

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych do użytku weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, podmiotu odpowiedzialnego w państwach członkowskich

Państwo członkowskie (UE/EOG)	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa produktu	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Belgia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Czechy	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Dania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin Pour-On	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Francja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę

Państwo członkowskie (UE/EOG)	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa produktu	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Grecja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Włochy	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę

Państwo członkowskie (UE/EOG)	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa produktu	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Polska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Portugalia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Rumunia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Hiszpania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę

Państwo członkowskie (UE/EOG)	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa produktu	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closivet Solución Pour- On	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Szwecja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Słowenia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Słowacja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę

Państwo członkowskie (UE/EOG)	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa produktu	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Irlandia Północna	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Klozantel z iwermektyną	5 mg/ml 200mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie na skórę

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Closamectin Pour-On Solution i nazw produktów związanych (*patrz aneks I*)

1. Wstęp

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS to weterynaryjny produkt leczniczy, który w dniu 25 maja 2011 r. został dopuszczony do obrotu we Francji w następstwie procedury zdecentralizowanej (DCP) (UK/V/0369/001), w której referencyjnym państwem członkowskim była Wielka Brytania.

Produkt jest skuteczny w leczeniu jednoczesnej infestacji nicieniami i przywrami lub stawonogami u bydła wywołanej przez nicienie, nicienie płucne, nicienie pasożytujące w oku, gzy, świerzbowce i wszy.

Produkt Closamectin Pour-On Solution należy stosować powierzchniowo w dawce 500 mg iwermektyny na kilogram masy ciała i 20 mg klozantelu na kilogram masy ciała (1 ml na 10 kg masy ciała). U bydła produktu nie należy stosować ponownie (w ciągu 7 tygodni).

Inne weterynaryjne produkty lecznicze o takim samym składzie jakościowym i ilościowym pochodzące od tego samego podmiotu odpowiedzialnego, Norbrook Laboratories Ltd, również są dopuszczone do obrotu na podstawie następujących dwóch innych procedur zdecentralizowanych (DCP) i trzech procedur krajowych:

- UK/V/0325/001 — Closamectin Pour-On (Wielka Brytania, Irlandia);
- UK/V/0368/001 — Closiver 5 mg/ml i 200 mg/ml Pour-On (Wielka Brytania); Closamectin 5 mg/ml i 200 mg/ml Pour-On (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Grecja, Hiszpania, Niemcy, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja i Włochy);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlandia);
- Closivet Solución Pour-On (Hiszpania) oraz
- Vermax Pour-On 5 mg/ml i 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Włochy).

W dniu 19 czerwca 2015 r. Francuska Agencja ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (ANMV) przekazała szybkie ostrzeżenie informujące państwa członkowskie, Komisję Europejską i Europejską Agencję Leków o zamiarze zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS we Francji w następstwie oceny danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Do ANMV między 25 maja 2011 r. a 31 maja 2015 r. wpłynęły łącznie 123 zgłoszenia zdarzeń niepożądanych dotyczące produktu CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS informujące o zachorowaniu 401 zwierząt i śmierci 121 zwierząt. Zdarzenia niepożądane objawiały się głównie oznakami neurologicznymi (ataksja, pozostawanie w pozycji leżącej, niedowład/paraliż i ślepotą) i/lub zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, jadłowstręt itp.), a niektóre z nich zakończyły się śmiercią. ANMV uznała, że zgłaszane oznaki wskazują na oznaki kliniczne związane z toksycznością przedawkowania klozantelu. Choć uznano, że ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych pozostaje w dopuszczalnych granicach (0,006% w ostatnim corocznym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR)), dalsze występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych i dotkliwość kolejnych strat w gospodarstwach rolnych we Francji uznano za znaczące, co doprowadziło do zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Francji w dniu 6 lipca 2015 r. Produkt wycofano również z klinik weterynaryjnych oraz sprzedaży hurtowej.

Wyżej wymienione produkty mają taki sam skład jakościowy oraz ilościowy i w konsekwencji uznano, że opisane problemy zdrowotne zwierząt były związane również ze stosowaniem tych produktów.

