

## **Anexa I**

**Lista cu denumirile, formele farmaceutice, concentrația  
medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea de  
administrare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din  
statele membre**

| <b>Statul membru (UE / SEE)</b> | <b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>                                | <b>Denumire atribuită</b>                                            | <b>INN</b>              | <b>Concentrație</b> | <b>Formă farmaceutică</b> | <b>Specii țintă</b> | <b>Calea de administrare</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
| Austria                         | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder             | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Belgia                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee        | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Republica Cehă                  | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Danemarca                       | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin Pour-On                                                  | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Franța                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS                             | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |

| <b>Statul membru (UE / SEE)</b> | <b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>                                | <b>Denumire atribuită</b>                                               | <b>INN</b>              | <b>Concentrație</b> | <b>Formă farmaceutică</b> | <b>Specii țintă</b> | <b>Calea de administrare</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
| Germania                        | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Grecia                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή              | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Irlanda                         | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle              | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Irlanda                         | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closivet Pour-On Solution for Cattle                                    | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Italia                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini             | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |

| <b>Statul membru (UE / SEE)</b> | <b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>                                | <b>Denumire atribuită</b>                                                  | <b>INN</b>              | <b>Concentrație</b> | <b>Formă farmaceutică</b> | <b>Specii țintă</b> | <b>Calea de administrare</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
| Italia                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini              | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Polonia                         | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła    | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Portugalia                      | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| România                         | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine               | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Spania                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO               | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |

| <b>Statul membru (UE / SEE)</b> | <b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>                                | <b>Denumire atribuită</b>                                               | <b>INN</b>              | <b>Concentrație</b> | <b>Formă farmaceutică</b> | <b>Specii țintă</b> | <b>Calea de administrare</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
| Spania                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closivet Solución Pour- On                                              | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Suedia                          | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt              | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Slovenia                        | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Slovacia                        | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok       | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Regatul Unit                    | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle              | Closantel și Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |

| <b>Statul membru (UE/SEE)</b> | <b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>                                | <b>Denumire atribuită</b>                                    | <b>INN</b>                 | <b>Concentrație</b> | <b>Formă farmaceutică</b> | <b>Specii țintă</b> | <b>Calea de administrare</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
| Regatul Unit                  | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Closiver 5mg/ml +<br>200mg/ml Pour-On Solution<br>for Cattle | Closantel și<br>Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |
| Regatul Unit                  | Norbrook Laboratories Ltd<br>Station Works,<br>Newry, BT35 6JP<br>Irlanda de Nord | Norofas Pour-On Solution for<br>Cattle                       | Closantel și<br>Ivermectin | 5 mg/ml<br>200mg/ml | Soluție pour-on           | Bovine              | Uz topic                     |

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului**

# Rezumat general al evaluării științifice pentru Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate (vezi anexa I)

## 1. Introducere

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS este un medicament de uz veterinar care a fost autorizat în Franța din 25 mai 2011 în urma unei proceduri descentralizate (UK/V/0369/001), având ca stat membru de referință Regatul Unit. Produsul este eficient pentru utilizarea la bovine pentru tratamentul infestațiilor mixte cu trematode (gălbează) și nematode sau artropode provocate de viermi rotunzi, viermi pulmonari, viermi oculari, streche, căpușe și păduchi.

Closamectin soluție pour-on trebuie administrat topic la o doză de 500 mg ivermectină pe kg greutate corporală și 20 mg closantel pe kg greutate corporală (1 ml pe 10 kg greutate corporală). Produsul nu trebuie reaplicat la bovine (în decurs de 7 săptămâni).

În cadrul altor două proceduri descentralizate și a trei proceduri naționale, au fost autorizate și alte medicamente de uz veterinar, cu aceeași compoziție calitativă și cantitativă, care aparțin aceluiași deținător al autorizației de comercializare, Norbrook Laboratories Ltd, după cum urmează:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Regatul Unit, Irlanda);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Regatul Unit); Closamectin 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Germania, Grecia, Italia, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlanda);
- Closivet Solución Pour-On (Spania); și
- Vermax Pour-On 5 mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italia).

