

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet u državama članicama

Država članica (EU/EGP)	Nositelj odobrenja	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Austrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Belgija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Republika Češka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Danska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin Pour-On	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Francuska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena

Država članica (EU/EGP)	Nositelj odobrenja	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Njemačka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Grčka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Irska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Irska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closivet Pour-On Solution for Cattle	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Italija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena

Država članica (EU/EGP)	Nositelj odobrenja	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Italija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Poljska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Rumunjska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Španjolska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena

Država članica (EU/EGP)	Nositelj odobrenja	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Španjolska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closivet Solución Pour- On	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Švedska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Slovenija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Slovačka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Ujedinjeno Kraljevstvo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena

Država članica (EU/EGP)	Nositelj odobrenja	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Ujedinjeno Kraljevstvo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena
Ujedinjeno Kraljevstvo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Sjeverna Irska	Norofas Pour-On Solution for Cattle	klozantel i ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Otopina za polijevanje po koži	Goveda	Topikalna primjena

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku

Sažetak znanstvenog vrednovanja otopina za polijevanje po koži Closamectin i srodnih lijekova (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Otopina za polijevanje po koži CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS veterinarski je proizvod koji je odobren u Francuskoj od 25. svibnja 2011. godine nakon decentraliziranog postupka (DCP-a) (UK/V/0369/001) s Ujedinjenom Kraljevinom (UK) kao referentnom državom članicom. Proizvod je djelotvoran za primjenu u stoke za liječenje infestacija miješanim trematodima (metilja) i nematodima ili artropodima uzrokovanih oblicima, plućnim crvima, očnim crvima, šugarcima, krpeljima i ušima.

Otopina za polijevanje po koži Closamectin treba se primjenjivati topikalno u dozi od 500 mg ivermectina po kg tjelesne težine i 20 mg klosantela po kg tjelesne težine (1 mL po 10 kg tjelesne težine). Proizvod se ne smije ponovno primjenjivati (unutar 7 tjedana) u goveda.

Drugi veterinarsko-medicinski proizvodi s istim kvalitativnim i kvantitativnim sastavom koji pripadaju istim nositeljima odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (nositeljima odobrenja), Norbrook Laboratories Ltd, također su odobreni u sklopu dva DCP-a i tri nacionalna postupka, kako slijedi:

- UK/V/0325/001 - Otopina za polijevanje po koži Closamectin (UK, Irska);
- UK/V/0368/001 – otopina za polijevanje po koži Closiver 5mg/ml i 200 mg/ml (UK); Otopina za polijevanje po koži Closamectin 5mg/ml i 200 mg/ml (Austrija, Belgija, Češka Republika, Danska, Njemačka, Grčka, Italija, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovačka, Slovenija, Španjolska i Švedska);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irska);
- Closivet Solución Pour-On (Španjolska); i
- Vermax Pour-On 5mg/ml i 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italija).

Dana 19. srpnja 2015. ANMV izdao je brzo upozorenje kojim obavještava države članice, Europsku komisiju i Europsku agenciju za lijekove o namjeri da suspendira odobrenje za izdavanje lijeka u promet za OTOPINU ZA POLIJEVANJE PO KOŽI ZA GOVEDA CLOSAMECTIN u Francuskoj, nakon evaluacije farmakovigilancijskih podataka. ANMV je zaprimio ukupno 123 prijave nuspojava koje su bile povezane s OTOPINOM ZA POLIJEVANJE PO KOŽI ZA GOVEDA CLOSAMECTIN između 25. svibnja 2011. i 31. svibnja 2015. pri čemu je 401 životinja zahvaćeno, a 121 je preminulo. Nuspojave su u prvom redu povezane s neurološkim znakovima (ataksija, ležanje, parezija/paraliza i sljepoća) i/ili gastrointestinalni poremećaji (proljevi, anoreksija, itd.) od kojih su pojedini imali smrtonosni ishod. ANMV je zaključio kako je priroda prijavljenih kliničkih znakova indikativna za kliničke znakove povezane s trovanjem uslijed predoziranja klosantelom. Iako je zaključeno kako je ukupna incidencija nuspojava unutar prihvatljivih ograničenja (0,006% u posljednjem godišnjem izvještaju o neškodljivosti (PSUR-u)), zaključeno je kako je nastavljeno pojavljivanje ozbiljnih nuspojava i ozbiljnost naknadnog gubitka na farmama u Francuskoj značajno, što je rezultiralo suspenzijom odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u Francuskoj na dan 6. srpnja 2015. Proizvod je također povučen na razini veterinarskih klinika i veleprodaje.

