

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, síly veterinárního léčivého přípravku, živočišných druhů, cest podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Rakousko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Belgie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Česká republika	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Dánsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin Pour-On	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Francie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Německo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Řecko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Irsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Irsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Itálie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Itálie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Polsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Portugalsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Rumunsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Španělsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Španělsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closivet Solución Pour- On	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Švédsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Slovinsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Slovensko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Velká Británie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Velká Británie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání
Velká Británie	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severní Irsko	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel a Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok pro nalévání na hřbet	Skot	Lokální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Closamectin Pour-On Solution a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS je veterinární léčivý přípravek, který je ve Francii registrován od 25. května 2011 na základě decentralizovaného postupu (UK/V/0369/001), ve kterém jako referenční členský stát vystupovalo Spojené království. Přípravek je účinný při použití u skotu k léčbě smíšených infestací motolicemi (Trematoda) a hlísty nebo členovci, např. škrkavkami, plicnivkami, očními červy, střečky, roztoči a vešmi.

Přípravek Closamectin Pour-On Solution se má podávat lokálně v dávce 500 mg ivermektinu na kg živé hmotnosti a 20 mg klosantelu na kg živé hmotnosti (1 ml na 10 kg živé hmotnosti). Přípravek by se neměl u skotu aplikovat opakovaně (během 7 týdnů).

V rámci dvou dalších decentralizovaných postupů a tří vnitrostátních postupů byly registrovány také další níže uvedené veterinární léčivé přípravky se stejným kvalitativním a kvantitativním složením, patřící stejnému držiteli rozhodnutí o registraci, společnosti Norbrook Laboratories Ltd.:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Spojené království, Irsko),
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Spojené království), Closamectin 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Belgie, Česká republika, Dánsko, Itálie, Německo, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko, Španělsko a Švédsko),
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irsko),
- Closivet Solución Pour-On (Španělsko) a
- Vermax Pour-On 5 mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Itálie).

Dne 19. června 2015 agentura ANMV vydala po vyhodnocení farmakovigilančních údajů rychlé upozornění s cílem vyrozumět členské státy, Evropskou komisi a Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o záměru pozastavit rozhodnutí o registraci pro přípravek CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS ve Francii. Agentura ANMV obdržela v období od 25. května 2011 do 31. května 2015 v souvislosti s přípravkem CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS celkem 123 hlášení o nežádoucích příhodách, v jejichž rámci bylo postiženo 401 zvířat a 121 jich uhynulo. Nežádoucí příhody byly v zásadě spojeny s neurologickými příznaky (ataxií, poleháváním, parézou/paralýzou a slepotou) a/nebo gastrointestinálními poruchami (průjmem, chorobným nechutenstvím atd.), z nichž některé měly fatální následky. Agentura ANMV usoudila, že povaha hlášených klinických příznaků naznačuje souvislost s toxicitou klosantelu při předávkování. Ačkoliv rozmezí celkové incidence nežádoucích příhod bylo považováno za přijatelné (0,006 % podle poslední každoroční pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)), pokračující výskyt závažných nežádoucích příhod a závažnost následných ztrát na farmách ve Francii byly považovány za významné, což vedlo dne 6. července 2015 k pozastavení rozhodnutí o registraci ve Francii. Přípravek byl také stažen z veterinárních klinik a velkoobchodního prodeje.

Výše zmíněné přípravky mají stejné kvalitativní i kvantitativní složení, a tudíž se předpokládalo, že popsané problémy týkající se zdraví zvířat se vztahují i na ně.

