

I. melléklet

Az állatgyógyászati készítmények neveinek, gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az alkalmazás módjának, az élelmezés-egészségügyi és az egyes tagállamokban forgalomba hozatali engedély jogosultjainak felsorolása

Tagállam (EU/EGT)	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Ausztria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Belgium	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Csehország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Dánia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin Pour-On	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Franciaország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	CLOSAMECTIN POUR- ON SOLUTION POUR BOVINS	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás

Tagállam (EU/EGT)	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Németország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Görögország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Írország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Írország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Olaszország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás

Tagállam (EU/EGT)	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Olaszország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Lengyelország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Portugália	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Románia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Spanyolország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás

Tagállam (EU/EGT)	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Spanyolország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closivet Solución Pour- On	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Svédország	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Szlovénia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Szlovákia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Egyesült Királyság	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás

Tagállam (EU/EGT)	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Egyesült Királyság	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás
Egyesült Királyság	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Észak-Írország	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Klozantel és ivermektin	5 mg/ml 200mg/ml	Ráöntő oldat	Szarvasmarha	Topikális alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS egy állatgyógyászati készítmény, amely 2011. május 25. óta engedélyezett Franciaországban egy decentralizált eljárást (UK/V/0369/001) követően, amely során az Egyesült Királyság szerepelt referencia-tagállamként. A készítmény hatékonyan alkalmazható szarvasmarháknál az orsóférgék, tüdőférgék, szemférgék, böglyök, atkák és tetvek által okozott, kevert trematóda (métely) és fonálféreg vagy ízeltlábú fertőzések kezelésére.

A Closamectin ráöntő oldatot helyileg, 500 mg/testtömeg-kilogramm ivermektin és 20 mg/testtömeg-kilogramm klozantel (1 ml/10 testtömeg-kilogramm) adagban kell alkalmazni. A készítmény szarvasmarháknál (7 héten belül) nem alkalmazható újból.

Az alábbi, azonos minőségi és mennyiségi összetételű állatgyógyászati készítmények, amelyek a forgalomba hozatali engedély ugyanazon jogosultjához, a Norbrook Laboratories Ltd-hez tartoznak, két másik decentralizált, illetve három nemzeti eljárás keretében szintén engedélyezettek:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Egyesült Királyság, Írország);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml és 200 mg/ml Pour-On (Egyesült Királyság); Closamectin 5 mg/ml és 200 mg/ml Pour-On (Ausztria, Belgium, Cseh Köztársaság, Dánia, Németország, Görögország, Olaszország, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Szlovénia, Spanyolország és Svédország);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Írország);
- Closivet Solución Pour-On (Spanyolország); és
- Vermax Pour-On 5 mg/ml és 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Olaszország).

2015. június 19-én az ANMV sürgős figyelmeztetést adott közre, amelyben értesítette a tagállamokat, az Európai Bizottságot és az Európai Gyógyszerügynökséget arról a szándékáról, hogy a farmakovigilanciái adatok értékelését követően felfüggeszti a CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS forgalomba hozatali engedélyét Franciaországban. Az ANMV 2011. május 25. és 2015. május 31. között a CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS-t illetően összesen 123 nemkívánatos eseményre vonatkozó bejelentést kapott, amelyekben 401 állat volt érintett, és 121 elpusztult. A nemkívánatos események elsősorban neurológiai tünetekkel (ataxia, elfekvés, parézis/paralízis és vakság) és/vagy gasztrointesztinális eltérésekkel (hasmenés, étvágytalanság stb.) társultak, amelyek közül néhány végzetes kimenetellel járt. Az ANMV szerint a jelentett klinikai tünetek természete a klozantel túladagolós toxicitásával kapcsolatos klinikai tünetekre utalt. Bár a nemkívánatos események összesített előfordulási aránya az elfogadható határokon belül volt (0,006% a legutóbbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben), a súlyos nemkívánatos események folyamatos előfordulását és a francia gazdaságok következményes veszteségét szignifikánsnak tartották, ami Franciaországban 2015. július 6-án a forgalomba hozatali engedély felfüggesztéséhez vezetett. A készítményt az állatgyógyászati klinikákon és nagykereskedelmi szinten is visszahívták.