La 19 iunie 2015, ANMV a difuzat o alertă rapidă prin care notifica statele membre, Comisia Europeană și Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la intenția de a suspenda autorizația de comercializare pentru CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS în Franța, ca urmare a evaluării datelor de farmacovigilență. Între 25 mai 2011 și 31 mai 2015, ANMV a primit un total de 123 de raportări de evenimente adverse care au implicat CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS în care au fost afectate 401 animale, iar 121 au murit. Evenimentele adverse au fost asociate în principal cu semne neurologice (ataxie, decubit, pareză/paralizie și orbire) și/sau tulburări gastrointestinale (diaree, anorexie etc.), iar unele dintre acestea au avut o evoluție letală. ANMV a considerat că natura semnelor clinice raportate indică semne clinice asociate cu toxicitatea indusă de supradozajul cu closantel. Cu toate că s-a considerat că incidența globală a evenimentelor adverse se încadrează în limitele acceptabile [0,006 % în ultimul raport periodic anual actualizat privind siguranța (RPAS)], apariția în continuare a evenimentelor adverse grave și gravitatea pierderilor ulterioare la nivelul fermelor din Franța au fost considerate semnificative, ceea ce a dus la suspendarea autorizației de comercializare în Franța la 6 iulie 2015. De asemenea, produsul a fost rechemat din clinicile veterinare și de la nivelul comercianților cu ridicata.

Produsele menționate anterior au aceeași compoziție calitativă și cantitativă și, prin urmare, s-a considerat că aspectele descrise privind sănătatea animalelor sunt aplicabile și acestor produse.

## 2. Discutarea datelor disponibile

Pentru a investiga posibila legătură dintre evenimentele adverse observate și Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate, CVMP a analizat datele prezentate de deținătorul autorizației de



comercializare, Norbrook Laboratories Ltd. Acestea au inclus o evaluare a literaturii științifice de specialitate privind farmacologia și toxicologia ivermectinei și a closantelului, experiența cumulată de farmacovigilență ca urmare a utilizării produselor în Uniunea Europeană (UE) din 2009, o comparație cu produsele pe bază de ivermectină și cu formulările injectabile ivermectină/closantel deținute de deținătorul autorizației de comercializare, investigațiile realizate de deținătorul autorizației de comercializare pentru identificarea factorilor posibili implicați în evenimentele adverse raportate și propunerile de măsuri și acțiuni pentru reducerea riscurilor.

Pe lângă datele de farmacovigilență prezentate de deținătorul autorizației de comercializare, când a fost posibil au fost prezentate rezultate ale testelor de diagnostic (de exemplu, teste de sânge și examinări post-mortem etc.) pentru investigarea evenimentelor adverse. CVMP a considerat că semnele clinice din evenimentele adverse raportate au fost asemănătoare cu cele observate în asociere cu toxicitatea indusă de supradozarea closantelului, cu toate că acest lucru nu a putut fi confirmat definitiv întrucât nu au fost realizate examinări post-mortem pentru toate evenimentele letale. S-a reținut faptul că, în general, s-a raportat că produsul a fost administrat la doza recomandată. S-a emis ipoteza conform căreia este posibil ca, la unele dintre animalele observate cărora le-a fost aplicată doza corectă, comportamentul de lingere să contribuie la supraexpunerea care să ducă la toxicitatea closantelului, cu toate că acest lucru nu a fost confirmat definitiv.

De asemenea, CVMP a evaluat datele prezentate pentru obținerea autorizației de comercializare pentru produsele combinate pour-on, concentrându-se în special asupra studiilor privind siguranța animalului țintă și a evenimentelor toxice identificate în cadrul studiilor și în literatura de specialitate publicată. Studiile anterioare introducerii pe piață au avut tendința să sugereze că ambele formulări, combinațiile ivermectină/closantel și cele care conțin numai closantel, au fost bine tolerate la bovine la doze de până la de 3 ori doza recomandată, chiar și în cazul administrării repetate. În plus, observațiile realizate asupra consecințelor comportamentului de lingere/curățare au sugerat că doza maximă administrată oral nu a părut să producă niciun efect advers. Din evaluarea literaturii de specialitate prezentate a reieșit că a existat variabilitate între animale din punct de vedere al răspunsului clinic, la același nivel de supradozaj. Acest lucru poate sugera că în teren există factori de risc care au dus fie la supraexpunerea anumitor animale la closantel, fie la creșterea sensibilității intrinseci a acestor animale la efectele toxice ale closantelului.

