

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις περιεκτικότητες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης, τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Διεθνής κοινόχρηστη ονομασία (ΔΚΟ)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Βέλγιο	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Δημοκρατία της Τσεχίας	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalénání na hřbet - pour-on	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Δανία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin Pour-On	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Γαλλία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση

Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Διεθνής κοινόχρηστη ονομασία (ΔΚΟ)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ελλάδα	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ιρλανδία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ιρλανδία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ιταλία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση

Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Διεθνής κοινόχρηστη ονομασία (ΔΚΟ)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ιταλία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Πολωνία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Πορτογαλία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ρουμανία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ισπανία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση

Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Διεθνής κοινόχρηστη ονομασία (ΔΚΟ)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closivet Solución Pour- On	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Σουηδία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Σλοβενία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Σλοβακία	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση

Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Διεθνής κοινόχρηστη ονομασία (ΔΚΟ)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ηνωμένο Βασίλειο	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel και Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Διάλυμα για επίχυση	Βοοειδή	Τοπική χρήση

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του
φύλλου οδηγιών χρήσης**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Closamectin Pour-On Solution και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Το CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS είναι κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στη Γαλλία από τις 25 Μαΐου 2011 στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας (UK/V/0369/001), με το Ηνωμένο Βασίλειο (ΗΒ) ως κράτος μέλος αναφοράς. Η χρήση του προϊόντος είναι αποτελεσματική σε βοοειδή για τη θεραπεία μεικτών λοιμώξεων που προκαλούνται από τρηματώδη και νηματώδη, καθώς και για τη θεραπεία λοιμώξεων από αρθρώποδα που προκαλούνται από ασκαρίδες, σκώληκες του πνεύμονα, σκώληκες του οφθαλμού, νύμφες οίστρου, ακάρεια και φθειρές.

Το Closamectin Pour-On Solution πρέπει να χορηγείται τοπικά σε δόση 500 mg ιβερμεκτίνης ανά κιλό σωματικού βάρους και 20 mg κλοσαντέλης ανά κιλό σωματικού βάρους (1 mL ανά 10 kg σωματικού βάρους). Δεν επιτρέπεται η επαναληπτική χορήγηση του προϊόντος (εντός 7 εβδομάδων) στα βοοειδή.

Άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, τα οποία διατίθενται από τον ίδιο κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), την Norbrook Laboratories Ltd, έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο των ακόλουθων δύο αποκεντρωμένων διαδικασιών και των τριών εθνικών διαδικασιών:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία)
- UK/V/0368/001 – Closiver 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Ηνωμένο Βασίλειο), Closamectin 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Αυστρία, Βέλγιο, Γερμανία, Δανία, Ελλάδα, Ισπανία, Ιταλία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Σουηδία και Τσεχική Δημοκρατία),
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Ιρλανδία),
- Closivet Solución Pour-On (Ισπανία) και
- Vermax Pour-On 5mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Ιταλία).

Στις 19 Ιουνίου 2015, κατόπιν αξιολόγησης των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, η ANMV δημοσίευσε ταχεία προειδοποίηση με την οποία ενημέρωνε τα κράτη μέλη, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΚ) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΜΑ) για την πρόθεσή της να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας του CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS στη Γαλλία. Η ANMV παρέλαβε συνολικά 123 αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων που αφορούσαν το CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS κατά το χρονικό διάστημα από 25 Μαΐου 2011 έως 31 Μαΐου 2015, σύμφωνα με τις οποίες 401 ζώα προσβλήθηκαν από τη νόσο και 121 απεβίωσαν. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα αφορούσαν κυρίως νευρολογικές ενδείξεις (αταξία, κατάκλιση, πάρεση/παράλυση και τύφλωση) ή/και γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, ανορεξία, κλπ.) ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Η φύση των αναφερθέντων κλινικών ενδείξεων κρίθηκε από την ANMV ενδεικτική των κλινικών ενδείξεων που συνδέονται με την τοξικότητα της κλοσαντέλης σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Παρότι η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων κρίθηκε ότι κυμαίνεται εντός αποδεκτών ορίων (0,006% κατά την τελευταία ετήσια έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ)), η συνεχιζόμενη εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και η σοβαρότητα των επακόλουθων απωλειών σε φάρμες της Γαλλίας κρίθηκαν σημαντικές, με αποτέλεσμα την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας στη Γαλλία στις 6 Ιουλίου 2015. Το προϊόν ανακλήθηκε επίσης από τις κτηνιατρικές κλινικές και τη χονδρική πώληση.