A fent említett készítmények minőségi és mennyiségi összetétele azonos, ezért úgy vélték, hogy a leírt állategészségügyi problémák ezekre a készítményekre is vonatkoznak.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A megfigyelt nemkívánatos események és a Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek közötti lehetséges kapcsolat felderítése céljából a CVMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja, a Norbrook Laboratories Ltd. által benyújtott adatokat. Ez magában foglalta az ivermektin és a klozantel farmakológiájával és toxikológiájával kapcsolatos tudományos szakirodalom áttekintését, a készítményeknek az Európai Unióban (EU) 2009 óta történő alkalmazását követő, kumulatív farmakovigilanciái tapasztalatot, a forgalomba hozatali engedély jogosultjához tartozó ivermektin-alapú készítményekkel és az ivermektin/klozantel injekciós készítményekkel végzett összehasonlítást, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a jelentett nemkívánatos eseményekben közrejátszó lehetséges faktorok azonosítása céljából végzett kutatásokat, valamint a kockázatcsökkentési intézkedésekre és tevékenységekre vonatkozó javaslatokat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott farmakovigilanciái adatokon felül a nemkívánatos események felderítésére végzett diagnosztikai tesztek (például vérvizsgálatok és *post mortem* vizsgálatok stb.) eredményeit is benyújtották, ahol ilyenek rendelkezésre álltak. A CVMP úgy vélte, hogy a jelentett nemkívánatos események klinikai jelei hasonlóak voltak a klozantel túladagolásos toxicitásával kapcsolatosan megfigyeltékhez, bár ezt nem lehetett egyértelműen megerősíteni, mivel nem minden fatális eseménynél végeztek boncolást. Megállapították, hogy a jelentések szerint a készítményt általában a javasolt adagban alkalmazták. Feltételezték, hogy egyes megfigyelt állatoknál, amelyeknél a helyes dózist alkalmazták, a nyáló viselkedés hozzájárulhatott a klozantel toxicitáshoz vezető túlzott expozícióhoz, bár ezt nem erősítették meg egyértelműen.

A CVMP továbbá megvizsgálta a kombinált ráöntő készítmények forgalomba hozatali engedélyének megszerzése céljából benyújtott adatokat, kiemelten összpontosítva a célállat biztonságossági vizsgálatokra, illetve a vizsgálatokban és a publikált szakirodalomban megjelent toxicitási eseményekre. A forgalomba hozatalt megelőző vizsgálatok általában azt sugallták, hogy a kombinált ivermektin/klozantel és a csak klozantel tartalmú készítményeket a szarvasmarhák jól tolerálták a javasoltnál akár háromszor nagyobb dózisban, még ismételt alkalmazás esetén is. Ezenfelül a nyalogató/tisztogató viselkedés következményeinek megfigyelése azt sejtette, hogy a szájon át alkalmazott maximális adag látszólag nem eredményezett semmilyen nemkívánatos eseményt. A jelentett szakirodalmi áttekintésből úgy tűnt, hogy az állatok között variabilitás állt fenn az azonos szintű túladagolásra adott klinikai válasz tekintetében. Ez arra utalhat, hogy a terepen kockázati tényezők vannak jelen, amelyek egyes állatoknál a klozantel túlzott expozíciójához vezetnek vagy fokozzák ezen állatok belső érzékenységét a klozantel toxikus hatásaira.

Szarvasmarhánál elvégezték a forgalomba hozatali engedély jogosultjához tartozó, ivermektint és/vagy klozantelt tartalmazó egyéb készítmények (köztük az injekciós kombinált készítmény) biztonságossági profiljának összehasonlító áttekintését. A CVMP úgy ítélte meg, hogy az injekciós és ráöntő kombinált készítmények klinikai profilja összehasonlítható, kivéve a vakságot/látászavart (kizárólag a ráöntő készítmények esetén jelentették), valamint a beadás helyén jelentkező és légzőszervi tüneteket (kizárólag az injekciós készítmény esetén jelentették). Azt is megállapították, hogy a nemkívánatos hatások összesített előfordulási gyakorisága kismértékben magasabb volt az injekciós kombinált készítmény vonatkozásában a ráöntő készítményekhez képest; átlagban több állat szerepelt a jelentésekben, bár a jelentett mortalitás alacsonyabb volt. Bár a farmakovigilanciái jelentések kiváltó okként a potenciális klozantel toxicitásra utaltak, megállapították, hogy voltak neurológiai eseményekről (köztük egy esetben vakságról) és hasmenésről szóló jelentések a csak ivermektin tartalmú készítményekkel kapcsolatosan. Ezért nehéznek tartották annak meghatározását, hogy a megfigyelt, toxicitásra utaló klinikai jelek a Closamectin ráöntő oldat ivermektin és/vagy a klozantel komponensének következményei-e.

A CVMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott nemkívánatos esemény jelentésekkel kapcsolatos egyéb adatokat, hogy tanulmányozza az állatoknál fellépő nemkívánatos eseményekkel összefüggő, lehetséges kockázati tényezőket, valamint a fatális nemkívánatos eseményeknek a többi uniós tagállamhoz képest Franciaországban magasabb előfordulási gyakoriságának lehetséges magyarázatait. Az áttekintett adatok nem utaltak arra, hogy az életkor, a nem, a fajta vagy a földrajzi eloszlás potenciális kockázati tényező lenne a megfigyelt nemkívánatos események vonatkozásában. Ugyanakkor azt vetették fel, hogy a nyalogatás/tisztogatás, amely Franciaországban feltehetően a főként húshasznosítású szarvasmarha-tenyésztő rendszerekkel van összefüggésben, részben magyarázhatja az ott jelentett események viszonylag magasabb számát. Ugyanakkor jelenleg nincs olyan bizonyíték, amely alátámasztaná ezt a feltevést.

2015-ben további vizsgálatokat kezdeményeztek az érintett állatoknál, köztük az A és E vitamin és szelén vérszintek ellenőrzését mind az érintett, mind pedig az egészséges állatoknál. Ezek hiányát és általában véve a szegényes tápláltsági állapotot lehetséges tényezőknak tartották a kezelést követően megfigyelt nemkívánatos eseményekkel kapcsolatosan, illetve lehetséges magyarázatoknak a Franciaországban jelentett nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságára. Azonban további vizsgálatokat tartottak szükségesnek, hogy megerősítsék vagy kizárják a tápláltsági állapot és a specifikus mikrotápanyag-hiányok kockázati tényezőként játszott szerepét a Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek alkalmazását követően az állatoknál megfigyelt nemkívánatos hatások tekintetében. Ennek az utánkövetésnek a továbbiakban is vizsgálnia kell az egyéb lehetséges kockázati tényezőket, amelyek szintén szerepet játszhatnak a megfigyelt nemkívánatos eseményekben, köztük például az állatgondozással kapcsolatos szempontokat.

A bizottság megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a készítmény alkalmazását követően fellépő nemkívánatos események kockázatának csökkentésére javasolt intézkedéseket, amelyek magukban foglalták a kísérőiratok alább részletezett módosításait. Támogatták a kísérőiratok módosításait, mivel azok vélhetően javítják a nemkívánatos eseményekről szóló tájékoztatást, az eddigi farmakovigilanciái tapasztalat fényében megerősítik a felügyeletet azoknál a csordáknál, ahol a nemkívánatos események fellépnek, valamint óvintézkedéseket vezetnek be a rossz tápláltsági állapotú állatok kezelése során.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, 4.5. Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések: A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Óvatosan kell eljárni a vélhetően rossz tápláltsági állapotú állatok kezelésénél, mivel ez növelheti a nemkívánatos események előfordulása iránti érzékenységet.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, 4.6. Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Nagyon ritka esetekben (10 000 állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is) neurológiai jelek, például vakság, ataxia és elfekvés jelentkezik a készítmény alkalmazását követően. Ezek az esetek gasztrointesztinális tünetekkel, például étvágytalansággal, hasmenéssel is társulhatnak, és extrém esetben a tünetek tartósak lehetnek és az állat elpusztulásához vezethetnek.

Annak ellenére, hogy a nemkívánatos események összesített előfordulási gyakorisága nagyon alacsony, megállapították, hogy amennyiben a csordában jelentkezik egy nemkívánatos esemény, az több állatot is érinthet. Ezért, ha az egyik állatnál neurológiai tünetek jelentkeznek, javasolt megerősíteni a felügyeletet csorda szinten, valamennyi kezelt állatnál.