Prethodno navedeni proizvodi imali su isti kvalitativni i kvantitativni sastav i posljedično je zaključeno da su opisani zdravstveni problemi u životinja primjenjivi i na ove proizvode.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kako bi se istražila potencijalna veza između nuspojava koje su uočene i otopine za polijevanje Closamectin i srodnih lijekova, CVMP je razmotrio podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, Norbrook Laboratories Ltd. Ovi podaci uključuju pregled znanstvene literature u vezi s farmakologijom i toksikologijom ivermectina i klosantela, kumulativnim farmakovigilancijskim iskustvom nakon primjene proizvoda u Europskoj uniji (EU) od 2009. godine, usporedbom s lijekovima koji se temelje na ivermectinu i injektivnim formulacijama ivermectina/klosantela koje u promet stavlja nositelj odobrenja, istraživanjima koje je proveo nositelj odobrenja kako bi identificirao moguće faktore uključene u prijavljivanje nuspojava i prijedloge za mjere za smanjivanje rizika i radnje.

Uz farmakovigilancijske podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, u slučajevima kada su isti bili dostupni, dostavljeni su i rezultati o dijagnostičkim testovima (primjerice testiranju krvi i pregledima nakon smrti, itd.), kako bi se istražila nuspojave. CVMP je zaključio kako su klinički znakovi u prijavljenim nuspojavama slični onima koji su uočeni u toksičnosti predoziranja klosantelom, iako to nije moglo biti definitivno potvrđeno budući da post-mortem ispitivanja nisu mogla biti provedena u svim smrtnim slučajevima. Zaključeno je kako je proizvod načelno mogao biti primijenjen u preporučenoj dozi. Iznijeta je hipoteza prema kojem ponašanje lizanja može doprinijeti prekomjernom izlaganju koje može rezultirati toksičnošću klosantela u pojedinim životinja, što je uočeno u slučajevima kada je primijenjena ispravna doza iako to nije definitivno potvrđeno.

CVMP je također pregledao podatke dostavljene za potrebe izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za kombinacijske proizvode za polijevanje po koži, s posebnim naglaskom na ispitivanja sigurne primjene u ciljnih životinja i događaja toksičnosti iz ispitivanja i u objavljenoj literaturi. Ispitivanja provedena prije stavljanja VMP-a u promet ukazuju da su kombinirane formulacije ivermectina/klosantela i samo klosantela bile dobro podnijete u goveda u dozi koja je bila do 3 puta veća u odnosu na preporučeno doziranje, čak i u slučajevima ponovljenog doziranja. Nadalje, promatranja provedena na posljedicama ponašanja lizanja/trebljenja ukazuju na to da vjerojatno maksimalno primijenja oralna doza ne uzrokuje bilo kakve nuspojave. U pregledu literature koji je isto prijavio čini se da postoji varijabilnost između životinja u smislu njihovog kliničkog odgovora na istu razinu predoziranja. To može ukazivati da postoje faktori rizika na terenu, koji rezultiraju prekomjernim izlaganjem klosantelu u pojedinim životinja ili pojačanom intrinstičnom osjetljivošću u ovih životinja na toksično djelovanje klosantela.

Proveden je komparativan pregled sigurnosnog profila u goveda i drugih proizvoda koji sadrže ivermectin i/ili klosantel od strane nositelja odobrenja (uključujući i injektibilan kombinacijski proizvod). CVMP je zaključio kako je klinički profil injektibilnih formulacija i formulacija za polijevanje po koži usporediv, izuzev u slučaju znakova sljepoće/oštećenog vida (prijavljeno s VMP-ovima za polijevanje po koži) i mjestom aplikacije i respiratornim znakovima (prijavljeno samo s injektibilnim proizvodima). Također je zaključeno kako je ukupna incidencija nuspojava neznatno veća u slučaju injektabilnog kombinacijskog proizvoda u usporedbi s VMP-ovima za polijevanje po koži; s, prosječno, većim brojem životinja uključenih u svako izvješće iako je prijavljena incidencija smrtnosti bila niža. Iako farmakovigilancijska izvješća ukazuju na potencijalnu toksičnost klosantela kao uzrokom koji se nalazi u podlozi, zaključeno je kako su podnijete prijave neuroloških događaja (uključujući i slučaj sljepoće) i proljeva koji su nastupili s formulacijama koje sadrže samo ivermectin. Stoga, zaključeno je kako je teško sa sigurnošću potvrditi jesu li uočeni klinički znakovi indikativni za toksičnost posljedica ivermectina i/ili komponenti klosantela kombinacijskog VMP-a otopine za polijevanje Closamectin.

