, inclusi campioni di sangue (comprendenti analisi biochimiche e dei micronutrienti) e l'analisi fecale, devono essere condotte negli animali interessati, assicurando che tutti i campioni siano manipolati adeguatamente per evitare l'introduzione di distorsioni nelle analisi. Si è raccomandato inoltre di assicurare la raccolta di dati su un campione rappresentativo di animali trattati non colpiti all'interno della stessa mandria. Devono essere altresì raccolte informazioni sulla mandria colpita e sul sistema di allevamento in generale, incluso lo stato di salute della mandria. I risultati dettagliati di queste analisi devono essere riferiti a intervalli regolari con la presentazione di ogni PSUR e immediatamente in caso di eventuali riscontri significativi o su richiesta.

Si è proposto inoltre di fornire "istruzione, formazione e linee guida" agli utilizzatori finali, per migliorare la comprensione relativa ai rischi dei medicinali e alle precauzioni per l'impiego. In sintonia con i requisiti, tutti gli strumenti di comunicazione relativi alla farmacovigilanza devono essere presentati alle autorità nazionali competenti interessate, per informazione, prima della diffusione.

Si è proposto di informare i terzi coinvolti nelle attività di farmacovigilanza relative a questi medicinali (ad es. distributori) delle misure di gestione del rischio avanzate. Ciò deve essere effettuato prima dell'attuazione e per qualsiasi futura modifica delle misure ritenuta necessaria. Gli aggiornamenti del piano di gestione del rischio, con il dettaglio delle misure di mitigazione del rischio e di monitoraggio, devono essere proposti come richiesto non appena insorgano problemi; in caso contrario, il piano di gestione del rischio deve essere riesaminato con cadenza almeno annuale, contestualmente alla presentazione dello PSUR.

3. Valutazione rischi/benefici

Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate è autorizzata in diversi Stati membri dell'UE. I medicinali sono efficaci per l'uso nei bovini da carne, per il trattamento di infestazioni miste di trematodi (fasciola) e nematodi o artropodi dovute a nematodi gastrointestinali e polmonari, vermi oculari, ditteri, acari e pidocchi.

Come beneficio indiretto, si è notato che i medicinali pour-on sono spesso preferiti alle formulazioni iniettabili per la facilità di somministrazione. Closantel è un distomicida alternativo a triclabendazolo, rispetto al quale sta emergendo resistenza. Altre opzioni di trattamento hanno attività limitata nei confronti dei distomi immaturi.

I principali rischi associati al medicinale si riferiscono ai potenziali eventi avversi correlati a segni neurologici (atassia, incapacità di mantenere la stazione quadrupedale, paresi/paralisi e cecità) e/o

patologie gastrointestinali (diarrea, anoressia, ecc.) negli animali trattati, alcuni dei quali con esito fatale. La natura degli eventi avversi era indicativa dei segni clinici associati a una tossicità da sovradosaggio di closantel, anche se si è notato che in generale, in base a quanto riferito, gli animali colpiti erano stati trattati secondo la dose raccomandata.

Dal 2000 fino al 30 giugno 2015, sono stati riferiti in totale 371 eventi avversi nell'UE, il 65% dei quali, secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riguardavano la tossicità degli animali, principalmente in Francia (120 segnalazioni) e nel Regno Unito (91 segnalazioni). L'incidenza complessiva di eventi avversi nell'UE, in relazione ai volumi di vendita, è stata classificata come "molto rara" (0,003%) e considerata entro limiti accettabili. Valori di incidenza più elevati sono stati riferiti in Svezia (0,011%) e in Francia (0,007%). Si è notato che questi eventi spesso coinvolgevano più di un animale all'interno delle mandrie colpite. Il numero medio di animali colpiti per segnalazione di evento avverso nell'UE era 3,9. È rimasto poco chiaro, tuttavia, perché la frequenza di eventi avversi segnalati in Francia fosse più elevata rispetto a quella degli altri Stati membri e ulteriori indagini al riguardo sono state avviate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sono state proposte misure per mitigare il rischio di eventi avversi in seguito all'uso del medicinale. Queste comprendevano modifiche alle informazioni sul prodotto (come specificato nell'allegato III del parere) per migliorare le informazioni sugli eventi avversi, rafforzare il monitoraggio nelle mandrie in cui si verificano tali eventi e introdurre precauzioni per il trattamento degli animali con cattivo stato nutrizionale. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di attuare un piano di gestione del rischio comprendente la presentazione di rapporti PSUR "combinati" annuali per i medicinali riguardanti Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate (come specificato nell'allegato I del parere); indagine dettagliata delle future segnalazioni di farmacovigilanza, che deve comprendere la raccolta di dati dagli animali trattati non colpiti all'interno della stessa mandria (inclusi storia dell'azienda agricola e stato di salute della mandria, valutazione della salute e dello stato nutrizionale degli animali, comprendente l'analisi biochimica e dei micronutrienti; indagine della potenziale tossicità di closantel (attraverso il prelievo di campioni di plasma ed esami autoptici); e "istruzione, formazione e linee guida" agli utilizzatori finali, per assicurare la piena comprensione dei rischi dei medicinali e delle precauzioni per l'impiego. Queste misure sono state considerate appropriate per mitigare i rischi osservati in seguito al trattamento.

