

I priedas

Veterinarių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, išlaukų ir rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė (ES/EEE)	Rinkodaros teisės turėtojas	Gaminio pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Austrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Belgija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Čekijos Respublika	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Danija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin Pour-On	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Prancūzija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui

Valstybė narė (ES/EEE)	Rinkodaros teisės turėtojas	Gaminio pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Vokietija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Graikija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Airija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Airija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Italija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui

Valstybė narė (ES/EEE)	Rinkodaros teisės turėtojas	Gaminio pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Italija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Lenkija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Portugalija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Rumunija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Ispanija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui

Valstybė narė (ES/EEE)	Rinkodaros teisės turėtojas	Gaminio pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Ispanija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closivet Solución Pour- On	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Švedija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Slovėnija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Slovakija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Jungtinė Karalystė	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui

Valstybė narė (ES/EEE)	Rinkodaros teisės turėtojas	Gaminio pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Jungtinė Karalystė	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui
Jungtinė Karalystė	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Šiaurės Airija	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel ir Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Užpilamasis tirpalas	Galvijai	Išoriniam naudojimui

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį

Closamectin Pour-On Solution ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS yra veterinarinis vaistas, Prancūzijoje patvirtintas 2011 m. gegužės 25 d. taikant decentralizuotą procedūrą (DCP) (UK/V/0369/001), kurioje Jungtinė Karalystė dalyvavo kaip referencinė valstybė narė. Preparatas yra veiksmingas naudojant jį mišriam galvijų užsikrėtimui trematodais (siurbikėmis) ir nematodais arba artropodais: apvaliosiomis kirmėlėmis, plaučių kirmėlėmis, akių kirmėlėmis, gylių lervomis, erkėmis ir utelėmis, gydyti.

Closamectin Pour-On Solution reikia naudoti vietiškai, skiriant 500 mg ivermektino/kg kūno svorio ir 20 mg klozantelio/kg kūno svorio (1 mL/10 kg kūno svorio) dozę. Preparato galvijams negalima skirti pakartotinai (septynias savaites).

Kiti tos pačios kokybinės ir kiekybinės sudėties veterinariniai vaistai, priklausantys tam pačiam rinkodaros leidimo turėtojui, „Norbrook Laboratories Ltd“, taip pat patvirtinti pagal dvi kitas DCP ir tris nacionalines procedūras:

- UK/V/0325/001 – *Closamectin Pour-On* (Jungtinė Karalystė, Airija);
- UK/V/0368/001 – *Closiver 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On* (Jungtinė Karalystė); *Closamectin 5mg/ml & 200 mg/ml Pour-On* (Austrija, Belgija, Čekija, Danija, Vokietija, Graikija, Italija, Lenkija, Portugalija, Rumunija, Slovakija, Slovėnija, Ispanija ir Švedija);
- *Closivet Pour-On Solution for Cattle* (Airija);
- *Closivet Solución Pour-On* (Ispanija) ir
- *Vermax Pour-On 5mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini* (Italija).

2015 m. birželio 19 d. Prancūzijos veterinarinių vaistų agentūra (ANMV) išplatino skubų perspėjimą, kuriuo valstybėms narėms, Europos Komisijai ir Europos vaistų agentūrai pranešta apie ketinimą sustabdyti CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS rinkodaros leidimo galiojimą Prancūzijoje po to, kai buvo atliktas farmakologinio budrumo duomenų vertinimas. Nuo 2011 m. gegužės 25 d. iki 2015 m. gegužės 31 d. ANMV gavo iš viso 123 pranešimus apie su CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS naudojimu susijusius nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusius 401 gyvūnui, iš kurių 121 nugaišo. Nepageidaujami reiškiniai daugiausia buvo susiję su neurologiniais požymiais (ataksija, negalėjimu atsikelti, pareze ir (arba) paralyžiumi bei aklumu) ir (arba) virškinimo trakto sutrikimais (viduriavimu, anoreksija ir t. t.), iš jų kai kurie buvo mirtini. ANMV nuomone, iš klinikinių požymių, apie kuriuos pranešta, pobūdžio matyti, jog šie klinikiniai požymiai buvo susiję su klozantelio toksiškumu perdozavus. Nors manyta, kad apskritai nepageidaujamų reiškinių dažnis neviršijo priimtinių ribų (0,006 % paskutiniame periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (PSUR)), nuolatinis sunkių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas ir atitinkamai didelis ūkių nuostolių mastas Prancūzijoje laikyti rimta problema, todėl 2015 m. liepos 6 d. vaisto rinkodaros leidimo galiojimas Prancūzijoje buvo sustabdytas. Preparatas taip pat buvo pašalintas iš apyvartos veterinarijos klinikose ir iš didmeninės prekybos.