Τα προαναφερθέντα προϊόντα έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση και, συνεπώς, θεωρήθηκε ότι τα ζητήματα υγείας των ζώων που αναφέρονται ανωτέρω σχετίζονται και με τα συγκεκριμένα προϊόντα.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Η CVMP εξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ, ήτοι η Norbrook Laboratories Ltd, για τη διερεύνηση της δυναμικής συσχέτισης των ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρήθηκαν με το Closamectin Pour-On Solution και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονται επισκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με τη φαρμακολογία και την τοξικολογία της ιβερμεκτίνης και της κλοσαντέλης, σωρευτική εμπειρία από την φαρμακοεπαγρύπνιση μετά τη χρήση των προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) από το 2009, σύγκριση με προϊόντα με βάση την ιβερμεκτίνη και με ενέσιμα σκευάσματα ιβερμεκτίνης/κλοσαντέλης τα οποία διατίθενται στην αγορά από τον ΚΑΚ, έρευνες που διενεργήθηκαν από τον ΚΑΚ για τον προσδιορισμό των πιθανών παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση των αναφερθέντων ανεπιθύμητων συμβάντων, καθώς και προτάσεις για μέτρα και δράσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Για τη διερεύνηση των ανεπιθύμητων συμβάντων, πέρα από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνισης που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ υποβλήθηκαν επίσης αποτελέσματα διαφόρων διαθέσιμων διαγνωστικών δοκιμών (π.χ. εξετάσεις αίματος, νεκροψίες, κλπ). Η CVMP έκρινε ότι οι κλινικές ενδείξεις των αναφερθέντων ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε περιπτώσεις τοξικότητας της κλοσαντέλης λόγω υπερδοσολογίας, παρότι κάτι τέτοιο δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί οριστικά διότι οι νεκροψίες δεν διενεργήθηκαν σε όλα τα περιστατικά που είχαν θανατηφόρα κατάληξη. Όπως διαπιστώθηκε, σύμφωνα με τις αναφορές, το προϊόν χορηγήθηκε γενικά στη συνιστώμενη δόση. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι στην υπερβολική έκθεση ενδέχεται να συμβάλλει η συνήθεια λείξεως, προκαλώντας τοξικότητα της κλοσαντέλης σε ορισμένα από τα ζώα που μελετήθηκαν, στα οποία είχε χορηγηθεί η σωστή δόση, παρότι κάτι τέτοιο δεν έχει επιβεβαιωθεί οριστικά.

Η CVMP εξέτασε επίσης τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στα προϊόντα συνδυασμού επίχυσης, επικεντρώνοντας ειδικότερα στις μελέτες ασφάλειας των ζώων-στόχων και στα περιστατικά τοξικότητας από τις μελέτες και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Οι μελέτες που διενεργήθηκαν πριν από τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά τείνουν να υποδηλώνουν ότι τόσο τα σκευάσματα συνδυασμού ιβερμεκτίνης/κλοσαντέλης όσο και μόνο κλοσαντέλης ήταν καλώς ανεκτά σε βοοειδή σε δόσεις έως και 3 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης δοσολογίας, ακόμα και σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης χορήγησης. Επιπλέον, οι παρατηρήσεις που διατυπώθηκαν σχετικά με τις συνέπειες της συνήθειας λείξεως/αυτοκαθαρισμού υποδηλώνουν ότι η μέγιστη δόση που χορηγείται από το στόμα δεν φαίνεται να παράγει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Από την αναφερθείσα επισκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ζώων όσον αφορά την κλινική τους απόκριση στο ίδιο επίπεδο υπερδοσολογίας. Αυτό ενδέχεται να υποδηλώνει ότι υπό πραγματικές συνθήκες υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που οδηγούν είτε σε υπερβολική έκθεση ορισμένων ζώων στην κλοσαντέλη είτε σε ενισχυμένη εγγενή ευαισθησία των εν λόγω ζώων στις τοξικές επιδράσεις της κλοσαντέλης.