2. Diskuse o dostupných údajích

Za účelem prozkoumání možné souvislosti mezi pozorovanými nežádoucími příhodami a přípravkem Closamectin Pour-On Solution a souvisejícími názvy posoudil výbor CVMP údaje poskytnuté držitelem

rozhodnutí o registraci, společností Norbrook Laboratories Ltd. Tyto údaje zahrnovaly přezkoumání vědecké literatury týkající se farmakologických a toxikologických údajů o ivermektinu a klosantelu, zkušenosti týkající se farmakovigilance získané na základě používání přípravků v Evropské unii od roku 2009, porovnání přípravků na bázi ivermektinu s injekčními lékovými formami obsahujícími ivermektin/klosantel, které vlastní držitel rozhodnutí o registraci, výzkumy prováděné držitelem rozhodnutí o registraci kvůli identifikaci možných faktorů, které se podílí na hlášených nežádoucích příhodách, a návrhy na opatření a kroky pro zmírnění rizik.

Kromě farmakovigilančních údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci byly pro zkoumání nežádoucích příhod všude tam, kde to bylo možné, poskytnuty také výsledky diagnostických testů (např. krevních testů, vyšetření *post-mortem* atd.). Výbor CVMP usoudil, že klinické příznaky jsou u hlášených nežádoucích příhod podobné příznakům pozorovaným u toxicity klosantelu při předávkování, což však nemohlo být s určitostí potvrzeno, jelikož vyšetření *post-mortem* nebylo provedeno u všech fatálních příhod. Výbor konstatoval, že podle hlášení byl přípravek většinou podáván v doporučené dávce. Byla vyslovena hypotéza, že u některých pozorovaných zvířat, kterým byla podána správná dávka, může k nadměrné expozici vedoucí k toxicitě klosantelu přispívat olizování. Tato hypotéza nicméně nebyla s určitostí potvrzena.

Výbor CVMP také přezkoumal údaje předložené při žádosti o rozhodnutí o registraci pro kombinované přípravky určené k nalévání na hřbet, přičemž se zaměřil zejména na studie bezpečnosti u cílového druhu zvířat a případy toxicity ze studií a publikované literatury. Studie z období před uvedením přípravku na trh obvykle naznačovaly, že jak kombinované lékové formy obsahující ivermektin/klosantel, tak lékové formy obsahující pouze klosantel jsou u skotu dobře snášeny až do dávky 3krát vyšší, než je doporučeno, a to i v případě opakovaného podání. Pozorování učiněná u následků olizování / úpravy srsti navíc naznačovala, že maximální perorálně podaná dávka pravděpodobně nevede k žádnému nežádoucímu účinku. Z uváděného přehledu literatury se zdálo, že mezi zvířaty existuje variabilita z hlediska jejich klinické reakce na stejnou míru předávkování. To by mohlo naznačovat, že v terénu existují rizikové faktory vedoucí buď k přílišné expozici klosantelu u některých zvířat, nebo ke zvýšené vnitřní vnímavosti těchto zvířat vůči toxickým účinkům klosantelu.

Byl proveden srovnávací přehled bezpečnostního profilu u skotu z hlediska dalších přípravků, které obsahují ivermektin a/nebo klosantel a které vlastní držitel rozhodnutí o registraci (včetně kombinovaného přípravku pro injekční podání). Výbor CVMP usoudil, že klinický profil je u kombinovaných lékových forem pro injekční podání a pro nalévání na hřbet srovnatelný, s výjimkou příznaků slepoty / poruch vidění (hlášených pouze u přípravků určených k nalévání na hřbet) a příznaků v místě aplikace a respiračních příznaků (hlášených pouze u injekčního přípravku). Výbor také konstatoval, že celková incidence nežádoucích účinků byla u injekčního kombinovaného přípravku mírně vyšší než u přípravků určených k nalévání na hřbet. Jednotlivá hlášení související s injekčním kombinovaným přípravkem v průměru uváděla vyšší počet postižených zvířat, ačkoliv hlášená incidence mortality byla nižší. Ačkoliv hlášení v rámci farmakovigilance naznačila, že základní příčinou je možná toxicita klosantelu, výbor konstatoval, že hlášení o neurologických příhodách (včetně případu slepoty) a průjmu se týkala lékových forem obsahujících pouze ivermektin. Výbor proto považoval za obtížné určit, zda pozorované klinické příznaky naznačující toxicitu mohou být u kombinovaného přípravku Closamectin Pour-On způsobeny ivermektinovou a/nebo klosantelovou složkou.