Pirmiau minėti preparatai yra tos pačios kokybinės ir kiekybinės sudėties, todėl manyta, kad aprašytos gyvūnų sveikatos problemos taikytinos ir jiems.

2. Turimų duomenų aptarimas

Kad ištirtų galimą stebėtų nepageidaujamų reiškinių ir *Closamectin Pour-On Solution* bei susijusių pavadinimų vaistų tarpusavio ryšį, CVMP apsvaustė rinkodaros leidimo turėtojo, „Norbrook Laboratories Ltd.“, pateiktus duomenis. Tai apėmė mokslinės literatūros, susijusios su ivermektino ir klozantelio farmakologija ir toksikologija, apžvalgą, visą farmakologinio budrumo patirtį, susijusią su preparatų naudojimu Europos Sąjungoje (ES) nuo 2009 m., palyginimą su ivermektino pagrindu pagamintais preparatais ir švirkščiamaisiais ivermektino ir klozantelio preparatais, priklausančiais rinkodaros leidimo turėtojui, rinkodaros leidimo turėtojo atliktus tyrimus, kuriais siekta nustatyti galimus su nepageidaujamais reiškiniais, apie kuriuos pranešta, susijusius veiksnius, ir rizikos mažinimo priemonių bei veiksmų pasiūlymus.

Be rinkodaros leidimo turėtojo pateiktų farmakologinio budrumo duomenų taip pat, esant galimybei, buvo pateikti diagnostinių tyrimų (pvz., kraujo, pataloginių anatominių tyrimų ir kt.), kuriais siekta ištirti nepageidaujamus reiškinis, rezultatai. CVMP manė, kad nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta, klinikiniai požymiai buvo panašūs į tuos, kurie stebimi apsinuodijus klozanteliu dėl perdozavimo, tačiau to nebuvo galima galutinai patvirtinti, nes pataloginiai anatominiai tyrimai atlikti ne su visais nugaišusiais gyvūnais. Atkreiptas dėmesys į tai, kad paprastai buvo nurodoma, jog gyvūnams skirta rekomenduojama preparato dozė. Iškelta hipotezė, kad laižymosi įpročiai gali būti prie perdozavimo prisidėjęs veiksnys, dėl kurio kai kurie stebėti galvijai apsinuodijo klozanteliu tais atvejais, kai buvo skiriama tinkama dozė, tačiau tai nebuvo galutinai patvirtinta.

CVMP taip pat peržiūrėjo užpilamųjų sudėtinių preparatų rinkodaros leidimui gauti pateiktus duomenis, visų pirma atkreipdamas dėmesį į saugumo tyrimus su tiksliniais gyvūnais ir tyrimuose bei paskelbtoje literatūroje nurodomus toksiškumo reiškinis. Tyrimuose, atliktuose prieš pateikiant vaistus rinkai, paprastai buvo nurodoma, kad abu – sudėtinis ivermektino ir klozantelio ir vien klozantelio – preparatai buvo gerai toleruojami galvijų skiriant dozes, ne daugiau kaip tris kartus didesnes už rekomenduojamas dozes, netgi pakartotinio skyrimo atveju. Be to, iš laižymosi ir (arba) švarinimosi įpročių pasekmių stebėjimo rezultatų buvo galima spręsti, kad, sugirdžius didžiausią galimą dozė, jokių nepageidaujamų reiškinių neatsirasdavo. Sprendžiant iš pateiktos literatūros apžvalgos, gyvūnų klinikinis atsakas į to paties masto perdozavimą skyrėsi. Tai gali reikšti, kad šioje srityje yra rizikos veiksnų, galinčių lemti per stiprų klozantelio poveikį kai kuriems gyvūnams arba prigimtinio šių gyvūnų jautrumo toksiškam klozantelio poveikiui padidėjimą.