Διενεργήθηκε συγκριτική επισκόπηση της εικόνας ασφάλειας άλλων προϊόντων σε βοοειδή που περιέχουν ιβερμεκτίνη ή/και κλοσαντέλη και διατίθενται από τον ΚΑΚ (περιλαμβανομένου του ενέσιμου προϊόντος συνδυασμού). Η CVMP έκρινε ότι η κλινική εικόνα του συνδυαστικού ενέσιμου σκευάσματος και του συνδυαστικού σκευάσματος επίχυσης είναι συγκρίσιμη, εκτός από τις ενδείξεις τύφλωσης/διαταραγμένης όρασης (αναφέρθηκε μόνο με τα προϊόντα επίχυσης), τις ενδείξεις στο σημείο εφαρμογής και τις αναπνευστικές ενδείξεις (αναφέρθηκαν μόνο με το ενέσιμο προϊόν). Παρατηρήθηκε επίσης ότι η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη με το ενέσιμο προϊόν συνδυασμού σε σύγκριση με τα προϊόντα επίχυσης (όπου ο αριθμός των ζώων ήταν κατά

μέσο όρο μεγαλύτερος σε κάθε αναφορά, παρότι η αναφερθείσα συχνότητα θνησιμότητας ήταν μικρότερη. Οι εκθέσεις φαρμακοεπαγρύπνησης έδειξαν μεν ως υποκείμενη αιτιολογία τη δυνητική τοξικότητα της κλοσαντέλης, επισημάνθηκε όμως ότι οι αναφορές νευρολογικών συμβάντων (περιλαμβανομένου ενός περιστατικού τύφλωσης) και διάρροιας παρατηρήθηκαν με τα σκευάσματα που περιείχαν μόνο ιβερμεκτίνη. Συνεπώς, θεωρήθηκε δύσκολο να επιβεβαιωθεί εάν οι παρατηρηθείσες ενδεικτικές της τοξικότητας κλινικές ενδείξεις οφείλονται στην ιβερμεκτίνη ή/και στην κλοσαντέλη που περιέχει το προϊόν συνδυασμού Closamectin Pour-On.

Για τη διερεύνηση των δυνητικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ζώα και τις πιθανές ερμηνείες σε ό,τι αφορά τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρων ανεπιθύμητων συμβάντων στη Γαλλία σε σύγκριση με άλλα κράτη μέλη της ΕΕ, η CVMP έλαβε υπόψη τα πρόσθετα δεδομένα για τις αναφορές των ανεπιθύμητων συμβάντων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ. Τα δεδομένα που εξετάστηκαν δεν υποδεικνύουν ως δυνητικούς παράγοντες κινδύνου των παρατηρηθέντων ανεπιθύμητων συμβάντων την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή τη γεωγραφική κατανομή. Επίσης, διατυπώθηκε η άποψη ότι η λείξη/αυτοκαθαρισμός, που πιθανώς να σχετίζονται με τα συστήματα εκτροφής βοοειδών που εφαρμόζονται κατά το πλείστον στη Γαλλία, θα μπορούσε να ερμηνεύσει εν μέρει το συγκριτικά υψηλότερο ποσοστό αναφερθέντων συμβάντων στη χώρα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν έως τώρα αποδείξεις για τη στήριξη της συγκεκριμένης υπόθεσης.

