

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkte van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg, houders van de vergunningen voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Generieke naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wijze van toediening
Oostenrijk	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
België	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Tsjechië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Denemarken	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin Pour-On	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Frankrijk	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	CLOSEAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Generieke naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wijze van toediening
Duitsland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Griekenland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επιχυσής για Βοοειδή	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Ierland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Ierland	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Italië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Generieke naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wijze van toediening toediening
Italië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Polen	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Roemenië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Spanje	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Generieke naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wijze van toediening toediening
Spanje	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closivet Solución Pour- On	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Zweden	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Slovenië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Slowakije	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Groot-Brittannië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik

Lidstaat (EU/EEA)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Generieke naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wijze van toediening toediening
Groot-Brittannië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik
Groot-Brittannië	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Noord-Ierland	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel en ivermectine	5 mg/ml 200mg/ml	Pour-on-oplossing	Vee	Cutaan gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS is een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat sinds 25 mei 2011 in Frankrijk is goedgekeurd na een gedecentraliseerde procedure (UK/V/0369/001) met het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat. Het middel is werkzaam voor gebruik bij rundvee voor de behandeling van gemengde infestaties met trematoden (leverbot) en nematoden of artropoden veroorzaakt door rondwormen, longwormen, oogwormen, horzellarven, mijten en luizen.

Closamectine pour-on-oplossing moet topisch worden toegediend in een dosis van 500 mg ivermectine per kg lichaamsgewicht en 20 mg closantel per kg lichaamsgewicht (1 mL per 10 kg lichaamsgewicht). Het middel mag niet (binnen zeven weken) opnieuw aan rundvee worden toegediend.

Andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van dezelfde handelsvergunninghouder, Norbrook Laboratories Ltd, zijn op grond van twee andere gedecentraliseerde procedures en drie nationale procedures ook goedgekeurd, en wel als volgt:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Verenigd Koninkrijk, Ierland);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Verenigd Koninkrijk); Closamectin 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (België, Denemarken, Duitsland, Griekenland, Italië, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië en Zweden);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Ierland);
- Closivet Solución Pour-On (Spanje); en
- Vermax Pour-On 5mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italië).

Op 19 juni 2015, deed het ANMV een snelle waarschuwing uitgaan waarin het de lidstaten, de Europese Commissie en het Europees Geneesmiddelenbureau in kennis heeft gesteld van zijn voornemen de handelsvergunning voor CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS in Frankrijk te schorsen naar aanleiding van de beoordeling van de geneesmiddelenbewakingsgegevens. Het ANMV ontving tussen 25 mei 2011 en 31 mei 2015 in totaal 123 meldingen van bijwerkingen in verband met CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS waarbij 401 dieren ziek werden en 121 dieren stierven. De bijwerkingen betroffen voornamelijk neurologische tekenen (ataxie, neiging tot liggen, parese/paralyse en blindheid) en/of maag-darmstelselaandoeningen (diarree, anorexie, enz.), waarvan sommige een fatale uitkomst hadden. De aard van de gemelde klinische tekenen werd door het ANMV kenmerkend geacht voor de klinische tekenen die worden geassocieerd met toxiciteit door overdosering van closantel. Hoewel de totale incidentie van bijwerkingen geacht werd binnen aanvaardbare limieten te vallen (0,006% in het laatste jaarlijkse periodieke veiligheidsverslag (PSUR)), werd het voortdurende optreden van ernstige bijwerkingen en de ernst van de daaropvolgende schade op boerderijen in Frankrijk significant geacht, wat op 6 juli 2015 leidde tot de schorsing van de handelsvergunning in Frankrijk. Het middel werd ook teruggedroepen op het niveau van dierenklinieken en de groothandel.