Buvo atlikta lyginamoji kitų rinkodaros leidimo turėtojui priklausančių preparatų, kurių sudėtyje yra ivermektino ir (arba) klozantelio (įskaitant švirkščiamąjį sudėtinį preparatą), saugumo galvijams charakteristikų apžvalga. CVMP švirkščiamojo ir užpilamojo sudėtinių preparatų klinikinės charakteristikas laikė palyginamomis, išskyrus aklumo ir (arba) sutrikusio regėjimo požymius (apie kuriuos pranešta tik naudojant užpilamuosius preparatus), naudojimo vietą ir kvėpavimo sutrikimus (apie kuriuos pranešta tik naudojant švirkščiamąjį preparatą). Taip pat atkreiptas dėmesys, kad apskritai nepageidaujamos reakcijos naudojant švirkščiamąjį sudėtinį preparatą buvo truputį dažnesnės, palyginti su užpilamaisiais preparatais; vidutiniškai kiekviename pranešime buvo nurodoma daugiau gyvūnų, nors gaišimo atveju, apie kuriuos pranešta, buvo mažiau. Nors farmakologinio budrumo ataskaitose galimas klozantelio toksiškumas nurodytas kaip pagrindinė priežastis, buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad pranešimai apie neurologinius reiškinis (įskaitant aklumo atvejį) ir viduriavimą gauti tik dėl preparatų, kurių sudėtyje yra vien ivermektinas. Todėl manyta, kad sunku nustatyti, ar pastebėti klinikiniai toksiškumo požymiai galėjo atsirasti dėl sudėtinio preparato *Closamectin Pour-On* ivermektino ir (arba) klozantelio sudedamųjų dalių.

Kad ištirtų su gyvūnams pasireiškiančiais nepageidaujamais reiškiniais susijusius galimus rizikos veiksnis ir galimus paaiškinimus, kodėl daugiau pranešimų gauta apie mirtinus nepageidaujamus reiškinis Prancūzijoje, palyginti su kitomis ES valstybėmis narėmis, CVMP apsvaustė rinkodaros

leidimo turėtojo pateiktus papildomus su pranešimais apie nepageidaujamus reiškinius susijusius duomenis. Tarp peržiūrėtų duomenų amžius, lytis, veislė ar geografinis pasiskirstymas nebuvo nurodyti kaip galimi stebėtų nepageidaujamų reiškinių rizikos veiksniai. Tačiau buvo padaryta prielaida, kad laižymosi ir (arba) švarinimosi įpročiais, kurie galbūt yra susiję su daugiausia mėšinių galvijų veisimo sistemomis Prancūzijoje, iš dalies būtų galima paaiškinti palyginti didesnę ten užregistruotą nepageidaujamų reiškinių skaičių. Vis dėlto kol kas nėra įrodymų šiai hipotezei pagrįsti.

2015 m. pradėti papildomi paveiktų gyvūnų tyrimai, kuriuose iš paveiktų ir nepaveiktų gyvūnų imant mėginius buvo stebimas vitaminų A, E ir seleno kiekis jų kraujyje. Apskritai šių elementų trūkumas ir prasta mitybos kokybė buvo laikomi galimais veiksniais, susijusiais su po gydymo pastebėtais nepageidaujamais reiškiniais, ir galimais paaiškinimais, kodėl gauta daugiau pranešimų apie mirtinus nepageidaujamus reiškinius Prancūzijoje. Tačiau manyta, kad, norint patvirtinti arba atmesti mitybos kokybę ir konkrečių mikroelementų trūkumą kaip rizikos veiksnius, susijusius su nepageidaujamais reiškiniais, pastebėtais po gydymo *Closamectin Pour-on Solution* ir susijusių pavadinimų vaistais, būtina atlikti papildomus tyrimus. Atliekant šiuos papildomus tyrimus, taip pat turėtų būti toliau tiriami kiti galimi rizikos veiksniai, kurie taip pat gali būti prisidėję prie stebėtų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant su gyvulininkyste susijusius aspektus.