Ξεκίνησαν πρόσθετες έρευνες σε ζώα που μολύνθηκαν το 2015, στις οποίες περιλαμβάνεται η παρακολούθηση των επιπέδων βιταμινών Α, Ε και των επιπέδων σεληνίου στο αίμα σε δείγματα από προσβληθέντα και μη προσβληθέντα ζώα. Οι ελλείψεις που παρατηρήθηκαν και η κακή διατροφική κατάσταση εν γένει θεωρήθηκε ότι αποτελούν δυνητικούς παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν μετά τη θεραπεία, καθώς και ότι οι παράγοντες αυτοί ενδέχεται να ευθύνονται για τα μεγαλύτερα ποσοστά της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων στη Γαλλία. Ωστόσο, κρίθηκε απαραίτητη η διενέργεια περαιτέρω ερευνών για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη της διατροφικής κατάστασης και της έλλειψης συγκεκριμένων θρεπτικών ιχνοστοιχείων ως παραγόντων κινδύνου για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ζώα μετά τη χρήση του Closamectin Pour-on Solution και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του. Η παρακολούθηση αυτή πρέπει επίσης να συνεχίσει να διερευνά και άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρήθηκαν, περιλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, και ζητημάτων που σχετίζονται με τη ζωϊκή παραγωγή.

Η επιτροπή εξέτασε τα μέτρα που πρότεινε ο ΚΑΚ για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητων συμβάντων μετά τη χρήση του προϊόντος, στα οποία περιλαμβάνονται οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος που αναφέρονται ακολούθως. Οι τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος κρίθηκαν αποδεκτές, καθώς θεωρήθηκε ότι βελτιώνουν τις πληροφορίες σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα, ενισχύουν την επιτήρηση των κοπαδιών στα οποία παρατηρούνται ανεπιθύμητα συμβάντα, συνάδουν με την υπάρχουσα εμπειρία από τη φαρμακοεπαγρύπνηση και προβλέπουν προφυλάξεις για τη θεραπεία ζώων των οποίων η διατροφική κατάσταση είναι κακή.

Ενότητα 4.5 της ΠΧΠ «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»: Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα:

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη θεραπεία ζώων που ενδέχεται να βρίσκονται σε κακή διατροφική κατάσταση, καθώς κάτι τέτοιο μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

Ενότητα 4.6 της ΠΧΠ Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (λιγότερο από 1 στα 10.000 ζώα, περιλαμβανομένων και των μεμονωμένων αναφορών), μετά τη χορήγηση του προϊόντος ενδέχεται να εμφανισθούν

νευρολογικά συμπτώματα όπως τύφλωση, αταξία και κατάκλιση. Οι περιπτώσεις αυτές ενδέχεται να σχετίζονται και με γαστρεντερικές ενδείξεις όπως ανορεξία, διάρροια, ενώ, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, οι ενδείξεις ενδέχεται να εμμένουν και να προκαλέσουν ακόμη και τον θάνατο του ζώου.

Παρότι η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι πολύ σπάνια, έχει παρατηρηθεί ότι στις περιπτώσεις εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος στο κοπάδι είναι πιθανόν να προσβληθούν αρκετά ζώα. Συνεπώς, σε περίπτωση που παρατηρηθούν νευρολογικές ενδείξεις σε κάποιο ζώο, συνιστάται η ενίσχυση της επιτήρησης, σε επίπεδο κοπαδιού, όλων των υπό θεραπεία ζώων.

Η CVMP εξέτασε επίσης το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου που υπέβαλε ο ΚΑΚ, στο οποίο αναφέρεται λεπτομερώς η ετήσια ΕΠΠΑ για το Closamectin Pour-On Solution και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς επίσης και την περαιτέρω λεπτομερή διερεύνηση των εκθέσεων φαρμακοεπαγρύπνησης (όπου περιλαμβάνεται συλλογή δεδομένων σχετικά με τα μη προσβεβλημένα ζώα που υποβάλλονται σε θεραπεία στο ίδιο κοπάδι), και μια πρόταση για «εκπαίδευση, επιμόρφωση και καθοδήγηση» των τελικών χρηστών προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι κίνδυνοι του προϊόντος και οι προφυλάξεις κατά τη χρήση του είναι πλήρως κατανοητά. Τα μέτρα που αναλύονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου το οποίο προτάθηκε από τον ΚΑΚ κρίθηκαν αποδεκτά, με τις πρόσθετες βελτιώσεις που περιγράφονται ακολούθως.