A CVMP továbbá megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatkezelési tervet, amely részletezi az évenkénti időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések elkészítését a Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek vonatkozásában, a farmakovigilanciái jelentések

további, részletes tanulmányozását (beleértve a kezelt, nem érintett állatokkal kapcsolatos adatgyűjtést ugyanabban a csordában), valamint a végfelhasználóknak szóló „oktatásra, képzésre és iránymutatásra” vonatkozó javaslatokat annak biztosítására, hogy a készítmények kockázatait és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket teljes mértékben megértsék. Támogatták a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatkezelési tervben részletezett intézkedéseket az alább leírt, további finomítások mellett.

Támogatták az évenkénti időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásával kapcsolatos javaslatot, amely minden, a Closamectin ráöntő oldattal és kapcsolódó nevekkel kapcsolatos készítményt magában foglal. Hangsúlyozták, hogy az elemzést és az incidencia-számításokat az összesített adatokon kell elvégezni, ugyanakkor biztosítani kell az egyes nemkívánatos esemény jelentéseknél az érintett készítmény pontos azonosítását is. Az eladási adatokat külön-külön is jelenteni kell az egyes készítmények és tagállamok esetében. Minden időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésnek tartalmaznia kell a nemkívánatos események vizsgálatának részletes eredményeit és azok elemzését.

Javasolták, hogy gyűjtsenek további adatokat a jövőben fellépő nemkívánatos eseményekről, hogy megállapítsák a készítmények lehetséges szerepét, beleértve a potenciális klozantel toxicitást, valamint hogy megvizsgálják a kezelést követően jelentett nemkívánatos eseményekkel összefüggő, lehetséges kockázati tényezőket is. Szükségesnek tartották a fatális esetek *post-mortem* elemzését, hogy meghatározzák a klozantel toxicitás lehetséges szerepét, valamint diagnosztizáljanak bármely egyéb kóros folyamatot. Ezenfelül, mivel a plazma klozantel szint és a toxicitás közötti kapcsolat még meghatározásra vár, arra is javaslatot tettek, hogy nyújtsák be a vérplazma-mintavétel eredményeit, a kezelés, a klinikai tünetek megjelenése és a mintavétel időpontjára vonatkozó információkkal együtt. További diagnosztikus elemzéseket, köztük vérvizsgálatokat (beleértve a biokémiai és mikrotápanyag-elemzéseket) és székletvizsgálatot is kell végezni az érintett állatoknál, biztosítva valamennyi minta megfelelő kezelését, hogy az elemzésekben kizárják az elfogultság lehetőségét. Azt is javasolták, hogy biztosítsák az adatgyűjtést a nem érintett, kezelt állatok reprezentatív mintájában ugyanabban a csordában. Információkat kell gyűjteni az érintett csordában és állatgondozó rendszerben általában is, beleértve a csorda egészségügyi állapotát. Rendszeres időközönként, minden időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtásakor, illetve valamilyen szignifikáns felfedezés esetén vagy kérésre azonnal be kell számolni ezeknek az elemzéseknek a részletes eredményeiről.

Továbbá javasolták, hogy biztosítsanak a végfelhasználók részére „oktatást, képzést és iránymutatást” a készítmények kockázatainak és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseknek a jobb megértése érdekében. Az előírásoknak megfelelően a farmakovigilanciával kapcsolatos valamennyi kommunikációs eszközt a terjesztést megelőzően be kell nyújtani az érintett nemzeti illetékes hatóságoknak tájékoztatásul.

Javasolták, hogy a készítményekkel kapcsolatos farmakovigilanciái tevékenységekben részt vevő harmadik személyeknek (például a kereskedőknek) hívják fel a figyelmét a javasolt kockázatkezelési intézkedésekre. Ezt az intézkedések bevezetése előtt, valamint azok bármely jövőbeli, szükségesnek ítélt változtatása esetén meg kell tenni. Szükség szerint javaslatot kell tenni a kockázatkezelési tervnek a kockázatcsökkentő és felügyeleti intézkedéseket részletező frissítéseire, amint valamilyen probléma merül fel, egyébként a kockázatkezelési tervet legalább évente felül kell vizsgálni az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtása kapcsán.

3. Előny-kockázat értékelés

A Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek több uniós tagállamban engedélyezettek. A készítmények hatékonyan alkalmazhatók húsmarháknál az orsóférges, tüdőférges, szemférges, böglyök, atkák és tetvek által okozott, kevert trematóda (métely) és fonálféreg vagy izeltlábú fertőzések kezelésére.