CVMP je razmotrio dodatne podatke povezane s prijavama nuspojava koje je dostavio nositelj odobrenja kako bi istražio potencijalne faktore rizika povezane s nuspojavama u životinja i moguća pojašnjenja za veću incidenciju smrtnih nuspojava prijavljenih u Francuskoj u odnosu na druge države članice EU. Pregledani podaci nisu navodili dob, spol, vrstu ili geografsku distribuciju potencijalnih

faktora rizika u slučaju uočenih nuspojava. No, nagađa se da lizanje/trebljenje, koje se može povezati s predominatnim sustavima uzgoja goveda u Francuskoj, može, djelomično, pojasniti usporedivo veći broj događaja koji su tamo prijavljeni. No, do danas nema dokaza koji bi potkrijepili ovu hipotezu.

Dodatna istraživanja su provedena u životinja koje su oboljele u 2015., a obuhvatila su praćenje vitamina A, E i koncentracije selenija u krvi u uzorcima iz zahvaćenih i nezaraženih životinja. Zaključeno je kako su ove deficijencije i slabi nutritivni status općenito potencijalni faktori povezani s nuspojavama uočenima nakon liječenja i zaključeno je kako su moguća pojašnjenja za češće prijave nuspojava u Francuskoj. No, zaključeno je kako su daljnja istraživanja potrebna kako bi se potvrdili ili pobili nutritivni status i specifične mikro-nutritivne deficijencije kao faktori rizika za nuspojave uočene u životinja nakon primjene otopine za polijevanje po koži Closamectin i srodnih proizvoda. Ova kontrola treba također nastaviti istraživanje drugih potencijalnih faktora rizika koji mogu također imati ulogu u uočenim nuspojavama, uključujući, primjerice, aspekte povezane s životinjskim parenjem.

Odbor je razmotrio mjere predložene od strane nositelja odobrenja vezane uz smanjivanje rizika od nuspojava nakon uporabe proizvoda koje su uključivale promjene u informacijama u proizvodu koje su niže navedene. Izmjene u informacijama u proizvodu podržane su budući da je zaključeno kako poboljšavaju informacije o nuspojavama, pojačavaju nadzor u krdu u kojem se nuspojave pojavljuju, u svjetlu farmakovigilancijskog iskustva do danas, i uvode mjere opreza za liječenje životinja s niskim nutritivnim statusom.

Odjeljak SPC-a 4.5 Posebne mjere opreza za uporabu: Posebne mjere opreza za primjenu u životinja:

Pozornost je potrebno obratiti prilikom liječenja životinja koje mogu imati niski nutritivni status budući da to može povećati podložnost za nastupanje nuspojava.

Odjeljak SPC-a 4.6 Nuspojave (Učestalost i ozbiljnost)

Samo u rijetkim slučajevima (manje od 1 jedne životinje na 10.000 životinja, uključujući izolirane prijave), neurološke znakove poput sljepoće, ataksije i ležanja mogu nastupiti nakon primjene proizvoda. Ovi se slučajevi mogu također povezati s gastrointestinalnim znakovima poput anoreksije, proljeva i u ekstremnim slučajevima znakovi mogu ustrajati i rezultirati smrću u životinja.

Iako je ukupna incidencija nuspojava vrlo rijetka, zaključeno je kako u slučaju kada u krdu nastupi nuspojava, nekoliko životinja može biti zaraženo. Stoga, ukoliko se uoče neurološki znakovi u jednoj životinji, preporuča se pojačani nadzor na razini krda svih liječenih životinja.