Η πρόταση για ετήσια υποβολή ΕΠΠΑ για όλα τα προϊόντα που σχετίζονται με το Closamectin Pour-On Solution και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του κρίθηκε αποδεκτή. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στο ότι η ανάλυση και οι υπολογισμοί για τη συχνότητα εμφάνισης πρέπει να διενεργούνται επί του συνόλου των δεδομένων, διασφαλίζοντας ωστόσο και τον ακριβή προσδιορισμό των προϊόντων που συνδέονται με την εκάστοτε αναφορά ανεπιθύμητου συμβάντος. Επίσης, πρέπει να αναφέρεται ξεχωριστά ο όγκος των πωλήσεων για κάθε προϊόν σε κάθε κράτος μέλος. Σε κάθε ΕΠΠΑ πρέπει να περιλαμβάνονται τα λεπτομερή αποτελέσματα των ερευνών σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα και η ανάλυσή τους.

Διατυπώθηκε η σύσταση ότι πρέπει να συλλέγονται τα πρόσθετα δεδομένα σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα που θα παρατηρούνται στο μέλλον, για τον προσδιορισμό του δυνητικού ρόλου των προϊόντων, περιλαμβανομένης της δυνητικής τοξικότητας της κλοσσαντέλης, καθώς και να διερευνηθούν οι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται με τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν μετά τη θεραπεία. Η νεκροψία σε θανατηφόρα συμβάντα κρίθηκε απαραίτητη για τον προσδιορισμό του δυνητικού ρόλου τοξικότητας της κλοσσαντέλης, καθώς και για τη διάγνωση κάθε άλλης διεργασίας της νόσου. Επιπλέον, καθώς η σύνδεση μεταξύ κλοσσαντέλης στο πλάσμα και τοξικότητας δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα, η υποβολή των αποτελεσμάτων από τις εξετάσεις πλάσματος του αίματος συνιστάται να συνοδεύεται από πληροφορίες για τον χρόνο της θεραπείας, την έναρξη των κλινικών ενδείξεων και τη δειγματοληψία. Στα προσβεβλημένα ζώα πρέπει να διενεργηθούν πρόσθετες διαγνωστικές αναλύσεις, περιλαμβανομένων δειγμάτων αίματος (βιοχημικές αναλύσεις και αναλύσεις θρεπτικών ιχνοστοιχείων) και αναλύσεις κοπράνων ενώ παράλληλα πρέπει να διασφαλίζεται ο κατάλληλος χειρισμός όλων των δειγμάτων προκειμένου να αποφεύγονται τυχόν σφάλματα κατά τις αναλύσεις. Επίσης, συνιστάται η συλλογή δεδομένων από αντιπροσωπευτικό δείγμα μη προσβεβλημένων ζώων υπό θεραπεία, από το ίδιο κοπάδι. Επίσης, πρέπει να συλλέγονται πληροφορίες από το προσβεβλημένο κοπάδι και από το σύστημα ζωικής παραγωγής εν γένει, περιλαμβανομένης της κατάστασης υγείας του κοπαδιού. Τα λεπτομερή αποτελέσματα των εν λόγω αναλύσεων πρέπει να υποβάλλονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε κάθε ΕΠΠΑ, αλλά και άμεσα σε περίπτωση σημαντικού ευρήματος ή κατόπιν σχετικού αιτήματος.