A fost realizată o analiză comparativă a profilului de siguranță la bovine pentru alte produse care conțin ivermectină și/sau closantel deținute de deținătorul autorizației de comercializare (care a inclus și produsul combinat injectabil). CVMP a considerat profilul clinic al formulărilor combinate injectabile și pour-on ca fiind comparabil, cu excepția semnelor de orbire/afectare a vederii (raportate numai cu produsele pour-on) și al semnelor de la locul de aplicare și al semnelor respiratorii (raportate numai cu produsul injectabil). De asemenea, s-a reținut faptul că incidența globală a reacțiilor adverse a fost puțin mai mare pentru produsul combinat injectabil atunci când a fost comparat cu produsele pour-on; în medie, a existat un număr mai mare de animale implicate în fiecare raportare, deși incidența raportată a mortalității a fost mai scăzută. Cu toate că rapoartele de farmacovigilență au indicat posibila toxicitate a closantelului drept cauză subiacentă, s-a reținut faptul că raportările de evenimente neurologice (inclusiv a unui caz de orbire) și de diaree au survenit în asociere cu formulările care conțineau numai ivermectină. Prin urmare, s-a considerat a fi dificil de stabilit dacă semnele clinice observate care indică toxicitate se pot datora componentelor ivermectină și/sau closantel din produsul combinat Closamectin Pour-On.

CVMP a analizat datele suplimentare în legătură cu raportările de evenimente adverse prezentate de deținătorul autorizației de comercializare pentru a investiga factorii de risc potențiali asociați cu evenimentele adverse la animale și explicațiile posibile pentru incidența mai mare a evenimentelor adverse letale raportate în Franța în comparație cu alte state membre ale UE. Datele analizate nu au indicat vârsta, sexul, rasa sau distribuția geografică drept factori de risc potențiali pentru evenimentele

adverse observate. Totuși, s-a sugerat că linsul/curățarea, asociate probabil cu sistemele predominante de creștere a bovinelor de carne din Franța ar putea explica, parțial, numărul de evenimente relativ mai mare raportate aici. Până în prezent nu există însă dovezi care să susțină această ipoteză.

În 2015, au fost inițiate investigații suplimentare la animalele afectate, care au implicat monitorizarea nivelurilor sangvine ale vitaminelor A și E și ale seleniului din probe prelevate atât de la animale afectate, cât și de la animale neafectate. În general, aceste deficiențe, alături de starea de nutriție necorespunzătoare, au fost considerate drept factori potențiali asociați cu evenimentele adverse observate în urma tratamentului, precum și drept posibile explicații pentru frecvența mai mare a evenimentelor adverse raportate în Franța. Cu toate acestea, s-a considerat că sunt necesare investigații ulterioare care să confirme sau să respingă starea de nutriție și deficiențele specifice micronutrienților drept factori de risc pentru efectele adverse observate la animale în urma folosirii Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate. De asemenea, această urmărire trebuie să continue să investigheze alți factori de risc potențiali care pot să aibă un rol în evenimentele adverse observate, inclusiv, de exemplu, aspecte în legătură cu creșterea animalelor.

Comitetul a analizat măsurile propuse de deținătorul autorizației de comercializare pentru reducerea riscului de evenimente adverse în urma folosirii produsului, care au inclus modificările la informațiile referitoare la produs detaliate mai jos. Modificările la informațiile referitoare la produs au fost susținute întrucât s-a considerat că acestea îmbunătățesc informațiile privind evenimentele adverse, întăresc supravegherea la efectivele în care apar evenimente adverse, în conformitate cu experiența de farmacovigilență actuală, și introduc precauții pentru tratamentul animalelor cu o stare de nutriție necorespunzătoare.

*RCP secțiunea 4.5 Precauții speciale pentru utilizare: Precauții speciale pentru utilizare la animale:*

*Trebuie procedat cu atenție specială când sunt tratate animale care se pot afla într-o stare de nutriție necorespunzătoare, întrucât aceasta poate mări susceptibilitatea de apariție a evenimentelor adverse.*

*RCP secțiunea 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)*

*În cazuri foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000, incluzând raportările izolate) după administrarea produsului pot apărea semne neurologice, cum ar fi orbire, ataxie și decubit. Aceste cazuri pot fi asociate și cu semne gastrointestinale, cum ar fi anorexie și diaree, iar în cazuri extreme semnele pot persista și pot duce la moartea animalului.*