CVMP je također razmotrio plan upravljanja rizikom kojeg je predložio nositelj odobrenja navodeći detalje godišnjeg PSUR-a podnietog za otopinu za polijevanje po koži Closamectin i srodne lijekove, daljnje detaljno istraživanje farmakovigilancijskih izvještaja (uključujući prikupljanje podataka o liječenju nezaraženih životinja unutar istog krda) kao i prijedlog za "edukaciju, obuku i vođenje" krajnjih korisnika kako bi se osiguralo da su isti u potpunosti razumjeli proizvod i mjere opreza za primjenu. Uz niže opisana dodatna pojašnjenja podržane su mjere detaljno opisane u planu upravljanja rizikom koje je predložio nositelj odobrenja.

Podržan je prijedlog godišnjeg podnošenja PSUR-a, koji pokriva sve proizvode povezane s otopinom za polijevanje Closamectin i srodne lijekove. Naglašeno je kako je potrebno provesti analizu i incidenciju na svim podacima, no također treba osigurati preciznu identifikaciju predmetnog proizvoda za individualne prijave nuspojava. Treba zasebno podnositi izvještaje prodajnih volumena za određene proizvode za svaku državu članicu. Detaljni rezultati ispitivanja nuspojava i njihove analize trebaju biti uključeni u svaki PSUR.

Preporučeno je da se prikupe dodatni podaci za nuspojave koje će nastupiti u budućnosti kako bi se utvrdila potencijalna uloga proizvoda, uključujući potencijalna toksičnost klosantela, te se također

istražili potencijalni faktori rizika povezani s nuspojavama prijavljenima nakon terapije. Zaključeno je kako je post-mortem analiza fatalnih slučajeva bila potrebna kako bi se utvrdila potencijalna uloga toksičnosti klosantela kao i dijagnosticiranje svih drugih procesa bolesti. Nadalje, budući da je tek potrebno utvrditi vezu između klosantela u plazmi i toksičnosti, također se preporučuje dostaviti rezultate uzoraka krvne plazme, zajedno s informacijama o vremenu terapije, nastupanju kliničkih znakova i uzimanju uzoraka. U zaraženih životinja treba provesti dodatne dijagnostičke analize, uključujući i uzorke krvi (uključujući biokemijske i mikronutrijentne analize) i fekalne analize kako bi se potvrdilo da se svim uzorcima ispravno rukuje i kako bi se izbjeglo uvođenje bilo kakve pristranosti u analize. Također je preporučeno da se osigura prikupljanje podataka o reprezentativnom uzorku nezaraženih liječenih životinja unutar istog krda. Potrebno je prikupiti informacije o zaraženom krdu i sustavu razmnožavanja općenito, uključujući zdravstveni status krda. Detaljni rezultati ovih analiza trebaju se prijaviti u redovitim intervalima sa svakim dostavljanjem PSUR-a i neodloživo u slučaju bilo kakvog značajnog nalaza ili na zahtjev.

Predloženo je da se također dostavi "edukacija, obuka i vođenje" krajnjim korisnicima kako bi se poboljšalo razumijevanje povezano s rizicima proizvoda i mjerama za uporabu. U skladu sa zahtjevima, svi komunikacijski alati povezani s farmakovigilancijom trebaju se dostaviti nadležnim NCA-ovima, za potrebe informiranja prije distribucije.

Predloženo je da se treće strane uključene u farmakovigilancijske aktivnosti povezane s ovim proizvodima (primjerice distributeri) upoznaju s predloženim mjerama za upravljanje rizikom. To je potrebno izvršiti prije njihove implementacije i za sve buduće izmjene u mjerama koje se smatraju neophodnima. Ažuriranja plana upravljanja rizikom koji detaljno navodi mjere za smanjivanje rizika i nadzor treba predložiti kako je zatraženo i što prije pri pojavi bilo kakvih problema, u suprotnom plan upravljanja rizikom treba pregledati najmanje na godišnjoj bazi, zajedno s dostavljanjem PSUR-a.

3. Procjena koristi i rizika

Otopina za polijevanje po koži Closamectin i srodni lijekovi odobreni su u nekoliko država članica EU-a. Proizvodi su djelotvorni za primjenu u stoke za liječenje infestacija miješanim trematodima (metilja) i nematodima ili artropodima uzrokovanih oblicima, plućnim crvima, očnim crvima, šugarcima, krpeljima i ušima.