2. Omówienie dostępnych danych

W celu zbadania potencjalnego związku między obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi a produktem Closamectin Pour-On Solution i nazwami produktów związanych Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) rozpatrzył dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, Norbrook Laboratories Ltd. Zawierały one przegląd piśmiennictwa naukowego dotyczącego farmakologii i toksykologii iwermektyny oraz kłozantelu, zbiorcze doniesienia uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w następstwie użytkowania produktów w Unii Europejskiej (UE) od 2009 roku, porównanie z produktami zawierającymi iwermektynę oraz z preparatami do wstrzykiwań zawierającymi iwermektynę/kłozantel przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny, badania diagnostyczne przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny w celu identyfikacji możliwych czynników związanych ze zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, a także propozycje środków i czynności służących zminimalizowaniu ryzyka.

W celu zbadania zdarzeń niepożądanych oprócz danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono również wyniki testów diagnostycznych (np. badań krwi i badań pośmiertnych itp.), jeśli były wykonywane. CVMP uznał, że oznaki kliniczne w zgłoszonych zdarzeniach niepożądanych były podobne do obserwowanych w przypadku toksycznego przedawkowania kłozantelu, choć nie mogło to zostać ostatecznie potwierdzone, ponieważ badań pośmiertnych nie przeprowadzono dla wszystkich zdarzeń zakończonych zgonem. Zwrócono uwagę na fakt, że zasadniczo produkt podawano w zalecanej dawce. Wysunięto hipotezę, że do nadmiernego narażenia może przyczyniać się zlizywanie produktu prowadzące do toksyczności kłozantelu występującej u części obserwowanych zwierząt, którym podawano prawidłową dawkę, jednak nie zostało to w pełni potwierdzone.

CVMP dokonał również przeglądu danych przedłożonych w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów złożonych do polewania, skupiając się w szczególności na badaniach dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych i zdarzeniach związanych z wystąpieniem toksyczności opisanych w badaniach i opublikowanym piśmiennictwie. Badania przeprowadzone przed wprowadzeniem do obrotu sugerowały, że zarówno preparaty zawierające iwermektynę/kłozantel w skojarzeniu, jak i preparaty zawierające sam kłozantel były dobrze tolerowane przez bydło w dawkach do 3 razy większych niż zalecane, nawet w przypadku podawania wielokrotnego. Dodatkowo wyniki obserwacji w zakresie konsekwencji zlizywania/czyszczenia się zwierząt wskazywały na to, że maksymalna dawka przyjmowana doustnie prawdopodobnie nie powoduje żadnych działań niepożądanych. Z oceny piśmiennictwa wynikało, że wśród zwierząt występuje zmienność w zakresie odpowiedzi klinicznej na taki sam poziom przedawkowania. Może to sugerować, że w badanej populacji istnieją czynniki ryzyka prowadzące do nadmiernego narażenia niektórych zwierząt na kłozantel lub wrodzonej zwiększonej wrażliwości tych zwierząt na toksyczne działanie kłozantelu.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę porównawczą profilu bezpieczeństwa stosowania u bydła innych produktów zawierających iwermektynę i/lub kłozantel (w tym produktów złożonych do wstrzykiwania). CVMP uznał, że profil kliniczny złożonych preparatów do wstrzykiwań i do polewania jest porównywalny z wyjątkiem oznak ślepoty/zaburzeń widzenia (zgłaszanych jedynie w przypadku produktów do polewania) oraz oznak w miejscu wstrzyknięcia i oznak ze strony układu oddechowego (zgłaszanych jedynie w przypadku produktu do wstrzykiwań). Zwrócono także uwagę na fakt, że całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku produktów złożonych do wstrzykiwań była nieco większa ze średnio większą liczbą zwierząt w każdym zgłoszeniu w porównaniu z produktami do polewania, choć częstość występowania przypadków śmiertelnych była mniejsza. Choć zgłoszenia uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wskazywały, że przyczyną może być potencjalna toksyczność kłozantelu, zaobserwowano, że zgłoszenia dotyczące zdarzeń neurologicznych (w tym przypadku ślepoty) i biegunki występowały w przypadku preparatów

zawierających tylko iwermektynę. W związku z tym uznano, że trudno ustalić, czy zaobserwowane oznaki kliniczne wskazujące na toksyczność mogą być spowodowane stosowaniem iwermektyny i/lub klozantelu, które są składnikami produktu złożonego Closamectin Pour-On.