*Chiar dacă incidența globală a evenimentelor adverse este foarte rară, s-a remarcat că, atunci când există un eveniment advers într-un efectiv, este posibil să fie afectate mai multe animale. Prin urmare, în cazul în care se observă semne neurologice la un animal, se recomandă întărirea supravegherii tuturor animalelor tratate, la nivelul efectivului.*

De asemenea, CVMP a analizat planul de management al riscurilor propus de deținătorul autorizației de comercializare prin care se detaliază raportarea anuală RPAS pentru Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate, investigarea detaliată suplimentară a rapoartelor de farmacovigilență (inclusiv colectarea datelor privind animalele neafectate tratate din cadrul aceleiași efectiv) și o propunere pentru „educarea, instruirea și îndrumarea” utilizatorilor finali pentru a se garanta că riscurile produsului și precauțiile de utilizare sunt înțelese pe deplin. Au fost susținute măsurile detaliate din planul de management al riscurilor propuse de deținătorul autorizației de comercializare, împreună cu clarificarea suplimentară descrisă mai jos.

Au fost susținute propunerile pentru depunerile anuale ale RPAS, care au vizat toate produsele înrudite cu Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate. A fost evidențiat faptul că analiza și calculul

incidenței trebuie realizate asupra ansamblului datelor, asigurându-se totuși și o identificare exactă a produsului vizat pentru raportările evenimentelor adverse individuale. De asemenea, trebuie raportate separat volumele de vânzări pentru produse specifice pentru fiecare stat membru. Rezultatele detaliate ale investigațiilor evenimentelor adverse și ale analizei acestora trebuie incluse în fiecare RPAS.

S-a recomandat colectarea de date suplimentare pentru evenimentele adverse care vor surveni pe viitor, pentru a se determina rolul posibil al produselor, inclusiv toxicitatea potențială a closantelului, și totodată investigarea factorilor de risc potențiali asociați cu evenimentele adverse raportate în urma tratamentului. Analiza post-mortem a cazurilor letale a fost considerată necesară pentru a stabili rolul posibil al toxicității closantelului, precum și pentru diagnosticarea oricăror alte procese patologice. În plus, întrucât nu a fost stabilită încă legătura dintre closantelul plasmatic și toxicitate s-a recomandat, de asemenea, să fie prezentate rezultatele prelevării probelor de plasmă sangvină, împreună cu informații privind momentul începerii tratamentului, debutul semnelor clinice și prelevarea. Trebuie realizate analize diagnostic suplimentare, inclusiv analiza probelor de sânge (care să cuprindă analize biochimice și ale micronutrienților) și a fecalelor, la animalele afectate, asigurându-se că toate probele sunt manipulate în mod corespunzător pentru a preveni introducerea oricărei erori sistematice în analize. De asemenea, s-a recomandat să se asigure colectarea de date de la un eșantion reprezentativ de animale neafectate tratate din cadrul aceluiași efectiv. De asemenea, trebuie colectate informații privind efectivul afectat și sistemul de creștere a animalelor în general, inclusiv starea de sănătate a efectivului. Rezultatele detaliate ale acestor analize trebuie raportate la intervale regulate împreună cu fiecare depunere a RPAS și imediat în cazul oricărei constatări importante sau la cerere.

De asemenea, s-a propus furnizarea de „educație, instruire și îndrumare” pentru utilizatorii finali pentru îmbunătățirea înțelegerii cu privire la riscurile produselor și precauțiile de utilizare. În conformitate cu cerințele, înainte de diseminare toate instrumentele de comunicare privind farmacovigilența trebuie prezentate spre informare ANC în cauză.

S-a propus ca părțile terțe implicate în activitățile de farmacovigilență în legătură cu aceste produse (de exemplu, distribuitori) să fie informate cu privire la măsurile de management al riscurilor propuse. Acest lucru trebuie făcut înainte de punerea lor în aplicare, precum și pentru orice modificări viitoare ale măsurilor considerate necesare. Actualizările planului de management al riscurilor care să detalieze măsurile de reducere a riscurilor și măsurile de supraveghere trebuie propuse în funcție de necesități și în momentul în care apare orice problemă; în caz contrar, planul de management al riscurilor trebuie revizuit cel puțin o dată pe an, coroborat cu depunerea RPAS.