De bovengenoemde middelen hebben dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en daarom werd geoordeeld dat de beschreven diergezondheidskwesties ook voor deze middelen golden.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Om het potentiële verband tussen de waargenomen bijwerkingen en Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen te onderzoeken, heeft het CVMP de door de vergunninghouder, Norbrook Laboratories Ltd, overgelegde gegevens beoordeeld, waaronder een bespreking van de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de farmacologie en toxicologie van ivermectine en closantel, cumulatieve ervaringen inzake de geneesmiddelenbewaking na gebruik van de middelen in de Europese Unie (EU) sinds 2009, een door de vergunninghouder uitgevoerde vergelijking met middelen op basis van ivermectine en met injecteerbare formuleringen van ivermectine/closantel, onderzoeken uitgevoerd door de vergunninghouder om vast te stellen welke factoren mogelijk een rol spelen bij de gemelde bijwerkingen, en voorstellen voor risicobeperkende maatregelen.

Naast de door de vergunninghouder overgelegde geneesmiddelenbewakingsgegevens werden, indien beschikbaar, ook resultaten overgelegd van de diagnostische tests (waaronder bloedonderzoeken en post-mortemonderzoeken) bedoeld om de bijwerkingen te onderzoeken. Het CVMP was van mening dat de klinische tekenen van de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar waren met de klinische tekenen die werden waargenomen bij toxiciteit door overdosering van closantel, hoewel dit niet definitief bevestigd kon worden aangezien niet voor alle fatale voorvallen post-mortemonderzoeken werden uitgevoerd. Er werd opgemerkt dat het middel volgens de meldingen doorgaans was toegediend in de aanbevolen dosering. Verondersteld werd dat bij een aantal van de geobserveerde dieren waarbij de juiste dosis was toegediend, likgedrag mogelijk bijdraagt aan de overmatige blootstelling die leidt tot toxiciteit van closantel, hoewel dit niet definitief werd bevestigd.

Het CVMP onderzocht ook de gegevens die werden ingediend ter verkrijging van de handelsvergunning voor de pour-on-combinatiemiddelen, met de nadruk op onderzoeken naar de doeldiergeveiligheid en toxiciteitsvoorvallen uit de onderzoeken en gepubliceerde literatuur. Uit onderzoek vóór het in de handel brengen kwam vooral naar voren dat zowel de combinatie ivermectine/closantel als formuleringen met alleen closantel bij rundvee goed verdragen werden bij doses tot drie keer de aanbevolen dosering, zelfs in geval van herhaalde toediening. Bovendien duiden opmerkingen over de gevolgen van likgedrag (dieren die zichzelf of andere dieren likken) erop dat de maximale orale toegediende dosis geen bijwerkingen leek te veroorzaken. Uit het gemelde literatuuronderzoek bleek dat er sprake was van variabiliteit tussen dieren in termen van klinische respons op dezelfde mate van overdosering. Dit wijst er mogelijk op dat er sprake is van risicofactoren in het veld die leiden tot overmatige blootstelling van sommige dieren aan closantel of verhoogde intrinsieke gevoeligheid van deze dieren voor de toxische effecten van closantel.

Er werd een vergelijkend onderzoek van het veiligheidsprofiel bij rundvee van andere middelen die ivermectine en/of closantel bevatten (waaronder het injecteerbare combinatiemiddel) door de vergunninghouder uitgevoerd. Het CVMP achtte het klinische profiel van injecteerbare en pour-on-combinatieformuleringen vergelijkbaar, met uitzondering van tekenen van blindheid/verminderd gezichtsvermogen (alleen gemeld bij de pour-on-middelen) en tekenen op de toedieningsplaats en ademhalingstekenen (alleen gemeld bij het injecteerbare middel). Er werd ook opgemerkt dat de totale incidentie van bijwerkingen bij het injecteerbare combinatiemiddel iets hoger was dan bij de pour-on-middelen, waarbij het aantal dieren bij iedere melding gemiddeld hoger was hoewel de gemelde incidentie van mortaliteit lager was. Hoewel in de geneesmiddelenbewakingsrapporten potentiële toxiciteit van closantel als onderliggende oorzaak werd genoemd, werd opgemerkt dat meldingen van neurologische voorvallen (waaronder een geval van blindheid) en diarree zich voordeden bij de formuleringen met alleen ivermectine. Het werd derhalve moeilijk geacht vast te stellen of de waargenomen klinische tekenen die kenmerkend zijn voor toxiciteit, veroorzaakt worden door de ivermectine- en/of de closantelcomponent van het combinatiemiddel Closamectine pour-on.