CVMP rozpatrzył dodatkowe dane dotyczące zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dostarczone przez podmiot odpowiedzialny w celu zbadania potencjalnych czynników ryzyka związanych ze zdarzeniami niepożądanymi u zwierząt i możliwych przyczyn większej częstości występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem we Francji w porównaniu z innymi państwami członkowskimi UE. Dane poddane ocenie nie wskazały wieku, płci, rasy ani rozkładu geograficznego jako potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Zasugerowano jednak, że zlizywanie/czyszczenie się zwierząt prawdopodobnie związane z metodami hodowli bydła mięsnego we Francji mogłoby częściowo tłumaczyć stosunkowo większą liczbę zgłoszonych tam zdarzeń. Do tej pory nie ma jednak dowodów na poparcie tej hipotezy.

W 2015 roku rozpoczęto dodatkowe badania diagnostyczne obejmujące kontrolowanie stężenia witaminy A, E i selenu w próbkach krwi pobranych od chorych i zdrowych zwierząt. Niedobory tych związków i zasadniczo zły stan odżywienia uznano za potencjalne czynniki związane z występowaniem obserwowanych zdarzeń niepożądanych w następstwie leczenia oraz za możliwe przyczyny większej częstości zdarzeń niepożądanych zgłoszonych we Francji. Za niezbędne uznano jednak przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia lub odrzucenia hipotezy o tym, że stan odżywienia i określone niedobory mikroskładników odżywczych stanowią czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zaobserwowanych u zwierząt w następstwie stosowania produktu Closamectin Pour-on Solution i nazw produktów związanych. Należy kontynuować badania kontrolne w celu określenia innych potencjalnych czynników ryzyka mogących również odgrywać rolę w występowaniu obserwowanych zdarzeń niepożądanych, w tym na przykład kwestii związanych z hodowlą zwierząt.

Komitet rozważył środki proponowane przez podmiot odpowiedzialny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w następstwie stosowania produktu, które obejmowały wprowadzenie wyszczególnionych poniżej zmian do informacji o produkcie. Zmiany w informacji o produkcie zostały zaakceptowane, ponieważ uznano, że pomogą zwiększyć świadomość w zakresie zdarzeń niepożądanych, wzmocnić nadzór w stadach, w których występują zdarzenia niepożądane w związku z dotychczas uzyskanymi danymi w ramach nadzoru z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, oraz wprowadzić środki ostrożności dotyczące leczenia zwierząt o złym stanie odżywienia.

ChPL, punkt 4.5 „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania”: Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Należy zachować ostrożność podczas leczenia zwierząt o potencjalnie złym stanie odżywienia, gdyż może to zwiększyć wrażliwość na występowanie zdarzeń niepożądanych.

ChPL, punkt 4.6 „Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)”

W bardzo rzadkich przypadkach (u mniej niż 1 na 10 000 zwierząt, w tym pojedyncze zgłoszenia) po zastosowaniu produktu mogą wystąpić oznaki neurologiczne, takie jak ślepotą, ataksja i pozostawanie w pozycji leżącej. Przypadki te mogą być również związane z oznakami ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak jadłowstręt, biegunka, a w skrajnych przypadkach oznaki mogą się utrzymywać i doprowadzić do śmierci zwierzęcia.

Mimo że ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest bardzo rzadka, zaobserwowano, że gdy w stadzie występuje zdarzenie niepożądane, może obejmować kilka zwierząt. W związku z tym jeśli zaobserwowano oznaki neurologiczne u jednego zwierzęcia, zalecane jest wzmocnienie nadzoru w obrębie stada wśród wszystkich leczonych zwierząt.

CVMP rozważył również zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny plan zarządzania ryzykiem obejmujący coroczne raporty PSUR dotyczące produktu Closamectin Pour-On Solution i nazw produktów związanych, dalsze szczegółowe badania diagnostyczne w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (w tym gromadzenie danych dotyczących leczonych zdrowych zwierząt w obrębie tego samego stada) oraz propozycję „działań edukacyjnych, szkoleń i wskazówek” dla użytkowników końcowych w celu zapewnienia, aby ryzyko i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktów były w pełni znane. Środki opisane w planie zarządzania ryzykiem zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny zostały zaakceptowane, z dodatkowymi zmianami opisanymi poniżej.