### **3. Evaluarea raportului beneficiu-risc**

Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate este autorizat în mai multe state membre ale UE. Produsele sunt eficace pentru utilizarea la bovinele de carne pentru tratamentul infestațiilor mixte cu trematode (gălbează) și nematode sau artropode provocate de viermi rotunzi, viermi pulmonari, viermi oculari, streche, căpușe și păduchi.

Ca beneficiu indirect, s-a remarcat faptul că produsele pour-on sunt deseori preferate celor injectabile datorită ușurinței în administrare. Closantel este un fasciolocid alternativ pentru triclabendazol, la care apare rezistență. Alte opțiuni de tratament prezintă o activitate limitată împotriva gălbezilor tinere.

Riscurile principale asociate cu produsul au legătură cu potențialul de evenimente adverse care includ semne neurologice (ataxie, decubit, pareză/paralizie și orbire) și/sau tulburări gastrointestinale (diaree, anorexie etc.) la animalele tratate, iar unele dintre acestea au fost letale. Natura evenimentelor adverse a indicat semne clinice asociate cu toxicitatea indusă de supradozarea closantelului, deși s-a reținut faptul că, în general, s-a raportat că animalele afectate au fost tratate conform dozei recomandate.

Din 2000 până la 30 iunie 2015, în UE au fost prezentate în total 371 de raportări privind evenimente adverse; din care, potrivit deținătorului autorizației de comercializare, 65 % au vizat toxicitatea la animale, în special în Franța (120 de raportări) și în Regatul Unit (91 de raportări). Incidența globală a evenimentelor adverse în UE, raportată la volumele de vânzări, a fost clasificată ca fiind „foarte rară” (0,003 %) și s-a considerat că se încadrează în limitele acceptabile. Valori mai mari ale incidenței au fost raportate în Suedia (0,011 %) și în Franța (0,007 %). S-a reținut faptul că, deseori, aceste evenimente au implicat mai mult de un animal din efectivele infectate. Numărul mediu de animale infectate pe raportare eveniment advers în UE a fost de 3,9. A rămas însă neclar de ce frecvența evenimentelor adverse raportate în Franța a fost mai mare decât pentru celelalte state membre, iar deținătorul autorizației de comercializare a inițiat investigații suplimentare în acest sens.

Au fost propuse măsuri de reducere a riscului de evenimente adverse ca urmare a folosirii produsului. Acestea au inclus modificări ale informațiilor referitoare la produs (astfel cum sunt detaliate în anexa III a avizului) pentru îmbunătățirea informațiilor privind evenimentele adverse, întărirea supravegherii la efectivele în care apar evenimente adverse și introducerea precauțiilor pentru tratamentul animalelor cu o stare de nutriție necorespunzătoare. În plus, deținătorul autorizației de comercializare a propus aplicarea unui plan de management al riscurilor care cuprinde depunerea anuală a rapoartelor RPAS „combinate” pentru produsele care vizează Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate (astfel cum sunt detaliate în anexa I la aviz); investigarea detaliată a viitoarelor rapoarte de farmacovigilență, care trebuie să includă date colectate de la animalele neafectate tratate din cadrul aceluiași efectiv (inclusiv istoricul fermei și starea de sănătate a efectivului, evaluarea sănătății animale și starea de nutriție, care să cuprindă analiza biochimică și a micronutrienților; investigarea toxicității potențiale a closantelului (prin intermediul prelevării probelor de plasmă sanguină și al examinărilor post-mortem); și „educare, instruire și îndrumare” pentru utilizatorii finali pentru a se garanta că riscurile produsului și precauțiile de utilizare sunt înțelese pe deplin. Aceste măsuri au fost considerate ca fiind adecvate pentru reducerea riscurilor observate în urma tratamentului.

Cu toate că mecanismul subiacent pentru evenimentele adverse nu a fost încă stabilit, raportul beneficiu-risc pentru Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate a fost considerat ca fiind favorabil sub rezerva modificărilor în informațiile referitoare la produs și a aplicării măsurilor suplimentare de reducere a riscurilor și de supraveghere pentru a prezenta RPAS-uri anuale „combinate”, investigarea în continuare a evenimentelor adverse raportate pe viitor și furnizarea de „educație, instruire și îndrumare” utilizatorilor finali pentru a îmbunătăți înțelegerea cu privire la riscurile produsului și precauțiile în utilizare.