U smisli indirektnih koristi, proizvodi za polijevanje su češće preferirani u odnosu na injektibilne proizvode zbog lakše primjene. Klosantel je alternativan flukicid za triclabendazol, u slučaju kada se pojavljuje otpornost na njega. Druge opcije za liječenje imaju ograničeno djelovanje protiv nezrelog metilja.

Glavni rizici povezani s proizvodom povezani su s potencijalom za nuspojave povezane s neurološkim znakovima (ataksija, ležanje, parezija/paraliza i slijepost) i/ili gastrointestinalni poremećaji (proljevanje, anoreksija, itd.) od kojih su pojedini imali smrtonosni ishod. Priroda nuspojava bila je indikativna za kliničke znakove povezane s toksičnošću predoziranja klosantelom iako je zaključeno kako je prijavljeno da su načelno zaražene bile liječene u skladu s preporučenom dozom.

U EU-u je od 2000. do 30. lipnja 2015. prijavljeno ukupno 371 nuspojava, od kojih je 65 %, prema nositelju odobrenja, bilo vezano uz toksičnost životinja, uglavnom u Francuskoj (120 prijava) i UK-u (91 prijava). Cjelokupna incidencija nuspojava na razini EU-a, vezana uz prodajne volumene klasificirana je kao "vrlo rijetka" (0,003 %) i smatra se unutar prihvatljivih ograničenja. Vrijednosti veće incidencije prijavljene su u Švedskoj (0,011 %) i Francuskoj (0,007 %). Zaključeno je kako ovi događaji često zahvaćaju više od jedne životinje unutar zaraženog krda. Prosječan broj zaraženih životinja po nuspojavi prijavljen u EU-u bio je 3,9. No i dalje je nejasno zašto je učestalost nuspojava

prijavljenih u Francuskoj veća u odnosu na druge države članice, te je nositelj pokrenuo daljnja istraživanja istoga.

Predložene su mjere za smanjivanje rizika nuspojava nakon primjene proizvoda. Ove mjere su uključivale promjene u informacijama o proizvodu (kako su navedene u Dodatku III mišljenja) kako bi se poboljšale informacije o nuspojavama, pojačavaju nadzor u krdu u kojem se nuspojave pojavljuju i uvode mjere opreza za liječenje životinja s niskim nutritivnim statusom. Nadalje, nositelj odobrenja predložio je primjenu plana za upravljanje rizikom koja se sastojala od podnošenja godišnjih "kombiniranih" izvještaja PSUR-a za proizvode vezane uz otopinu za polijevanje po koži Closamectin i srodne proizvode (kako je navedeno u Dodatku I Mišljenja); detaljna istraga budućih farmakovigilancijskih izvještaja koja treba uključivati skup podataka iz liječenih nezaraženih životinja unutar istog krda (uključujući povijest farme i zdravstveni status krda, ocjenu životinjskog zdravlja i nutritivni status koji obuhvaća biokemijsku i mikronutritivnu analizu; istraga potencijalne toksičnosti klosantela (putem uzoraka krvne plazme i post-mortem ispitivanja); i "edukacija, obuka i vođenje" za krajnje korisnike kako bi se osiguralo da su isti u potpunosti razumjeli rizike proizvoda i mjere opreza za uporabu. Smatra se da su ove mjere primjerene za smanjivanje rizika uočenih nakon terapije.

Iako još uvijek nije utvrđen mehanizam nuspojava u podlozi, zaključeno je kako je omjer koristi i rizika za otopinu za polijevanje po koži Closamectin i srodne proizvode povoljan, te predmetom izmjena informacija o proizvodu i implementacije dodatnih mjera za smanjivanje rizika i nadzor kako bi se osigurali godišnji "kombinirani PSUR-ovi, daljnja istraga nuspojava prijavljenih u budućnosti i pružila se "edukacija, obuka i vođenje" krajnjeg korisnika kako bi se poboljšalo razumijevanje povezano s rizicima proizvoda i mjera opreza za uporabu.