Het CVMP heeft de aanvullende gegevens met betrekking tot de door de vergunninghouder overgelegde meldingen van bijwerkingen onderzocht met het oog op de potentiële risicofactoren die worden geassocieerd met de bijwerkingen bij dieren en mogelijke verklaringen voor de in Frankrijk gemelde incidentie van fatale bijwerkingen die hoger is dan in andere EU-lidstaten. In de beoordeelde gegevens werden leeftijd, geslacht, ras of geografische spreiding niet genoemd als potentiële risicofactoren voor de waargenomen bijwerkingen. Er werd wel op gewezen dat likgedrag, dat mogelijk in verband staat met de systemen die in Frankrijk vooral voor het fokken van rundvee gebruikt worden, het relatief hogere aantal voorvallen deels zou kunnen verklaren. Er is tot op heden echter geen bewijs ter ondersteuning van deze hypothese.

In 2015 werd aanvullend onderzoek in gang gezet bij zieke dieren, waarbij onder andere de concentratie vitamine A, E en selenium in bloedmonsters van zieke en niet-zieke dieren werd gecontroleerd. Een tekort aan deze voedingsstoffen en een slechte algehele voedingsstatus werden beschouwd als potentiële factoren die worden geassocieerd met de bijwerkingen die na behandeling werden waargenomen en als mogelijke verklaring voor de hogere frequentie van gemelde bijwerkingen in Frankrijk. Verder onderzoek werd echter noodzakelijk geacht om te bevestigen of weerleggen dat de voedingsstatus en tekorten aan specifieke micronutriënten risicofactoren zijn voor de bijwerkingen die na gebruik van Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen bij dieren werden waargenomen. In dit vervolgonderzoek dient verder ook te worden gekeken naar andere potentiële risicofactoren die een rol kunnen spelen bij de waargenomen bijwerkingen, waaronder aspecten die betrekking hebben op de veehouderij.

Het CVMP heeft de door de vergunninghouder voorgestelde maatregelen om het risico op bijwerkingen na gebruik van het middel te verkleinen, waaronder de hieronder uiteengezette wijzigingen in de productinformatie, in overweging genomen. De wijzigingen in de productinformatie werden ondersteund aangezien deze geacht werden te leiden tot betere informatie over bijwerkingen, aanscherping van de controle bij kuddes waar bijwerkingen optreden, gelet op de ervaringen inzake geneesmiddelenbewaking tot op heden, en de uitvoering van voorzorgsmaatregelen voor de behandeling van dieren met een lage voedingsstatus.

Rubriek 4.5 'Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik' van de samenvatting van de productkenmerken: Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dieren die mogelijk een lage voedingsstatus hebben aangezien dit de vatbaarheid voor bijwerkingen kan vergroten.

Rubriek 4.6 'Bijwerkingen (frequentie en ernst)' van de samenvatting van de productkenmerken

In zeer zeldzame gevallen (minder dan 1 op de 10 000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten) kunnen neurologische tekenen zoals blindheid, ataxie en neiging tot liggen optreden na toediening van het middel. Deze gevallen kunnen ook gepaard gaan met gastro-intestinale tekenen zoals anorexie en diarree, en in extreme gevallen kunnen de tekenen aanhouden en tot de dood van het dier leiden.

Hoewel de totale incidentie van bijwerkingen zeer laag is, is geconstateerd dat, wanneer er in een kudde een bijwerking optreedt, er mogelijk verschillende dieren ziek worden. Indien er bij één dier neurologische tekenen worden waargenomen, wordt geadviseerd de controle van alle behandelde dieren op kuddeniveau te verscherpen.

Het CVMP heeft zich ook gebogen over een door de vergunninghouder voorgesteld risicobeheerplan dat voorziet in een jaarlijkse PSUR-rapportage voor Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen, uitgebreid vervolgonderzoek van geneesmiddelenbewakingsrapporten (waaronder de verzameling van gegevens over behandelde dieren binnen dezelfde kudde die niet ziek zijn geworden) en een voorstel

voor 'voorlichting, training en begeleiding' voor eindgebruikers om ervoor te zorgen dat de risico's van de middelen en de voorzorgsmaatregelen voor gebruik volledig duidelijk zijn. De maatregelen in het door de vergunninghouder voorgestelde risicobeheerplan werden ondersteund. Verdere verfijning van deze maatregelen wordt hieronder beschreven.