Komitetas apsvarstė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytas nepageidaujamų reiškinių, pasireiškiančių po preparato naudojimo, rizikos mažinimo priemones, kurios apėmė toliau išsamiai aprašytus preparato informacinių dokumentų pakeitimus. Preparato informacinių dokumentų pakeitimams pritarta, nes, atsižvelgiant į turimą farmakologinio budrumo patirtį, manyta, kad, juos įtraukus, informacija apie nepageidaujamus reiškinius taptų tikslesnė, būtų sustiprinta galvijų stebėseną bandose, kuriose pasireiškia nepageidaujami reiškiniai, be to, būtų įtraukta informacija apie atsargumo priemones gydant gyvūnus, kurių mityboje trūksta maistinių medžiagų.

Preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrius „Specialios naudojimo atsargumo priemonės. Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams“

Gydant gyvūnus, kurių mityboje gali trūkti maistinių medžiagų, reikėtų imtis atsargumo priemonių, nes dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo galimybė.

Preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrius „Nepageidaujamos reakcijos. Dažnis ir sunkumas“

Labai retais atvejais (mažiau kaip vienam gyvūnui iš 10 000, įskaitant pranešimus apie atskirus įvykius), davus šio preparato, gali pasireikšti neurologiniai požymiai, pvz., aklumas, ataksija ir negalėjimas atsikelti. Šie atvejai taip pat gali būti susiję su virškinimo trakto sutrikimo požymiais, pvz., anoreksija, viduriavimu, o išimtiniais atvejais šie požymiai gali neišnykti ir tapti gyvūno nugaišimo priežastimi.

Nors apskritai tokie nepageidaujami reiškiniai pasireiškia labai retai, pastebėta, kad tais atvejais, kai nepageidaujamas reiškinys pasireiškia bandoje, gali būti paveikti keli gyvūnai. Todėl, pastebėjus, kad neurologiniai požymiai pasireiškė vienam gyvūnui, rekomenduojama bandos lygmeniu stiprinti visų gydomų gyvūnų stebėseną.

CVMP taip pat apsvarstė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą rizikos valdymo planą, kuriame pateiktas išsamus pasiūlymas teikti metinius PSUR apie *Closamectin Pour-On Solution* ir susijusių pavadinimų vaistus, tolesnio išsamaus farmakologinio budrumo ataskaitų nagrinėjimo rezultatai (įskaitant apie nepaveiktus gydytus tos pačios bandos gyvūnus surinktus duomenis) ir pasiūlymas „šviesti, mokyti ir konsultuoti“ galutinius naudotojus siekiant užtikrinti, kad būtų gerai suvokiama su preparatų naudojimu susijusi rizika ir atsargumo priemonės. Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytame rizikos valdymo plane išsamiai aprašytoms priemonėms pritarta papildomai jas pakoregavus, kaip aprašyta toliau.

Pritarta pasiūlymui teikti metinius PSUR, apimančius visus su *Closamectin Pour-On Solution* ir susijusių pavadinimų vaistais susijusius preparatus. Pabrėžta, kad analizė ir nepageidaujamų reiškinių dažnio skaičiavimai turėtų būti atliekami vertinant visus duomenis, tačiau taip pat reikėtų užtikrinti, kad kiekvieno pranešimo apie nepageidaujamus reiškinius atveju būtų tiksliai nustatytas su jais susijęs preparatas. Taip pat turėtų būti rengiamos atskiros ataskaitos apie konkrečių preparatų pardavimo apimtį kiekvienoje valstybėje narėje. Į kiekvieną PSUR turėtų būti įtraukiami išsamūs nepageidaujamų reiškinių tyrimų ir jų analizės rezultatai.