Razlozi za uklanjanje suspenzije odobrenja za stavljanja lijeka u promet za OTOPINU ZA POLIJEVANJE PO KOŽI GOVEDA CLOSAMECTIN u Francuskoj i izmjene sažetka opisa svojstava VMP-a i upute o lijeku

Budući da:

- je na temelju farmakovigilancijskih podataka i dodatnih pregledanih podataka, uključujući mjere za smanjivanje rizika, CVMP zaključio kako je ukupan omjer koristi i rizika pozitivan za veterinarsko-medicinski proizvod (pogledajte Dodatak I) koji je predmetom izmjena u informacijama u proizvodu;

CVMP preporučio je uklanjanje suspenzije odobrenja za stavljanje VMP-a OTOPINA ZA POLIJEVANJE PO KOŽI GOVEDA CLOSAMECTIN u promet u Francuskoj; izmjene odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za otopinu za polijevanje u koži Closamectin i srodne proizvode navedene u Dodatku I kako bi se izmijenio sažetak informacija o proizvodu i uputa o lijeku u skladu s preporučenim izmjenama informacija o proizvodu kako je navedeno u Dodatku III; i uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako je navedeno u Dodatku IV.

Dodatak III

Nadopune odgovarajućih odjeljaka sažetka opisa svojstava i upute o VMP-u

Sažetak opisa svojstava

Dodati svim proizvodima (ako već nije prisutno):

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

.....

Potreban je oprez kod liječenja životinja koje bi mogle biti pothranjene, jer to može povećati osjetljivost prema nastanku nuspojava.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

U vrlo rijetkim slučajevima (manje od 1 životinje na 10 000 životinja, uključujući izolirane slučajeve), nakon primjene ovog proizvoda mogu nastati neurološki znakovi poput sljepoće, ataksije i ležanja. Ti slučajevi također mogu biti povezani s gastrointestinalnim znakovima poput anoreksije i proljeva, a u krajnjim slučajevima, ti znakovi mogu perzistirati i dovesti do smrti životinje.

Iako je ukupna incidencija nuspojava vrlo rijetka, opaženo je da, kad u stadu postoji nuspojava, može biti prisutna u nekoliko životinja. Stoga, ako se neurološki znakovi opaze u jedne životinje, preporučuje se pojačati nadzor svih liječenih životinja u cijelom stadu.

Uputa o VMP:

Dodati svim proizvodima (ako već nije prisutno):

6 Nuspojave

U vrlo rijetkim slučajevima (manje od 1 životinje na 10 000 životinja, uključujući izolirane slučajeve), nakon primjene ovog proizvoda mogu nastati neurološki znakovi poput sljepoće, ataksije i ležanja. Ti slučajevi također mogu biti povezani s gastrointestinalnim znakovima poput anoreksije i proljeva, a u krajnjim slučajevima, ti znakovi mogu perzistirati i dovesti do smrti životinje.

Iako je ukupna incidencija nuspojava vrlo rijetka, opaženo je da, kad u stadu postoji nuspojava, može biti prisutna u nekoliko životinja. Stoga, ako se neurološki znakovi opaze u jedne životinje, preporučuje se pojačati nadzor svih liječenih životinja u cijelom stadu.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

.....

Potreban je oprez kod liječenja životinja koje bi mogle biti pothranjene, jer to može povećati osjetljivost prema nastanku nuspojava.

Dodatak IV

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nadležna nacionalna tijela države(a) članice(a) ili referentne države članice, prema potrebi, osiguravaju da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ispunjavaju sljedeće uvjete:

- provedba plana upravljanja rizikom uz navođenje sljedećih mjera za ublažavanje rizika i nadzor:
 - dostavljanje godišnjih periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) kojima su obuhvaćeni svi veterinarsko-medicinski proizvodi (vidjeti Dodatak I.);
 - intenzivnije prikupljanje podataka povezanih s farmakovigilancijskim izvješćima; te
 - obrazovanje, osposobljavanje i usmjeravanje krajnjih korisnika.

Treba predstaviti jedinstven plan upravljanja rizikom kojim bi bili obuhvaćeni svi proizvodi uključeni u ovaj postupak. Plan upravljanja rizikom treba dostaviti nadležnim nacionalnim tijelima u roku od 3 mjeseca od donošenja odluke Komisije te ga se treba pridržavati sve dok nadležna nacionalna tijela ne zaključe da je profil rizika lijeka u dostatnoj mjeri opisan i da su primijenjene sve odgovarajuće mjere za ublažavanje rizika i nadzor.