Výbor CVMP posoudil další údaje vztahující se k hlášením o nežádoucích příhodách poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci za účelem prozkoumání možných rizikových faktorů spojených s nežádoucími příhodami u zvířat a možných vysvětlení vyšší incidence fatálních nežádoucích příhod hlášených ve Francii v porovnání s jinými členskými státy EU. Z přezkoumaných údajů nevyplývá, že by možnými rizikovými faktory u pozorovaných nežádoucích příhod byly věk, pohlaví, plemeno či zeměpisná oblast. Údaje nicméně naznačily, že relativně vyšší počet příhod hlášených ve Francii může

být částečně vysvětlen olizováním / úpravou srsti, jež mohou případně souviset se zdejšími nejčastěji uplatňovanými systémy chovu skotu. Na podporu této hypotézy však dosud neexistují důkazy.

U zvířat postižených v roce 2015 byly zahájeny další výzkumy, které zahrnují monitorování hladin vitamínů A, E a selenu v krvi zaznamenaných ve vzorcích od postižených i nepostižených zvířat. Deficity uvedených mikroživin a špatný nutriční stav byly obecně považovány za možné faktory související s nežádoucími příhodami pozorovanými po léčbě a jsou považovány za možné vysvětlení vyšší frekvence hlášených nežádoucích příhod ve Francii. Mělo se však za to, že aby bylo možné potvrdit či vyvrátit hypotézu o nutričním stavu a deficitech konkrétních mikroživin jakožto rizikových faktorech nežádoucích účinků pozorovaných u zvířat po použití přípravku Closamectin Pour-On Solution a souvisejících názvů, je nutný další výzkum. Toto sledování by mělo také pokračovat za účelem zkoumání dalších možných rizikových faktorů, které by u pozorovaných nežádoucích příhod mohly rovněž hrát roli, včetně například aspektů souvisejících s chovem zvířat.

Výbor vzal dále v úvahu opatření navržená držitelem rozhodnutí o registraci pro zmírnění rizika nežádoucích příhod po použití přípravku, která zahrnovala změny v informacích o přípravku, jež jsou podrobně popsány níže. Změny v informacích o přípravku byly podpořeny, protože výbor usoudil, že zlepšují informovanost o nežádoucích příhodách, z hlediska současných zkušeností týkajících se farmakovigilance posilují provádění dohledu u stád, ve kterých byly zaznamenány nežádoucí příhody, a zavádějí opatření pro léčbu zvířat ve špatném nutričním stavu.

Bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku – Zvláštní opatření pro použití: Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Při léčbě zvířat, jejichž nutriční stav může být špatný, je zapotřebí opatrnosti, protože u nich může být zvýšená vnímavost vůči výskytu nežádoucích příhod.

Bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku – Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Ve velmi vzácných případech (u méně než 1 z 10 000 zvířat, včetně ojedinělých hlášení) se mohou po podání přípravku objevit neurologické příznaky, např. slepota, ataxie a polehávání. Tyto případy mohou být spojeny také s gastrointestinálními příznaky, například chorobným nechutenstvím či průjmem, přičemž v mimořádných případech mohou tyto příznaky přetrvávat a vést k úhynu zvířete.

Ačkoli je celková incidence nežádoucích příhod velmi nízká, bylo zaznamenáno, že pokud dojde k nežádoucí příhodě ve stádě, je pravděpodobné, že bude postiženo několik zvířat. Pokud se tedy objeví u jednoho zvířete neurologické příznaky, doporučuje se posílit dohled na úrovni stáda u všech léčených zvířat.