Kad būtų galima nustatyti galimą preparatų vaidmenį, įskaitant galimą klozantelio toksiškumą, taip pat ištirti galimus rizikos veiksnius, susijusius su nepageidaujamais reiškiniais, apie kuriuos pranešama po gydymo, rekomenduota ateityje apie nepageidaujamus reiškinius rinkti papildomus duomenis. Siekiant nustatyti galimą klozantelio toksiškumo vaidmenį, taip pat diagnozuoti bet kokius kitus ligų procesus, nugaišusių gyvūnų patloginė anatominė analizė laikyta būtina. Be to, kadangi klozantelio koncentracijos plazmoje ir toksiškumo tarpusavio ryšys dar nenustatytas, taip pat rekomenduota pateikti kraujo plazmos mėginių tyrimų rezultatus kartu su informacija apie gydymo laiką, klinikinių požymių pradžią ir mėginių ėmimo procedūrą. Papildomos paveiktų gyvūnų diagnostinės analizės, įskaitant jų kraujo mėginių (taip pat biocheminę ir mikroelementų) ir išmatų analizę, turėtų būti atliekamos užtikrinant, kad visi mėginiai būtų tvarkomi tinkamai ir taip būtų išvengta tendencingumo. Taip pat rekomenduota užtikrinti, kad būtų renkami duomenys apie reprezentatyvią nepaveiktų gydytų tos pačios bandos gyvūnų grupę. Informacija taip pat turėtų būti renkama apie paveiktą bandą ir visą gyvulininkystės sistemą, įskaitant bandos sveikatos būklę. Išsamūs šių analizių rezultatai turėtų būti reguliariai teikiami su kiekvienu PSUR, o nustačius kokį nors svarbų faktą arba gavus prašymą, tai reikėtų padaryti nedelsiant.

Taip pat pasiūlyta „šviesti, mokyti ir konsultuoti“ galutinius naudotojus, kad jie geriau suvoktų su preparatų naudojimu susijusią riziką ir atsargumo priemones. Laikantis reikalavimų, visos su farmakologiniu budrumu susijusios informacijos teikimo priemonės, prieš išplatinant informaciją apie jas, informavimo tikslais turėtų būti pateiktos nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Pasiūlyta, kad su šiais preparatais susijusioje farmakologinio budrumo veikloje dalyvaujančioms trečiosioms šalims (pvz., platintojams) būtų pranešta apie siūlomas rizikos valdymo priemones. Tai reikėtų padaryti prieš įgyvendinant šias priemones ir atliekant bet kokius reikalingus jų pakeitimus ateityje. Prireikus rizikos valdymo planą, kuriame išsamiai aprašytos rizikos mažinimo ir stebėsenos priemonės, turėtų būti siūloma atnaujinti vos iškilus problemoms, visais kitais atvejais rizikos valdymo planas turėtų būti peržiūrimas bent kasmet, kai teikiami PSUR.

3. Naudos ir rizikos vertinimas

Closamectin Pour-On Solution ir susiję pavadinimai patvirtinti keliose ES valstybėse narėse. Preparatas yra veiksmingas naudojant jį mišriam mėšinių galvijų užsikrėtimui trematodais (siurbikėmis) ir nematodais arba artropodais: apvaliosiomis kirmėlėmis, plaučių kirmėlėmis, akių kirmėlėmis, gylių lervomis, erkėmis ir utėlėmis, gydyti.

Kaip pastebėta, netiesioginis pranašumas yra tai, kad pirmenybė dažnai teikiama užpilamiesiems, o ne švirkščiamiesiems preparatams, nes šiuos lengviau naudoti. Klozantelis yra alternatyvus antihelmintikas – jį galima vartoti vietoj triklabendazolo, kuriam jau vystosi atsparumas. Kitų preparatų veiksmingumas prieš nesubrendusias siurbikes yra ribotas.

Pagrindinė su preparato naudojimu siejama rizika yra susijusi su galimu nepageidaujamų reiškinių, apimančių neurologinius požymius (ataksiją, negalėjimą atsikelti, parezę ir (arba) paralyžių bei aklumą) ir (arba) virškinimo trakto sutrikimus (viduriavimą, anoreksiją ir t. t.), pasireiškimu gydomiems gyvūnams, iš jų kai kurie buvo mirtini. Iš nepageidaujamų reiškinių pobūdžio matyti, jog

šie klinikiniai požymiai buvo susiję su klozantelio toksiškumu perdozavus, tačiau atkreiptas dėmesys į tai, kad paprastai buvo nurodoma, jog paveikti gyvūnai buvo gydomi skiriant rekomenduojamą dozę.