Propozycja corocznego przedkładania raportów PSUR obejmujących wszystkie produkty Closamectin Pour-On Solution i nazwy produktów związanych została zaakceptowana. Podkreślono, że analizę i obliczenia dotyczące częstości występowania należy przeprowadzać na danych ogólnych z jednoczesnym precyzyjnym określeniem omawianego produktu dla poszczególnych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Wielkość sprzedaży należy również zgłaszać oddzielnie dla określonych produktów w każdym państwie członkowskim. Szczegółowe wyniki badań diagnostycznych dotyczących zdarzeń niepożądanych i ich analizę należy uwzględnić w każdym raporcie PSUR.

Zalecono gromadzenie dodatkowych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych, które wystąpią w przyszłości, w celu określenia potencjalnej roli produktów w ich wystąpieniu, w tym potencjalnej toksyczności klozantelu, a także zbadania potencjalnych czynników ryzyka w zgłoszonych zdarzeniach niepożądanych w następstwie leczenia. Za konieczne uznano pośmiertne analizy przypadków śmiertelnych w celu określenia potencjalnej roli toksyczności klozantelu, jak również rozpoznanie jakichkolwiek innych procesów chorobowych. Ponadto, ponieważ dotąd nie ustalono związku pomiędzy stężeniem klozantelu w osoczu a toksycznością, zalecono również dostarczenie wyników badań próbek osocza krwi wraz z informacjami o czasie leczenia, wystąpieniu oznak klinicznych i pobieraniu próbek. U chorych zwierząt należy prowadzić dodatkowe analizy diagnostyczne, w tym analizy próbek krwi (włączając analizy biochemiczne i analizy mikroskładników odżywczych) oraz kału, z zastrzeżeniem, że wszystkie działania na próbkach są wykonywane w odpowiedni sposób, aby uniknąć wprowadzenia jakiegokolwiek obciążenia do wyników analiz. Zalecono również gromadzenie danych z reprezentatywnej próby leczonych zwierząt w obrębie tego samego stada, u których nie występują zdarzenia niepożądane. Należy też gromadzić ogólne informacje dotyczące stada, w którym występują zdarzenia niepożądane, oraz systemu hodowli, w tym stanu zdrowia stada. Szczegółowe wyniki tych analiz należy zgłaszać w regularnych odstępach czasu wraz z każdym przedłożonym raportem PSUR, a także bezzwłocznie w przypadku wszelkich istotnych wniosków lub na żądanie.

Zaproponowano również zapewnienie „działań edukacyjnych, szkoleń i wskazówek” dla użytkowników końcowych w celu lepszego objaśnienia ryzyka i środków ostrożności związanych ze stosowaniem produktów. Zgodnie z zaleceniami wszystkie narzędzia przekazywania informacji związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii należy przedłożyć przed rozpowszechnieniem do wglądu do właściwych organów narodowych (NCA).

Zaproponowano, aby strony trzecie zaangażowane w nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie tych produktów (np. dystrybutorzy) zostały poinformowane o zaproponowanych środkach zarządzania ryzykiem. Należy uczynić to przed ich wdrożeniem, również w przypadku wszelkich przyszłych zmian, które zostaną uznane za konieczne. Aktualizacje planu zarządzania ryzykiem określające środki służące zminimalizowaniu ryzyka oraz środki nadzoru należy zaproponować zgodnie z wymogami jak najszybciej po wystąpieniu jakichkolwiek problemów, a w pozostałych przypadkach plan zarządzania ryzykiem należy poddawać ocenie przynajmniej raz do roku, wraz z przedłożeniem raportu PSUR.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Produkt Closamectin Pour-On Solution i nazwy produktów związanych jest dopuszczony do obrotu w kilku państwach członkowskich UE. Produkty te są skuteczne w leczeniu jednoczesnej infestacji nicieniami i przywrami lub stawonogami u bydła wywołanej przez nicienie, nicienie płucne, nicienie pasożytujące w oku, gzy, świerzbowce i wszy.