Výbor CVMP také posoudil plán řízení rizik, který navrhl držitel rozhodnutí o registraci a který podrobně popisuje každoroční předkládání pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro přípravek Closamectin Pour-On Solution a související názvy, další podrobné přezkoumání hlášení v rámci farmakovigilance (včetně sběru údajů o léčených a nepostižených zvířatech v rámci téhož stáda) a návrh „vzdělávání, školení a poradenství“ pro konečné uživatele s cílem zajistit plné pochopení rizik přípravku a opatření pro použití. Opatření, která jsou podrobně popsána v plánu řízení rizik navrženém držitelem rozhodnutí o registraci, byla podpořena a dále upřesněna, jak je uvedeno níže.

Návrh na každoroční předkládání zpráv PSUR, které zahrnují všechny přípravky související s přípravkem Closamectin Pour-On Solution a související názvy, byl podpořen. Bylo zdůrazněno, že analýza i výpočty incidence by měly být provedeny z celkových údajů, v jednotlivých hlášeních o nežádoucích příhodách by však také měla být zajištěna přesná identifikace dotčeného přípravku. Pro každý členský stát by se také měly samostatně hlásit objemy prodeje konkrétních přípravků. Do každé zprávy PSUR by měly být zařazeny podrobné výsledky přezkoumání nežádoucích příhod a jejich analýzy.

Bylo doporučeno, aby byly shromažďovány další údaje o nežádoucích příhodách, k nimž dojde v budoucnosti, za účelem stanovení případné role přípravků včetně možné toxicity klosantelu a za účelem prozkoumání možných rizikových faktorů spojených s nežádoucími příhodami hlášenými po léčbě. Za nezbytnou byla považována analýza *post-mortem* u fatálních případů, aby bylo možné určit případnou úlohu toxicity klosantelu a stanovit všechny další procesy, které s onemocněním souvisí. Jelikož souvislost mezi plazmatickou hladinou klosantelu a toxicitou je nutné teprve potvrdit, bylo rovněž doporučeno předkládání výsledků odběrů krevní plazmy spolu s informacemi o čase léčby, nástupu klinických příznaků a odběru vzorků. U postižených zvířat by měly být provedeny další diagnostické analýzy včetně krevních vzorků (včetně biochemických analýz a analýz mikroživin) a analýzy stolice, přičemž u všech vzorků by měla být zaručena náležitá manipulace, aby nemohlo dojít ke zkreslení analýz. Bylo také doporučeno zajistit sběr údajů u reprezentativního vzorku nepostížených léčených zvířat v rámci téhož stáda. Rovněž by měly být shromažďovány obecné informace o postiženém stádě a systému chovu včetně zdravotního stavu stáda. Podrobné výsledky těchto analýz by měly být hlášeny v pravidelných intervalech v rámci zpráv PSUR a okamžitě v případě jakýchkoli významných zjištění nebo na požádání.

Bylo také navrženo poskytovat „vzdělávání, školení a poradenství“ pro konečné uživatele s cílem zlepšit povědomí ohledně rizik přípravků a opatření pro použití. V souladu s těmito požadavky by měly být veškeré komunikační nástroje související s farmakovigilancí před jejich rozesláním předloženy pro informaci dotčeným příslušným vnitrostátním orgánům.

Bylo navrženo, aby o navrhovaných opatřeních pro řízení rizik byly informovány třetí strany, které se podílejí na farmakovigilančních aktivitách souvisejících s těmito přípravky (např. distributoři). To by mělo být provedeno před zavedením těchto opatření a u všech budoucích změn opatření, u kterých to bude považováno za nezbytné. Jakmile se objeví jakékoli potíže, měla by být navržena aktualizace plánu řízení rizik, v rámci které budou podrobně popsána opatření pro zmírnění rizik a provádění dohledu. Plán řízení rizik by měl být každopádně přezkoumán minimálně jednou ročně, společně s předloženou zprávou PSUR.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Přípravky Closamectin Pour-On Solution a související názvy jsou registrovány v několika členských státech EU. Přípravky jsou účinné při použití u skotu k léčbě smíšených infestací motolicemi (*Trematoda*) a hlísty nebo členovci, např. škrkavkami, plicnivkami, očními červy, střečky, roztoči a vešmi.