Het voorstel voor jaarlijkse indiening van PSUR's voor alle betrokken geneesmiddelen die gerelateerd zijn aan Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen, werd ondersteund. Er werd benadrukt dat de analyse en de berekening van de incidentie moeten worden uitgevoerd op basis van het geheel aan gegevens, waarbij echter ook precies moet worden vastgesteld op welk middel afzonderlijke meldingen van bijwerkingen betrekking hebben. Ook dient per lidstaat te worden aangegeven wat het specifieke verkoopvolume voor afzonderlijke middelen is. De gedetailleerde resultaten van onderzoek naar bijwerkingen en de analyse ervan moet in iedere PSUR worden opgenomen.

Er werd geadviseerd aanvullende gegevens te verzamelen voor bijwerkingen die zich in de toekomst voordoen, om het potentiële risico van de middelen, waaronder de potentiële toxiciteit van closantel, te bepalen en de potentiële risicofactoren in verband met de bijwerkingen die na de behandeling worden gemeld, te onderzoeken. Post-mortemanalyse van fatale gevallen werd noodzakelijk geacht om de mogelijke rol van de toxiciteit van closantel vast te stellen en andere ziekteprocessen te diagnosticeren. Aangezien het verband tussen de plasmaconcentratie van closantel en toxiciteit nog niet is vastgesteld, werd daarnaast aangeraden resultaten van bloedplasmamonsters en informatie over de duur van de behandeling, de aanvang van klinische tekenen en de bemonstering te overleggen. Er moeten aanvullende diagnostische analyses, waaronder bloedmonsters (met inbegrip van biochemie en analyse van micronutriënten) en fecesanalyse, worden uitgevoerd bij de zieke dieren, waarbij erop toegezien moet worden dat alle monsters op passende wijze worden behandeld om vertekening van de resultaten te voorkomen. Er werd ook geadviseerd ervoor te zorgen dat er gegevens worden verzameld over een representatieve steekproef onder behandelde dieren binnen dezelfde kudde die niet ziek zijn geworden. Ook moet er informatie worden verzameld over de getroffen kudde en het foksysteem in het algemeen, waaronder de gezondheidstoestand van de kudde. De gedetailleerde resultaten van deze analyses moeten regelmatig worden gerapporteerd, dat wil zeggen telkens wanneer een PSUR wordt ingediend, zodra er sprake is van een significante bevinding of wanneer erom wordt verzocht.

Ook werd voorgesteld 'voorlichting, training en begeleiding' aan te bieden aan eindgebruikers zodat zij de risico's van de middelen en de voorzorgsmaatregelen voor gebruik beter begrijpen. Overeenkomstig de eisen dienen alle communicatie-instrumenten met betrekking tot de geneesmiddelenbewaking voorafgaand aan de verspreiding ervan ter informatie te worden ingediend bij de betrokken nationale bevoegde instanties.

Er werd voorgesteld derden die bij activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking betrokken zijn (bijv. distributeurs), in kennis te stellen van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen. Dit dient te gebeuren voordat deze maatregelen ten uitvoer worden gelegd en daarna wanneer wijzigingen noodzakelijk worden geacht. Aanpassingen van het risicobeheerplan waarin de risicobeperkende en controlemaatregelen worden omschreven, dienen waar nodig te worden voorgesteld zodra een kwestie zich voordoet. Afgezien daarvan moet het risicobeheerplan ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden beoordeeld in combinatie met de indiening van de PSUR.

3. Baten-risicobeoordeling

Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen is in verschillende EU-lidstaten goedgekeurd. De middelen zijn werkzaam voor gebruik bij rundvee voor de behandeling van gemengde infestaties met trematoden (leverbot) en nematoden of artropoden veroorzaakt door rondwormen, longwormen, oogwormen, horzellarven, mijten en luizen.