Za pośrednią korzyść uznano fakt, że produkty do polewania często są preferowane w stosunku do produktów do wstrzykiwań ze względu na łatwość stosowania. Klozantel to produkt działający pasożytoobójczo na przywry, alternatywny dla triklabendazolu, względem którego zaczyna występować oporność. Inne metody leczenia wykazują ograniczone działanie na przywry we wczesnym stadium rozwoju.

Główne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu odnoszą się do potencjalnych zdarzeń niepożądanych obejmujących oznaki neurologiczne (ataksja, pozostawanie w pozycji leżącej, niedowład/paraliż i ślepotą) i/lub zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, jadłowstręt itd.), z których część kończy się śmiercią leczonych zwierząt. Charakter zdarzeń niepożądanych wskazywał na oznaki kliniczne związane z toksycznością przedawkowania klozantelu, choć zauważono, że zwierzęta były zasadniczo leczone dawką zgodną z zaleceniami.

Od 2000 r. do 30 czerwca 2015 r. w UE odnotowano łącznie 371 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, z których według podmiotu odpowiedzialnego 65% dotyczyło toksyczności względem zwierząt, głównie we Francji (120 zgłoszeń) i Wielkiej Brytanii (91 zgłoszeń). Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w UE w stosunku do wielkości sprzedaży została sklasyfikowana jako „bardzo rzadko” (0,003%) i pozostawała w dopuszczalnych granicach. Większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zanotowano w Szwecji (0,011%) i Francji (0,007%). Zwrócono uwagę na fakt, że zdarzenia te często dotyczyły więcej niż jednego zwierzęcia w obrębie stada. Średnia liczba zwierząt, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, przypadająca na jedno zgłoszenie zdarzenia niepożądanego na terenie UE wynosiła 3,9. Nie wyjaśniono jednak, dlaczego częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych we Francji była większa niż w pozostałych państwach członkowskich, a podmiot odpowiedzialny zainicjował dalsze badania tej kwestii.

Zaproponowano działania służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w następstwie stosowania produktu. Obejmowały one zmiany w informacji o produkcie (jak opisano w aneksie III do opinii) w celu zwiększenia świadomości w zakresie zdarzeń niepożądanych, wzmocnienia nadzoru w stadach, w których występują zdarzenia niepożądane, oraz wprowadzenia środków ostrożności dotyczących leczenia zwierząt o złym stanie odżywienia. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny zaproponował wdrożenie planu zarządzania ryzykiem obejmującego składanie corocznych „zbiorczych” raportów PSUR dla produktu Closamectin Pour-On Solution i nazw produktów związanych (jak opisano w aneksie I do opinii); szczegółowe badanie przyszłych zgłoszeń w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które powinno obejmować gromadzenie danych dotyczących leczonych zwierząt, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane, w obrębie tego samego stada (w tym historię gospodarstwa i stan zdrowia stada, ocenę stanu zdrowia i odżywienia zwierząt, w tym analizy biochemiczne i analizę mikroskładników odżywczych); badanie potencjalnej toksyczności klozantelu (za pomocą badań próbek osocza krwi i badań pośmiertnych) oraz „działania edukacyjne, szkolenia i wskazówki” dla użytkowników końcowych w celu zapewnienia, aby ryzyko i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktów były w pełni znane. Środki te zostały uznane za odpowiednie, aby ograniczyć ryzyko obserwowane w następstwie leczenia.

Choć nie ustalono jeszcze mechanizmu odpowiedzialnego za występowanie zdarzeń niepożądanych, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Closamectin Pour-On Solution i nazw produktów związanych został uznany za korzystny pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie,

a także wdrożenia dodatkowych środków służących zminimalizowaniu ryzyka oraz środków nadzoru jako źródła danych do rocznych „zbiorczych” raportów PSUR, dalszego badania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w przyszłości i zapewnienia „działań edukacyjnych, szkoleń i wskazówek” dla użytkowników końcowych w celu lepszego objaśnienia ryzyka i środków ostrożności związanych ze stosowaniem produktów.