Sebbene il meccanismo di base della comparsa di eventi avversi non sia stato ancora determinato, il rapporto rischi/benefici di Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate è stato ritenuto favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e l'attuazione di misure supplementari di mitigazione del rischio e monitoraggio, per fornire PSUR "combinati" annuali, indagare ulteriormente gli eventi avversi riferiti in futuro e fornire "istruzione, formazione e linee guida" agli utilizzatori finali, per migliorare la comprensione relativa ai rischi dei medicinali e alle precauzioni per l'impiego.

Motivi del ritiro della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS in Francia e modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo

Considerato che:

- sulla base dei dati di farmacovigilanza e supplementari riesaminati, incluse le misure di minimizzazione del rischio, il CVMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici generale per i medicinali veterinari (vedere allegato I), fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato il ritiro della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS in Francia; variazioni delle autorizzazioni

all'immissione in commercio per Closamectin Pour-On Solution e denominazioni associate (vedere allegato I), al fine di modificare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo in sintonia con le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto riportate nell'allegato III; e condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio, come riportate nell'allegato IV.

Allegato III

**Modifiche da apportare alle sezioni pertinenti del Riassunto
delle caratteristiche del prodotto e del Foglio illustrativo**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Aggiungere a tutti i prodotti (se non è già presente):

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

.....

Occorre esercitare la debita cautela quando si trattano animali con possibile stato nutrizionale compromesso, poiché ciò potrebbe aumentare la suscettibilità a sviluppare eventi avversi.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In casi molto rari (meno di 1 animale su 10.000, incluse segnalazioni isolate), dopo la somministrazione del prodotto possono verificarsi segni neurologici, quali cecità, atassia e decubito. Questi casi possono associarsi anche a segni gastrointestinali, quali anoressia, diarrea e in casi estremi i segni possono persistere e portare alla morte dell'animale.

Sebbene l'incidenza complessiva di eventi avversi sia molto rara, è stato osservato che, quando si verifica un evento avverso in un allevamento, possono essere colpiti molti animali. Pertanto, qualora si osservino sintomi neurologici in un animale, si raccomanda di rafforzare la sorveglianza, a livello dell'intero allevamento, di tutti gli animali trattati.

Foglio illustrativo:

Aggiungere a tutti i prodotti (se non è già presente):

6 Reazioni avverse

In casi molto rari (meno di 1 animale su 10.000, incluse segnalazioni isolate), dopo la somministrazione del prodotto possono verificarsi segni neurologici, quali cecità, atassia e decubito. Questi casi possono associarsi anche a segni gastrointestinali, quali anoressia, diarrea e in casi estremi i segni possono persistere e portare alla morte dell'animale.

Sebbene l'incidenza complessiva di eventi avversi sia molto rara, è stato osservato che, quando si verifica un evento avverso in un allevamento, possono essere colpiti molti animali. Pertanto, qualora si osservino sintomi neurologici in un animale, si raccomanda di rafforzare la sorveglianza, a livello dell'intero allevamento, di tutti gli animali trattati.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

.....

Occorre esercitare la debita cautela quando si trattano animali con possibile stato nutrizionale compromesso, poiché ciò potrebbe aumentare la suscettibilità a sviluppare eventi avversi.

Allegato IV

Condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti dello Stato o degli Stati membri o dello Stato membro di riferimento, come pertinente, devono garantire che siano soddisfatte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio le seguenti condizioni:

- attuazione di un piano di gestione del rischio comprendente le seguenti misure di mitigazione del rischio e monitoraggio:
 - presentazione di PSUR annuali riguardanti tutti i medicinali veterinari interessati (vedere allegato I);
 - raccolta di dati intensificata relativa alle segnalazioni di farmacovigilanza; e
 - istruzione, formazione e linee guida per gli utilizzatori finali.

Dev'essere presentato un unico piano di gestione del rischio riguardante tutti prodotti inclusi nell'ambito di questa procedura. Il piano di gestione del rischio deve essere presentato alle autorità nazionali competenti entro 3 mesi dalla decisione della Commissione e mantenuto fino a quando le autorità nazionali competenti interessate non ritengano che il profilo di rischio del medicinale sia stato sufficientemente caratterizzato e che tutte le opportune misure di mitigazione del rischio e di monitoraggio siano state attuate.