Közvetett előnyös hatásként megállapítható, hogy a ráöntő készítményeket gyakran preferálják az injekciós készítményekkel szemben az alkalmazás egyszerűsége miatt. A klozantel egy alternatív flukicid a triklabendazol mellett, amellyel szemben rezisztencia van kialakulóban. Az egyéb terápiás lehetőségeknek korlátozott a hatása a nem kifejtett mótelyekkel szemben.

A készítménnyel társuló elsődleges kockázatok a neurológiai jeleket (ataxia, elfekvés, parézis/paralízis és vakság) és/vagy gasztrointesztinális eltéréseket (hasmenés, étvágytalanság stb.) magukba foglaló nemkívánatos események lehetőségével kapcsolatosak a kezelt állatoknál, és egyes esetekben végzetes kimenetelűek. A nemkívánatos események jellege a klozantel túladagolós toxicitásával társuló klinikai jelekre utalt, bár megállapították, hogy a jelentések szerint az érintett állatokat általában a javasolt dózisonak megfelelően kezelték.

2000-től 2015. június 30-ig összesen 371, nemkívánatos eseményről szóló bejelentést tettek az Európai Unióban, ezek 65%-a a forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint az állati toxicitással volt kapcsolatos főként Franciaországban (120 bejelentés) és az Egyesült Királyságban (91 bejelentés). A nemkívánatos események összesített uniós incidenciáját az eladási adatokhoz képest „nagyon ritkának” osztályozták (0,003%), és az az elfogadható korlátok között volt. Magasabb incidenciáértékekről számoltak be Svédországban (0,011%) és Franciaországban (0,007%). Megállapították, hogy ezek az események gyakran egynél több állatot foglaltak magukba az érintett csordákon belül. Az érintett állatok átlagos száma nemkívánatos esemény jelentésenként 3,9 volt az Európai Unióban. Ugyanakkor továbbra sem világos, hogy a Franciaországban jelentett nemkívánatos események gyakorisága miért volt magasabb, mint a többi tagállamban, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja további vizsgálatokat kezdeményezett ez irányban.

A készítmény alkalmazását követő nemkívánatos események kockázatát csökkentő intézkedéseket javasoltak. Ezek közé tartozott a kísérőiratok módosítása (a vélemény III. függelékében részletezettek szerint) a nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos információk javítása céljából, a felügyelet megerősítése azokban a csordákban, ahol a nemkívánatos események megjelentek, valamint a rossz tápláltsági állapotú állatok kezelésére vonatkozó óvintézkedések bevezetése. Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta egy kockázatkezelési terv bevezetését, amely magában foglalja az évenkénti „kombinált” időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtását (a vélemény I. függelékében részletezettek szerint) a Closamectin ráöntő oldatot és kapcsolódó neveket érintő készítmények vonatkozásában; a jövőbeni farmakovigilanciái jelentések részletes vizsgálatát, amelynek tartalmaznia kell a kezelt, de nem érintett állatokból történő adatgyűjtést ugyanabban a csordában (beleértve a gazdaság történetét és a csorda egészségi állapotát, az állatok egészségi és tápláltsági állapotának vizsgálatát a biokémiai és mikrotápanyag-elemzésekkel együtt); a klozantel potenciális toxicitásának vizsgálatát (vérplazma-mintavétel és *post mortem* vizsgálatok révén); valamint a végfelhasználók számára „oktatást, képzést és iránymutatást” annak biztosítására, hogy a készítmények kockázatait és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket teljes mértékben megértsék. Ezeket az intézkedéseket megfelelőnek tartották a kezelés után megfigyelt kockázatok csökkentésére.

Bár a nemkívánatos események hátterében álló mechanizmust még nem határozták meg, a Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek ítélték a kísérőiratok módosításai, valamint a további kockázatcsökkentő és felügyeleti intézkedések bevezetése mellett, miszerint évenkénti „kombinált” időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket nyújtanak be, tovább tanulmányozzák a jövőben jelentett nemkívánatos eseményeket és a végfelhasználó számára „oktatást, képzést és iránymutatást” biztosítanak, hogy javítsák a készítmények kockázatait és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések megértését.