Προτάθηκε επίσης η παροχή «εκπαίδευσης, επιμόρφωσης και καθοδήγησης» των τελικών χρηστών για τη βελτίωση της κατανόησης των κινδύνων που σχετίζονται με τα προϊόντα και των προφυλάξεων κατά τη χρήση. Σύμφωνα με τις απαιτήσεις, όλα τα εργαλεία επικοινωνίας που σχετίζονται με τη

φαρμακοεπαγρύπνηση πρέπει, πριν από τη διάδοσή τους, να υποβάλλονται στις αντίστοιχες εθνικές αρμόδιες αρχές (ΕΑΑ) προς ενημέρωσή τους.

Όπως προτάθηκε, τα τρίτα μέρη τα οποία συμμετέχουν στις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που σχετίζονται με αυτά τα προϊόντα (π.χ. διανομείς) πρέπει να είναι ενήμερα σχετικά με τα προτεινόμενα μέτρα διαχείρισης κινδύνου. Η ενημέρωση αυτή πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την υλοποίηση των μέτρων διαχείρισης κινδύνου, αλλά και για κάθε μελλοντική αλλαγή για την οποία κάτι τέτοιο κρίνεται απαραίτητο. Οι επικαιροποιήσεις του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου στο οποίο αναφέρονται λεπτομερώς τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου και επιτήρησης πρέπει να προτείνονται, όπως απαιτείται, αμέσως μόλις προκύψει κάποιο ζήτημα. Διαφορετικά, το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου πρέπει να αναθεωρείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση, σε συνδυασμό με την υποβολή ΕΠΠΑ.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Το Closamectin Pour-On Solution και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετά κράτη μέλη της ΕΕ. Η χρήση των προϊόντων είναι αποτελεσματική σε βοοειδή για τη θεραπεία μεικτών λοιμώξεων που προκαλούνται από τρηματώδη και νηματώδη, καθώς και για τη θεραπεία λοιμώξεων από αρθρώποδα που προκαλούνται από ασκαρίδες, σκώληκες του πνεύμονα, σκώληκες του οφθαλμού, νύμφες οίστρου, ακάρεα και φθειρές.

Όπως παρατηρείται, τα προϊόντα επίχυσης προτιμώνται συχνά έναντι των ενέσιμων προϊόντων λόγω της ευκολίας χορήγησής τους, κάτι που συνιστά έμμεσο όφελος. Η κλοσαντέλη αποτελεί εναλλακτικό της τρικλαβενδαζόλης τρηματοκτόνο, έναντι της οποίας έχει αρχίσει να εμφανίζεται ανθεκτικότητα. Άλλες θεραπευτικές επιλογές έχουν περιορισμένη δραστηριότητα έναντι των άωρων τρηματωδών.

Οι βασικοί κίνδυνοι που συνδέονται με το προϊόν αφορούν πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα νευρολογικής φύσης (αταξία, κατάκλιση, πάρεση/παράλυση και τύφλωση) ή/και γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, ανορεξία, κ.λπ.) σε υπό θεραπεία ζώα, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η φύση των ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν ενδεικτική των κλινικών ενδείξεων που συνδέονται με την τοξικότητα της κλοσαντέλης που προκαλείται σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρότι επισημάνθηκε ότι σε γενικές γραμμές τα προσβεβλημένα ζώα είχαν λάβει θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση.

Από το 2000 έως τις 30 Ιουνίου 2015, αναφέρθηκαν συνολικά 371 ανεπιθύμητα συμβάντα στην ΕΕ, το 65% εκ των οποίων, σύμφωνα με τον ΚΑΚ, σχετιζόταν με τοξικότητα στα ζώα, κυρίως στη Γαλλία (120 αναφορές) και στο ΗΒ (91 αναφορές). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων στην ΕΕ, σε σχέση με τον όγκο των πωλήσεων κατηγοριοποιείται ως «πολύ σπάνια» (0,003%) και θεωρείται ότι κυμαίνεται εντός των αποδεκτών ορίων. Τα υψηλότερα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης αναφέρθηκαν στη Σουηδία (0,011%) και στη Γαλλία (0,007%). Όπως επισημάνθηκε, τα εν λόγω συμβάντα αφορούσαν συνήθως περισσότερα από ένα ζώα στα προσβεβλημένα κοπάδια. Ο μέσος αριθμός προσβεβλημένων ζώων ανά αναφορά ανεπιθύμητου συμβάντος στην ΕΕ ήταν 3,9. Παραμένει ασαφές, ωστόσο, για ποιους λόγους η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν στη Γαλλία ήταν υψηλότερη από αυτήν σε άλλα κράτη μέλη, κάτι για το οποίο ο ΚΑΚ έχει ξεκινήσει πρόσθετες έρευνες.

Προτάθηκαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητων συμβάντων μετά τη χρήση του προϊόντος. Σε αυτά περιλαμβάνονται αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος (όπως αναλύονται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης) για τη βελτίωση των πληροφοριών σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα, την ενίσχυση της επιτήρησης των κοπαδιών στα οποία παρατηρούνται ανεπιθύμητα συμβάντα και τη λήψη προφυλάξεων κατά τη θεραπεία ζώων με κακή διατροφική κατάσταση. Επιπλέον, ο ΚΑΚ πρότεινε την υλοποίηση σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, το οποίο προβλέπει υποβολή ετήσιων ενοποιημένων εκθέσεων ΕΠΠΑ για το Closamectin Pour-On Solution και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (όπως αναφέρεται λεπτομερώς στο παράρτημα Ι της γνώμης), λεπτομερή εξέταση των μελλοντικών εκθέσεων

φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες θα περιλαμβάνουν δεδομένα συλλεχθέντα από μη προσβεβλημένα υπό θεραπεία ζώα εντός του ίδιου κοπαδιού (καθώς και το ιστορικό αγροκτήματος, την κατάσταση υγείας του κοπαδιού, την αξιολόγηση της υγείας των ζώων και της διατροφικής τους κατάστασης, περιλαμβανομένων των βιοχημικών αναλύσεων και των αναλύσεων θρεπτικών ιχνοστοιχείων, έρευνα σχετικά με τη δυνητική τοξικότητα της κλοσαντέλης (μέσω εξετάσεων πλάσματος και νεκροψιών), αλλά και «εκπαίδευση, επιμόρφωση και καθοδήγηση» των τελικών χρηστών προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τα προϊόντα και οι προφυλάξεις κατά τη χρήση είναι πλήρως κατανοητά. Τα μέτρα αυτά κρίθηκαν κατάλληλα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που παρατηρούνται μετά τη θεραπεία.

Παρότι ο υποκείμενος μηχανισμός των ανεπιθύμητων συμβάντων δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Closamectin Pour-On Solution και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του κρίθηκε θετική, υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος, της εφαρμογής πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου και επιτήρησης, της υποβολής ετήσιων «συνδυσασμένων» ΕΠΠΑ, της περαιτέρω διερεύνησης των ανεπιθύμητων συμβάντων που θα αναφερθούν στο μέλλον και της παροχής «εκπαίδευσης, επιμόρφωσης και καθοδήγησης» των τελικών χρηστών για τη βελτίωση της κατανόησης των κινδύνων που σχετίζονται με τα προϊόντα και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Λόγοι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας του CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS στη Γαλλία και την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι:

- σύμφωνα με τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης και τα πρόσθετα δεδομένα που εξετάστηκαν, περιλαμβανομένων των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράρτημα I), υπό την προϋπόθεση των τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος,

η CVMP εισηγήθηκε την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας του CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS στη Γαλλία. Εισηγήθηκε επίσης τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας του Closamectin Pour-On Solution και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, όπως αυτές αναφέρονται στο παράρτημα I, με σκοπό την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης σύμφωνα με τις προτεινόμενες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως αυτές ορίζονται στο παράρτημα III. Εισηγήθηκε επίσης να ισχύσουν όροι στις άδειες κυκλοφορίας, όπως αυτοί ορίζονται στο παράρτημα IV.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Περίληψη Των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Να προστεθεί σε όλα τα προϊόντα (εάν δεν υπάρχει ήδη):

4.5 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ειδικές προφυλάξεις για τη χρήση στα ζώα

.....