Nuo 2000 m. iki 2015 m. birželio 30 d. ES iš viso pranešta apie 371 nepageidaujamą reiškinį, iš jų, rinkodaros leidimo turėtojo teigimu, 65 % buvo susiję su preparatų toksiškumu gyvūnams – tokių atvejų daugiausia buvo Prancūzijoje (120 pranešimų) ir Jungtinėje Karalystėje (91 pranešimas). Palyginti su preparatų pardavimo apimtimi, bendras nepageidaujamų reiškinų dažnis ES klasifikuotas kaip „labai mažas“ (0,003 %) ir laikytas neviršijančiu priimtinių ribų. Švedijoje ir Prancūzijoje užfiksuotas didesnis nepageidaujamų reiškinų dažnis (atitinkamai 0,011 % ir 0,007 %). Atkreiptas dėmesys į tai, kad tokiais atvejais paveiktose bandose nepageidaujami reiškiniai dažnai pasireiškėdavo daugiau kaip vienam gyvūnui. Vidutinis pranešime apie nepageidaujamus reiškinus nurodomas paveiktų gyvūnų skaičius ES buvo 3,9. Tačiau liko neaišku, kodėl nepageidaujamų reiškinų, apie kuriuos pranešta Prancūzijoje, dažnis buvo didesnis nei kitose valstybėse narėse, todėl rinkodaros leidimo turėtojas inicijavo papildomus su tuo susijusius tyrimus.

Buvo pasiūlytos priemonės nepageidaujamų reiškinų rizikai panaudojus preparatą mažinti. Šios priemonės apėmė preparato informacinių dokumentų pakeitimus (išsamiai aprašytus nuomonės III priede), kuriuos įtraukus, informacija apie nepageidaujamus reiškinus taptų tikslesnė, būtų sustiprinta galvijų stebėseną bandose, kuriose pasireiškia nepageidaujami reiškiniai, be to, būtų įtraukta informacija apie atsargumo priemones gydant gyvūnus, kurių mityboje trūksta maistingų medžiagų. Taip pat rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė įgyvendinti rizikos valdymo planą, apimantį bendrų metinių PSUR apie preparatus, susijusius su *Closamectin Pour-On Solution* ir susijusių pavadinimų vaistais (išsamiai nurodytais nuomonės I priede), teikimą, išsamų būsimų farmakologinio budrumo ataskaitų nagrinėjimą, kurį atliekant reikėtų taip pat rinkti duomenis apie nepaveiktus gydytus tos pačios bandos gyvūnus (įskaitant ūkio istorinius duomenis ir informaciją apie bandos sveikatos būklę, gyvūnų sveikatos ir mitybos kokybės vertinimą, kuriam reikėtų atlikti biocheminę ir mikroelementų analizę, galimo klozantelio toksiškumo tyrimą (imant kraujo plazmos mėginius ir atliekant patologinius anatominius tyrimus) ir galutinių naudotojų švietimą, mokymą ir konsultavimą, siekiant užtikrinti, kad būtų gerai suvokiama su preparatų naudojimu susijusi rizika ir atsargumo priemonės. Šios priemonės laikytos tinkamomis po gydymo pastebėti rizikai mažinti.

Nors nepageidaujamus reiškinus sukeliantis mechanizmas dar nenustatytas, manyta, kad *Closamectin Pour-On Solution* ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos santykis yra palankus, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti pakeitimai ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo ir stebėsenos priemonės, t. y. bus teikiami bendri metiniai PSUR, atliekamas tolesnis būsimų pranešimų apie nepageidaujamus reiškinus nagrinėjimas, o galutiniai naudotojai bus šviečiami, mokomi ir konsultuojami, kad geriau suvoktų su preparatų naudojimu susijusią riziką ir atsargumo priemones.