Franciaországban a CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS forgalomba hozatali engedélyét érintő felfüggesztés visszavonásának indoklása, valamint az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját és a használati utasítást érintő módosítások

Mivel:

- a vizsgált, farmakovigilanciái és egyéb adatok, köztük a kockázatcsökkentési intézkedések alapján a CVMP úgy vélte, hogy az állatgyógyászati készítmények (lásd I. függelék) átfogó előny-kockázat profilja pozitív a kísérőiratok módosításai mellett;

a CVMP javasolta a CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS forgalomba hozatali engedélye felfüggesztésének visszavonását Franciaországban; az I. melléklet szerinti Closamectin ráöntő oldat és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának és a használati utasításnak a kísérőiratok javasolt módosításával összhangban történő módosítása céljából, a III. melléklet alapján; valamint a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a IV. melléklet szerinti megállapítását.

III. melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalójába és a használati utasítás adott pontjaiba beépítendő módosítások

A készítmény jellemzőinek összefoglalója

Minden készítmény leírásához hozzá kell adni (ha még nincs benne):

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

.....

Elővigyázatosság szükséges potenciálisan rossz tápláltsági állapotú állatok kezelésekor, ugyanis ebben az esetben fokozódhat az állatok fogékonysága a kialakuló nemkívánatos események iránt.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Nagyon ritka esetekben (10 000 állatból kevesebb mint 1-nél jelentkeznek, beleértve az izolált eseteket is) neurológiai tünetek fordulhatnak elő a készítmény alkalmazása után, például vakság, ataxia és elfekvés. Ezek az esetek gastrointestinalis tünetekkel, például anorexiával, hasmenéssel társulva is jelentkezhetnek, szélsőséges esetekben pedig a jelek tartósan fennmaradva az állat pusztulását okozhatják.

A nemkívánatos események általánosan nagyon ritkán fordulnak elő, azonban megfigyelték, hogy amennyiben a csordában nemkívánatos esemény fordul elő, az több állatot is érinthet. Ezért ha egy állatnál neurológiai tüneteket észlelnek, javasolt a kezelt állatok fokozott megfigyelése az egész csordában.

Használati utasítás:

Minden készítmény leírásához hozzá kell adni (ha még nincs benne):

6 Mellékhatások

Nagyon ritka esetekben (10 000 állatból kevesebb mint 1-nél jelentkeznek, beleértve az izolált eseteket is) neurológiai tünetek fordulhatnak elő a készítmény alkalmazása után, például vakság, ataxia és elfekvés. Ezek az esetek gastrointestinalis tünetekkel, például anorexiával, hasmenéssel társulva is jelentkezhetnek, szélsőséges esetekben pedig a jelek tartósan fennmaradva az állat pusztulását okozhatják.

A nemkívánatos események általánosan nagyon ritkán fordulnak elő, azonban megfigyelték, hogy amennyiben a csordában nemkívánatos esemény fordul elő, az több állatot is érinthet. Ezért ha egy állatnál neurológiai tüneteket észlelnek, javasolt a kezelt állatok fokozott megfigyelése az egész csordában.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

.....

Elővigyázatosság szükséges potenciálisan rossz tápláltsági állapotú állatok kezelésekor, ugyanis ebben az esetben fokozódhat az állatok fogékonysága a kialakuló nemkívánatos események iránt.

IV. melléklet

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei

A tagállam(ok) vagy - amennyiben van ilyen - referencia-tagállam nemzeti illetékes hatóságai köteles(ek) biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja teljesítse az alábbi feltételeket:

- kockázatkezelési terv bevezetése, amely az alábbi kockázatcsökkentő és felügyeleti intézkedéseket célozza:
 - időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés évenkénti benyújtása, amely magában foglal minden érintett állatgyógyászati készítményt (lásd I. melléklet);
 - fokozott adatgyűjtés a farmakovigilanciái jelentésekkel kapcsolatosan; valamint
 - oktatás, képzés és iránymutatás a végfelhasználók részére.

Egyetlen kockázatkezelési tervet kell benyújtani, amely a jelen eljárás tárgyát képező valamennyi készítményt magában foglalja. A kockázatkezelési tervet az Európai Bizottság határozatától számított 3 hónapon belül kell benyújtani a nemzeti illetékes hatóságok részére, és addig fenntartani, amíg az érintett nemzeti illetékes hatóságok úgy nem ítélik meg, hogy a készítmény kockázati profilját kellőképpen meghatározták és minden megfelelő kockázatcsökkentő és felügyeleti intézkedést bevezettek.