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ζώων που ενδέχεται να βρίσκονται σε κακή διατροφική κατάσταση καθώς κάτι τέτοιο ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.6 **Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)**

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (σε λιγότερα από 1 στα 10.000 ζώα, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών) μετά τη χορήγηση του προϊόντος ενδέχεται να εμφανιστούν νευρολογικά σημεία όπως τύφλωση, αταξία, κατάκλιση. Αυτές οι περιπτώσεις ενδέχεται επίσης να σχετίζονται με γαστρεντερικά σημεία όπως ανορεξία, διάρροια και σε εξαιρετικές περιπτώσεις τα σημεία μπορεί να επιμείνουν και να καταλήξουν στο θάνατο του ζώου.

Παρόλο που η συνολική πρόπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ μικρή, έχει επισημανθεί ότι όταν μία ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιαστεί σε κοπάδι, ενδέχεται να επηρεαστούν πολλά ζώα. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν νευρολογικά σημεία σε ένα ζώο, προτείνεται να ενισχυθεί η επιτήρηση, σε επίπεδο κοπαδιού, σε όλα τα ζώα που λαμβάνουν θεραπεία.

Φύλλο οδηγιών χρήσης:

Να προστεθεί σε όλα τα προϊόντα (εάν δεν υπάρχει ήδη):

6 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (σε λιγότερα από 1 στα 10.000 ζώα, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών) μετά τη χορήγηση του προϊόντος ενδέχεται να εμφανιστούν νευρολογικά σημεία όπως τύφλωση, αταξία, κατάκλιση. Αυτές οι περιπτώσεις ενδέχεται επίσης να σχετίζονται με γαστρεντερικά σημεία όπως ανορεξία, διάρροια και σε εξαιρετικές περιπτώσεις τα σημεία μπορεί να επιμείνουν και να καταλήξουν στο θάνατο του ζώου.

Παρόλο που η συνολική πρόπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ μικρή, έχει επισημανθεί ότι όταν μία ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιαστεί σε κοπάδι, ενδέχεται να επηρεαστούν πολλά ζώα. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν νευρολογικά σημεία σε ένα ζώο, προτείνεται να ενισχυθεί η επιτήρηση, σε επίπεδο κοπαδιού, σε όλα τα ζώα που λαμβάνουν θεραπεία.

12. **ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)**

Ειδικές προφυλάξεις για τη χρήση στα ζώα

.....

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ζώων που ενδέχεται να βρίσκονται σε κακή διατροφική κατάσταση καθώς κάτι τέτοιο ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παράρτημα IV

ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΔΕΙΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή των κρατών μελών αναφοράς, κατά περίπτωση, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας συμμορφώνονται με τους ακόλουθους όρους:

- εφαρμογή σχεδίου διαχείρισης κινδύνου το οποίο θα προβλέπει τα ακόλουθα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου και επιτήρησης:
 - υποβολή ετήσιων ΕΠΠΑ για όλα τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράρτημα I),
 - εντατικότερη συλλογή δεδομένων για την κατάρτιση εκθέσεων φαρμακοεπαγρύπνησης, και
 - εκπαίδευση, επιμόρφωση και καθοδήγηση των τελικών χρηστών.

Πρέπει να υποβάλλεται ενιαίο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για όλα τα προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας. Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου πρέπει να υποβάλλεται στις αρμόδιες εθνικές αρχές εντός 3 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής και να διατηρείται έως ότου οι οικείες αρμόδιες εθνικές αρχές κρίνουν ότι η εικόνα κινδύνου του προϊόντος είναι επαρκώς χαρακτηρισμένη και ότι έχουν εφαρμοστεί όλα τα κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου και επιτήρησης.