Pagrindas panaikinti *CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS* rinkodaros leidimo galiojimo sustabdymą Prancūzijoje ir keisti preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį

Kadangi:

- remiantis peržiūretomis farmakologinio budrumo ataskaitomis ir papildomais duomenimis, įskaitant rizikos mažinimo priemones, CVMP manė, kad apskritai veterinarinių vaistų (žr. I priedą) naudos ir rizikos santykis yra palankus, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti pakeitimai;

CVMP rekomendavo panaikinti *CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS* rinkodaros leidimo galiojimo sustabdymą Prancūzijoje, keisti *Closamectin Pour-On Solution* ir susijusių pavadinimų vaistų,

nurodytų I priede, rinkodaros leidimus, kad būtų galima pakeisti preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį, atsižvelgiant į rekomenduojamus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, nurodytus III priede, ir rinkodaros leidimų sąlygas, nurodytas IV priede.

III priedas

Tam tikrų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai

Preparato charakteristikų santrauka

Įtraukti visiems produktams (jei dar neįtraukta):

4.5 Specialios atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės naudojant gyvūnams

.....

Reikia atsargiai gydyti gyvūnus, kurių mitybos būklė gali būti prasta, nes dėl to gali būti didesnė tikimybė pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms.

4.6 Nepageidaujamos reakcijos (dažnumas ir sunkimas)

Labai retais atvejais (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, įskaitant atskirus pranešimus) po produkto naudojimo gali pasireikšti neurologinių požymių, tokių kaip aklumas, ataksija ir gulimoji padėtis. Šie atvejai taip pat gali būti siejami su virškinimo sistemos sutrikimais, pavyzdžiui, anoreksija, viduriavimu, o kraštutiniais atvejais požymiai gali nepraeiti ir sukelti gyvūno mirtį.

Nors bendrai nepageidujamų reakcijų dažnumas yra labai mažas, pastebėta, kad tuo atveju, kai nepageidujamų reakcijų atsiranda bandoje, gali būti paveikti keli gyvūnai. Todėl pastebėjus neurologinių požymių vienam gyvūnui, rekomenduojama atidžiau stebėti visą gydomų gyvūnų bandą.

Pakuotės lapelis:

Įtraukti visiems produktams (jei dar neįtraukta):

6 Nepageidaujamos reakcijos

Labai retais atvejais (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, įskaitant atskirus pranešimus) po produkto naudojimo gali pasireikšti neurologinių požymių, tokių kaip aklumas, ataksija ir gulimoji padėtis. Šie atvejai taip pat gali būti siejami su virškinimo sistemos sutrikimais, pavyzdžiui, anoreksija, viduriavimu, o kraštutiniais atvejais požymiai gali nepraeiti ir sukelti gyvūno mirtį.

Nors bendrai nepageidujamų reakcijų dažnumas yra labai mažas, pastebėta, kad tuo atveju, kai nepageidujamų reakcijų atsiranda bandoje, gali būti paveikti keli gyvūnai. Todėl pastebėjus neurologinių požymių vienam gyvūnui, rekomenduojama atidžiau stebėti visą gydomų gyvūnų bandą.

12. SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI)

Specialios atsargumo priemonės naudojant gyvūnams

.....

Reikia atsargiai gydyti gyvūnus, kurių mitybos būklė gali būti prasta, nes dėl to gali būti didesnė tikimybė pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms.

IV priedas

Rinkodaros leidimų sąlygos

Valstybės (-ių) narės (-ių) arba referencinės valstybės narės, jeigu taikytina, nacionalinės kompetentingos institucijos užtikrina, kad rinkodaros leidimo turėtojas įvykdytų šias sąlygas:

- įgyvendinti rizikos valdymo planą, kuriame atsižvelgiama į šias rizikos mažinimo ir stebėsenos priemones:
 - teikti metinius PSUR, apimančius visus susijusius veterinarinius vaistus (žr. I priedą);
 - intensyviai rinkti su farmakologinio budrumo ataskaitomis susijusius duomenis ir
 - šviesti, mokyti ir konsultuoti galutinius naudotojus.

Turėtų būti pateiktas bendras rizikos valdymo planas, apimantis visus preparatus, įtrauktus į šios procedūros taikymo sritį. Rizikos valdymo planas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turėtų būti pateiktas per tris mėnesius nuo Komisijos sprendimo priėmimo ir taikomas tol, kol atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos nuspręs, kad preparato keliama rizika pakankamai išsamiai apibūdinta ir visos tinkamos rizikos mažinimo ir stebėsenos priemonės įgyvendintos.