Een indirect voordeel, zo wordt opgemerkt, is dat pour-on-middelen vaak boven injecteerbare middelen worden verkozen omdat ze eenvoudig zijn toe te dienen. Closantel is een alternatief flukicide voor tricloabendazol, waartegen steeds meer weerstand ontstaat. Andere behandelingsopties zijn beperkt werkzaam tegen onvolwassen leverbot.

De voornaamste risico's in verband met het middel zijn potentiële bijwerkingen die gepaard gaan met neurologische tekenen (ataxie, neiging tot liggen, parese/paralyse en blindheid) en/of maag-darmstelselaandoeningen (diarree, anorexie, enz.) bij behandelde dieren, waarvan sommige een fatale uitkomst hadden. De aard van de bijwerkingen was kenmerkend voor de klinische tekenen die worden geassocieerd met toxiciteit door overdosering van closantel, hoewel opgemerkt werd dat de zieke dieren volgens de meldingen doorgaans met de aanbevolen dosering behandeld werden.

Tussen 2000 en 30 juni 2015 zijn in totaal 371 meldingen van bijwerkingen gedaan in de EU, waarvan volgens de vergunninghouder 65% betrekking had op toxiciteit bij dieren, voornamelijk in Frankrijk (120 meldingen) en het Verenigd Koninkrijk (91 meldingen). De totale incidentie van bijwerkingen in de EU ten opzichte van de verkoopvolumes werd geclassificeerd als 'zeer laag' (0,003%) en werd geacht binnen aanvaardbare limieten te vallen. Er werden hogere incidentiewaarden gemeld in Zweden (0,011%) en Frankrijk (0,007%). Er werd opgemerkt dat deze voorvallen vaak betrekking hadden op meer dan één dier binnen een getroffen kudde. Het gemiddelde aantal zieke dieren per melding in de EU was 3,9. Het bleef echter onduidelijk waarom de frequentie van gemelde bijwerkingen in Frankrijk hoger was dan in andere lidstaten, en de vergunninghouder heeft verder onderzoek naar de oorzaak in gang gezet.

Er zijn maatregelen voorgesteld om het risico op bijwerkingen na gebruik van het middel te verkleinen, waaronder wijzigingen in de productinformatie (zoals uiteengezet in bijlage III van het advies) die moeten leiden tot betere informatie over bijwerkingen, aanscherping van de controle bij kuddes waar bijwerkingen optreden en de uitvoering van voorzorgsmaatregelen voor de behandeling van dieren met een lage voedingsstatus. Daarnaast stelde de vergunninghouder voor een risicobeheerplan ten uitvoer te leggen bestaande uit jaarlijkse indiening van 'gecombineerde' PSUR-rapporten voor Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen (zoals uiteengezet in bijlage I van het advies), uitgebreid onderzoek van toekomstige geneesmiddelenbewakingsrapporten waarin gegevens dienen te worden opgenomen over behandelde dieren binnen dezelfde kudde die niet ziek zijn geworden (met inbegrip van de voorgeschiedenis van de boerderij en de gezondheidstoestand van de kudde, beoordeling van de gezondheid en de voedingsstatus van de dieren inclusief biochemie en analyse van micronutriënten), onderzoek naar de potentiële toxiciteit van closantel (door middel van bloedplasmamonsters en post-mortemonderzoek) en 'voorlichting, training en begeleiding' voor eindgebruikers om ervoor te zorgen dat de risico's van de middelen en de voorzorgsmaatregelen voor gebruik volledig duidelijk zijn. Deze maatregelen werden passend geacht ter beperking van de risico's die werden waargenomen na behandeling.

Hoewel het onderliggende mechanisme voor de bijwerkingen nog niet is vastgesteld, werd de baten-risicoverhouding van Closamectine pour-on-oplossing en verwante namen gunstig geacht met inachtneming van de wijzigingen in de productinformatie en de tenuitvoerlegging van aanvullende risicobeperkende en controlemaatregelen die voorzien in jaarlijkse indiening van 'gecombineerde' PSUR's, verder onderzoek van in de toekomst gemelde bijwerkingen en 'voorlichting, training en begeleiding' voor eindgebruikers om de risico's van de middelen en de voorzorgsmaatregelen voor gebruik beter te doen begrijpen.