Jako nepřímý přínos byla konstatována skutečnost, že přípravky pro nalévání na hřbet často bývají z důvodu snadného podání upřednostňovány před injekčními přípravky. Klosantel je alternativním flukicidem k triklabendazolu, na který se objevuje rezistence. Další možnosti léčby vykazují proti nezralým motolicím pouze omezenou účinnost.

Zásadní rizika spojená s přípravkem souvisejí s možnými nežádoucími příhodami u léčených zvířat zahrnujícími neurologické příznaky (ataxií, polehávání, parézu/paralýzu a slepotu) a/nebo gastrointestinální poruchy (průjem, chorobné nechutenství atd.), z nichž některé byly fatální. Povaha nežádoucích příhod naznačovala klinické příznaky spojené s toxicitou klosantelu při předávkování, bylo však konstatováno, že podle hlášení byla postižená zvířata většinou léčena doporučenou dávkou.

Od roku 2000 do 30. června 2015 bylo v EU podáno celkem 371 hlášení o nežádoucích příhodách, přičemž podle držitele rozhodnutí o registraci se 65 % z nich týkalo toxicity pro zvířata, zejména ve Francii (120 hlášení) a ve Spojeném království (91 hlášení). Celková incidence nežádoucích příhod v EU ve vztahu k objemu prodeje byla klasifikována jako „velmi vzácná“ (0,003 %) a její rozmezí bylo považováno za přijatelné. Vyšší hodnoty incidence byly hlášeny ve Švédsku (0,011 %) a ve Francii

(0,007 %). Bylo konstatováno, že tyto příhody se v postižených stádech často týkají více než jednoho zvířete. Průměrný počet postižených zvířat na jedno hlášení o nežádoucí příhodě v EU byl 3,9. Zůstává nicméně nejasné, proč je frekvence nežádoucích příhod hlášených ve Francii vyšší než v jiných členských státech, a držitel rozhodnutí o registraci zahájil v tomto ohledu další výzkum.

Byla navržena opatření pro zmírnění rizika nežádoucích příhod po použití přípravku. Patří mezi ně změny v informacích o přípravku (podrobně popsané v příloze III stanoviska) za účelem zlepšení informovanosti o nežádoucích příhodách, posílení dohledu ve stádech, ve kterých byly zaznamenány nežádoucí příhody, a zavedení opatření pro léčbu zvířat ve špatném nutričním stavu. Držitel rozhodnutí o registraci dále navrhl zavést plán řízení rizik zahrnující překládání každoročních „kombinovaných“ zpráv PSUR, které se týkají přípravku Closamectin Pour-On Solution a souvisejících názvů (uvedených v příloze I stanoviska); podrobné přezkoumání budoucích hlášení v rámci farmakovigilance, které by mělo zahrnovat sběr údajů týkajících se léčených a nepostižených zvířat ve stejném stádě (včetně historie farmy a zdravotního stavu stáda, hodnocení zdraví zvířat a nutričního stavu zahrnující biochemickou analýzu a analýzu mikroživin; přezkoumání možné toxicity klosantelu (prostřednictvím odběru vzorků krevní plazmy a vyšetření *post-mortem*)) a „vzdělávání, školení a poradenství“ pro konečné uživatele s cílem zajistit plné pochopení rizik přípravku a opatření pro použití. Tato opatření byla z hlediska zmírnění rizik pozorovaných po léčbě považována za dostatečná.

Ačkoli základní mechanismus nežádoucích příhod nebyl dosud stanoven, poměr přínosů a rizik přípravku Closamectin Pour-On Solution a souvisejících názvů byl považován za příznivý, pod podmínkou že budou provedeny změny v informacích o přípravku a zavedena další opatření pro zmírnění rizik a provádění dohledu, jimiž je každoroční předkládání „kombinovaných“ zpráv PSUR, další zkoumání nežádoucích příhod hlášených v budoucnosti a poskytování „vzdělávání, školení a poradenství“ pro konečné uživatele s cílem zlepšit povědomí ohledně rizik přípravku a opatření pro použití.