## **Motive pentru ridicarea suspendării autorizației de comercializare pentru CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS în Franța și modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și a prospectului**

Întrucât:

- pe baza datelor de farmacovigilență și a datelor suplimentare evaluate, inclusiv a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc este pozitiv pentru medicamentele de uz veterinar (vezi anexa I) sub rezerva modificării informațiilor referitoare la produs;

CVMP a recomandat ridicarea suspendării autorizației de comercializare pentru CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS în Franța; modificarea autorizațiilor de comercializare pentru Closamectin soluție pour-on și denumirile asociate, astfel cum sunt menționate în anexa I pentru a modifica

rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul în conformitate cu modificările recomandate în informațiile referitoare la produs astfel cum sunt stabilite în anexa III; și condițiile autorizațiilor de comercializare astfel cum sunt stabilite în anexa IV.

## **Anexa III**

### **Amendamente la rezumatul caracteristicilor produsului și la prospect**

## Rezumatul caracteristicilor produsului

Se vor adăuga pentru toate produsele (în cazul în care nu sunt deja prezente):

### 4.5 Precauții speciale pentru utilizare

#### Precauții speciale pentru utilizare la animale

.....

Se recomandă prudență la tratarea animalelor care ar putea avea un statut nutrițional deficitar, deoarece acesta poate mări probabilitatea producerii reacțiilor adverse.

### 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

În cazuri foarte rare (mai puțin de 1 din 10.000 de animale, inclusiv rapoartele izolate), administrarea medicamentului poate fi urmată de apariția semnelor neurologice cum sunt orbirea, ataxia și decubitul. Aceste cazuri pot fi de asemenea asociate cu semne gastrointestinale cum sunt anorexia și diareea, iar în cazuri extreme semnele pot persista, ducând la moartea animalului.

Deși incidența globală a reacțiilor adverse este foarte rară, s-a constatat că, la apariția unei reacții adverse într-o turmă, pot fi afectate mai multe animale. De aceea, în cazul observării semnelor neurologice la un animal, se recomandă impunerea supravegherii, la nivelul turmei, a tuturor animalelor tratate.

## Prospect:

Se vor adăuga pentru toate produsele (în cazul în care nu sunt deja prezente):

### 6 Reacții adverse

În cazuri foarte rare (mai puțin de 1 din 10.000 de animale, inclusiv rapoartele izolate), administrarea medicamentului poate fi urmată de apariția semnelor neurologice cum sunt orbirea, ataxia și decubitul. Aceste cazuri pot fi de asemenea asociate cu semne gastrointestinale cum sunt anorexia și diareea, iar în cazuri extreme semnele pot persista, ducând la moartea animalului.

Deși incidența globală a reacțiilor adverse este foarte rară, s-a constatat că, la apariția unei reacții adverse într-o turmă, pot fi afectate mai multe animale. De aceea, în cazul observării semnelor neurologice la un animal, se recomandă impunerea supravegherii, la nivelul turmei, a tuturor animalelor tratate.

## 12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

#### Precauții speciale pentru utilizare la animale

.....

Se recomandă prudență la tratarea animalelor care ar putea avea un statut nutrițional deficitar, deoarece acesta poate mări probabilitatea producerii reacțiilor adverse.

## **Anexa IV**

### **Condițiile autorizațiilor de comercializare**

Autoritățile naționale competente din statul (statele) membru (membre) sau din statul (statele) membru (membre) de referință, după caz, se asigură că deținătorul autorizației de comercializare îndeplinește următoarele condiții:

- aplicarea unui plan de management al riscurilor care abordează următoarele măsuri de reducere a riscurilor și de supraveghere:
  - depuneri anuale ale RPAS care să acopere toate medicamentele de uz veterinar vizate (vezi anexa I);
  - intensificarea eforturilor de colectare a datelor în legătură cu rapoartele de farmacovigilență; și
  - educație, instruire și îndrumare pentru utilizatorii finali.

Trebuie prezentat un plan unic de management al riscurilor care să acopere toate produsele cuprinse în obiectul acestei proceduri. Planul de management al riscurilor trebuie prezentat autorităților naționale competente în termen de 3 luni de la decizia Comisiei și menținut până când autoritățile naționale competente în cauză consideră că profilul de risc al produsului a fost suficient caracterizat și toate măsurile adecvate de reducere a riscurilor și de supraveghere au fost aplicate.