Redenen voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunning voor CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS in Frankrijk en voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter

Overwegende dat:

- het CVMP op basis van de beoordeelde geneesmiddelenbewakingsgegevens en aanvullende gegevens, waaronder risicobeperkende maatregelen, van oordeel was dat de algehele baten-risicoverhouding positief is voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (zie bijlage I), met inachtneming van de wijzigingen in de productinformatie;

adviseert het CVMP opheffing van de schorsing van de handelsvergunning voor CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS in Frankrijk; wijziging van de handelsvergunningen voor Closametine pour-on-oplossing en verwante namen zoals genoemd in bijlage I, teneinde de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter in overeenstemming te brengen met de aanbevolen veranderingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III; en voorwaarden bij de handelsvergunningen zoals uiteengezet in bijlage IV.

Bijlage III

**Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting
van productkenmerken en bijsluiter**

Samenvatting van de producteigenschappen

Toevoegen bij alle producten (indien nog niet gedaan):

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

.....

Zorgvuldigheid dient te worden betracht bij de behandeling van mogelijk ondervoede dieren, aangezien die door ondervoeding ontvankelijker zijn voor mogelijke bijwerkingen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeer zeldzame gevallen (minder dan 1 dier op de 10.000 dieren, met inbegrip van geïsoleerde gevallen) kunnen na toediening van het product neurologische symptomen optreden, zoals blindheid, ataxie en verwenteling. Deze gevallen kunnen ook gepaard gaan met gastro-intestinale symptomen, zoals anorexie en diarree, en in extreme gevallen kunnen de symptomen aanhouden en leiden tot de dood van het dier.

Ook al is de algemene incidentie van bijwerkingen zeer zeldzaam, er is vastgesteld dat bij het optreden van een bijwerking in een kudde, diverse dieren daar last van hebben. Daarom is het raadzaam om bij waarneming van neurologische symptomen bij één dier alle behandelde dieren in de kudde onder strenger toezicht te stellen.

Bijsluiter:

Toevoegen bij alle producten (indien nog niet gedaan):

6 Bijwerkingen

In zeer zeldzame gevallen (minder dan 1 dier op de 10.000 dieren, met inbegrip van geïsoleerde gevallen) kunnen na toediening van het product neurologische symptomen optreden, zoals blindheid, ataxie en verwenteling. Deze gevallen kunnen ook gepaard gaan met gastro-intestinale symptomen, zoals anorexie en diarree, en in extreme gevallen kunnen de symptomen aanhouden en leiden tot de dood van het dier.

Ook al is de algemene incidentie van bijwerkingen zeer zeldzaam, er is vastgesteld dat bij het optreden van een bijwerking in een kudde, diverse dieren daar last van hebben. Daarom is het raadzaam om bij waarneming van neurologische symptomen bij één dier alle behandelde dieren in de kudde onder strenger toezicht te stellen.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

.....

Zorgvuldigheid dient te worden betracht bij de behandeling van mogelijk ondervoede dieren, aangezien die door ondervoeding ontvankelijker zijn voor mogelijke bijwerkingen.

Bijlage IV

Voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde instanties van de lidstaat of lidstaten of, indien van toepassing, van de rapporterende lidstaat zien erop toe dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet aan de volgende voorwaarden:

- tenuitvoerlegging van een risicobeheerplan dat voorziet in de volgende risicobeperkende en controlemaatregelen:
 - jaarlijkse indiening van PSUR's waarin alle betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn opgenomen (zie bijlage I);
 - intensieve verzameling van gegevens met betrekking tot geneesmiddelenbewakingsrapporten; en
 - voorlichting, training en begeleiding voor eindgebruikers.

Er dient één risicobeheerplan te worden ingediend waarin alle middelen zijn opgenomen die binnen het toepassingsgebied van deze procedure vallen. Het risicobeheerplan moet binnen drie maanden na het Commissiebesluit worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties en moet worden bijgehouden tot de betrokken nationale bevoegde instanties van oordeel zijn dat het risicoprofiel van het middel toereikend gekarakteriseerd is en alle passende risicobeperkende en controlemaatregelen ten uitvoer zijn gelegd.