Důvody pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS ve Francii a změna v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- na základě farmakovigilančních údajů a dalších přezkoumaných údajů, včetně opatření pro minimalizaci rizik, výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u veterinárních léčivých přípravků (viz příloha I) příznivý, pokud budou provedeny potřebné změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci pro přípravek CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS ve Francii; změnu rozhodnutí o registraci pro přípravky Closamectin Pour-On Solution a související názvy uvedené v příloze I za účelem upravení znění souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace v souladu s doporučenými změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III a podmínky registrace uvedené v příloze IV.

Příloha III

**Dodatky v příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku a
příbalové informace**

Souhrn údajů o přípravku

Přidat ke všem přípravkům (pokud již nejsou přítomny):

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

.....

Postupujte opatrně při léčbě zvířat, které mohou mít špatný stav výživy, protože to může zvyšovat citlivost k výskytu nežádoucích příhod.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Ve velmi vzácných případech (méně než 1 zvíře z 10 000 zvířat, včetně izolovaných hlášení) se mohou po podání přípravku objevit neurologické známky, jako jsou slepota, ataxie a ležící zvířata. Tyto případy mohou být rovněž spojeny s gastrointestinálními příznaky, jako jsou anorexie, průjem, a v mimořádných případech tyto příznaky mohou přetrvávat a mohou způsobit úmrtí zvířete.

I když je celkový výskyt nežádoucích příhod velmi vzácný, bylo zaznamenáno, že pokud dojde k nežádoucí příhodě ve stádu, může být postiženo několik zvířat. Proto, pokud by se měly sledovat neurologické příznaky u jednoho zvířete, se doporučuje posílit sledování všech léčených zvířat na úrovni stáda.

Příbalová informace:

Přidat ke všem přípravkům (pokud již nejsou přítomny):

6 Nežádoucí účinky

Ve velmi vzácných případech (méně než 1 zvíře z 10 000 zvířat, včetně izolovaných hlášení) se mohou po podání přípravku objevit neurologické známky, jako jsou slepota, ataxie a ležící zvířata. Tyto případy mohou být rovněž spojeny s gastrointestinálními příznaky, jako jsou anorexie, průjem, a v mimořádných případech tyto příznaky mohou přetrvávat a mohou způsobit úmrtí zvířete.

I když je celkový výskyt nežádoucích příhod velmi vzácný, bylo zaznamenáno, že pokud dojde k nežádoucí příhodě ve stádu, může být postiženo několik zvířat. Proto, pokud by se měly sledovat neurologické příznaky u jednoho zvířete, se doporučuje posílit sledování všech léčených zvířat na úrovni stáda.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

.....

Postupujte opatrně při léčbě zvířat, které mohou mít špatný stav výživy, protože to může zvyšovat citlivost k výskytu nežádoucích příhod.

Příloha IV

Podmínky registrace

Příslušné orgány členského státu (členských států) nebo případně referenčního členského státu zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil tyto podmínky:

- zavedení plánu řízení rizik, který zahrnuje tato opatření pro zmírnění rizik a provádění dohledu:
 - každoročně překládanou zprávu PSUR týkající se všech dotčených veterinárních léčivých přípravků (viz příloha I),
 - intenzivní sběr údajů v souvislosti s hlášeními v rámci farmakovigilance a
 - vzdělávání, školení a poradenství pro konečné uživatele.

Měl by být předložen samostatný plán řízení rizik zahrnující všechny přípravky, kterých se tento postup týká. Plán řízení rizik by měl být předložen příslušným vnitrostátním orgánům do 3 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise a měl by platit do té doby, dokud dotčené příslušné vnitrostátní orgány neusoudí, že profil rizik přípravku je dostatečně charakterizovaný a veškerá příslušná opatření pro zmírnění rizik a provádění dohledu jsou zavedena.