Podstawy do zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS we Francji oraz wprowadzenia zmian do charakterystyki produktu leczniczego i ulotki informacyjnej

Zważywszy, że

- na podstawie oceny danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz dodatkowych danych, w tym działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych jest korzystny (patrz aneks I) pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie;

CVMP zalecił zniesienie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS we Francji; zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Closamectin Pour-On Solution i nazw produktów związanych wymienionych w aneksie I w celu wprowadzenia zmian do charakterystyki produktu leczniczego i ulotki informacyjnej zgodnych z zalecanymi zmianami w informacji o produkcie określonych w aneksie III oraz warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określonych w aneksie IV.

Aneks III

Zmiany dotyczące istotnych punktów charakterystyki produktu leczniczego i ulotki informacyjnej

Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego

Należy dodać w przypadku wszystkich produktów (jeśli nie dodano wcześniej):

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

.....

Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia zwierząt w stanie niedożywienia, ponieważ może to zwiększać podatność na wystąpienie działań niepożądanych.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo rzadkich przypadkach (mniej niż 1 na 10 000 zwierząt, włączając pojedyncze przypadki) po podaniu produktu mogą wystąpić objawy neurologiczne takie jak ślepotą, ataksja i pozostawanie w pozycji leżącej. Takim objawom mogą również towarzyszyć objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak jadłowstręt, biegunka, które w szczególnie nasilonych przypadkach mogą się utrzymywać i prowadzić do śmierci zwierzęcia.

Pomimo, że łącznie działania niepożądane występują bardzo rzadko, zauważono, że w przypadku ich wystąpienia w stadzie, mogą dotyczyć kilku zwierząt. Dlatego, jeśli zauważono objawy neurologiczne u jednego zwierzęcia, zaleca się wzmocnienie obserwacji na poziomie całego stada obejmującej wszystkie zwierzęta.

Ulotka informacyjna:

Należy dodać w przypadku wszystkich produktów (jeśli nie dodano wcześniej):

6 Działania niepożądane

W bardzo rzadkich przypadkach (mniej niż 1 na 10 000 zwierząt, włączając pojedyncze przypadki) po podaniu produktu mogą wystąpić objawy neurologiczne takie jak ślepotą, ataksja i pozostawanie w pozycji leżącej. Takim objawom mogą również towarzyszyć objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak jadłowstręt, biegunka, które w szczególnie nasilonych przypadkach mogą się utrzymywać i prowadzić do śmierci zwierzęcia.

Pomimo, że łącznie działania niepożądane występują bardzo rzadko, zauważono, że w przypadku ich wystąpienia w stadzie, mogą dotyczyć kilku zwierząt. Dlatego, jeśli zauważono objawy neurologiczne u jednego zwierzęcia, zaleca się wzmocnienie obserwacji na poziomie całego stada obejmującej wszystkie zwierzęta.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

.....

Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia zwierząt w stanie niedożywienia, ponieważ może to zwiększać podatność na wystąpienie działań niepożądanych.

Aneks IV

Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

W gestii właściwych organów narodowych państw członkowskich lub, zależnie od sytuacji, referencyjnego państwa członkowskiego leży dopilnowanie, aby podmioty odpowiedzialne spełniły następujące warunki:

- wdrożenie planu zarządzania ryzykiem obejmującego następujące środki służące zminimalizowaniu ryzyka oraz środki nadzoru:
 - coroczne przedkładanie raportów PSUR obejmujących wszystkie omawiane weterynaryjne produkty lecznicze (patrz aneks I),
 - wzmożone gromadzenie danych związanych ze zgłoszeniami w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz
 - działania edukacyjne, szkolenia i wskazówki dla użytkowników końcowych.

Należy przedstawić jeden plan zarządzania ryzykiem obejmujący wszystkie produkty omawiane w trakcie niniejszej procedury. Plan zarządzania ryzykiem należy przedłożyć właściwym organom narodowym w ciągu 3 miesięcy od decyzji Komisji i przestrzegać go do momentu, gdy właściwe organy narodowe uznają, że profil ryzyka produktu został wystarczająco opisany i wszystkie odpowiednie środki służące zminimalizowaniu ryzyka oraz środki nadzoru zostały wdrożone.