

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik in jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica (EU/EGP)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Belgija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Češka republika	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Danska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin Pour-On	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Francija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba

Država članica (EU/EGP)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Nemčija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Grčija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επιχυσής για βοοειδή	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Irski	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irski	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Irski	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irski	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Italija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irski	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba

Država članica (EU/EGP)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Italija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Poljska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Portugalska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Romunija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Španija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba

Država članica (EU/EGP)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Španija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closivet Solución Pour- On	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Švedska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Slovenija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Slovaška	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Velika Britanija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba

Država članica (EU/EGP)	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Velika Britanija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba
Velika Britanija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severna Irska	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel in Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Govedo	Topikalna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Closamectin Pour-On Solution in povezanih imen (*glejte Prilogo I*)

1. Uvod

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je v Franciji odobreno od 25. maja 2011 dalje na podlagi decentraliziranega postopka (UK/V/0369/001), v katerem je bilo Združeno kraljestvo referenčna država članica. Zdravilo je učinkovito pri uporabi pri govedu za zdravljenje mešanih infestacij, ki jih povzročajo metljaji in nematodi ali artropodi, z glistami, pljučnimi črvi, očesnimi črvi, ličinkami zolja, garjami in ušmi.

Zdravilo Closamectin Pour-On Solution se daje topikalno v odmerku 500 mg ivermektina na kg telesne mase in 20 mg klozantela na kg telesne mase (1 ml na 10 kg telesne mase). Zdravilo se govedu (v obdobju sedmih tednov) ne sme dajati ponovno.

Na podlagi dveh drugih decentraliziranih postopkov in treh nacionalnih postopkov so za uporabo odobrena so tudi druga zdravila za uporabo v veterinarski medicini z isto kakovostno in količinsko sestavo istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, družbe Norbrook Laboratories Ltd, in sicer:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Združeno kraljestvo, Irska);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Združeno kraljestvo); Closamectin 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Avstrija, Belgija, Češka republika, Danska, Nemčija, Grčija, Italija, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Španija in Švedska);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irska);
- Closivet Solución Pour-On (Španija) in
- Vermax Pour-On 5 mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italija).

Dne 19. junija 2015 je francoska agencija za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (ANMV) izdala nujno opozorilo, v katerem je države članice, Evropsko komisijo in Evropsko agencijo za zdravila obvestila, da namerava po oceni farmakovigilančnih podatkov začasno umakniti dovoljenje za promet z zdravilom CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS v Franciji. Agencija ANMV je od 25. maja 2011 do 31. maja 2015 prejela skupaj 123 poročil o neželenih dogodkih v zvezi z zdravilom CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS, ki so zadevali 401 žival, od katerih jih je 121 poginilo. Neželeni dogodki so se v glavnem nanašali na nevrološke znake (ataksijo, nezmožnost vstajanja, parezo/paralizo in slepoto) in/ali bolezni prebavil (diarejo, anoreksijo itd.); nekateri so se končali s poginom. Agencija ANMV je menila, da narava kliničnih znakov, o katerih so poročali, kaže na klinične znake, povezane s toksičnim učinkom prevelikega odmerka klozantela. Čeprav je bilo ocenjeno, da je skupna pojavnost neželenih dogodkov znotraj dopustnih meja (0,006 % v zadnjem letnem redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR)), so bili stalni pojavi resnih neželenih dogodkov in resnost posledičnih izgub na kmetijah v Franciji ocenjeni za pomembne, zaradi česar je bilo dovoljenje za promet z zdravilom v Franciji 6. julija 2015 začasno umaknjeno. Zdravilo je bilo umaknjeno tudi na ravni veterinarskih klinik in veleprodaje.

Kakovostna in količinska sestava zgoraj navedenih zdravil je enaka, zato je bilo ocenjeno, da opisane težave v zvezi z zdravjem živali veljajo tudi za ta zdravila.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Da bi Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) raziskal morebitno povezavo med opaženimi neželenimi dogodki ter zdravilom Closamectin Pour-On Solution in povezanimi imeni, je preučil podatke, ki jih je zagotovil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, družba Norbrook Laboratories Ltd. Ti so vključevali pregled znanstvene literature glede farmakoloških in toksikoloških značilnosti ivermektina in klozantela, skupne farmakovigilančne izkušnje, ki izhajajo iz uporabe teh zdravil v Evropski uniji od leta 2009, primerjavo z zdravili, ki temeljijo na ivermektinu, in s formulacijami ivermektina/klozantela za injiciranje, ki jih proizvaja imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, preiskave, ki jih je izvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, da bi opredelil morebitne dejavnike, ki so vplivali na neželene dogodke, o katerih so poročali, ter predloge za ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Poleg farmakovigilančnih podatkov, ki jih je zagotovil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, kadar so bili na voljo, so bili zagotovljeni tudi rezultati diagnostičnih testov (npr. preiskave krvi in obdukcije itd.), opravljenih med preiskavami neželenih dogodkov. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini je menil, da so bili klinični znaki, opaženi pri neželenih dogodkih, o katerih so poročali, podobni kliničnim znakom, ugotovljenim pri toksičnosti zaradi prevelikega odmerka klozantela, čeprav tega ni bilo mogoče potrditi, saj obdukcije niso bile opravljene pri vseh poginih. Ugotovljeno je bilo, da je bilo zdravilo po poročilih sodeč na splošno dano v priporočenih odmerkih. Domneva se, da bi k prekomerni izpostavljenosti, ki je vodila k toksičnim učinkom klozantela pri nekaterih živalih, ki so sicer prejele pravičen odmerek, lahko prispevalo lizanje, čeprav tega ni bilo mogoče dokončno potrditi.

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini je prav tako pregledal podatke, predložene za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer se je osredotočil zlasti na študije o varnosti ciljne živalske vrste ter pojave toksičnih učinkov v študijah in objavljeni literaturi. Študije pred dajanjem na trg so nakazovale, da je govedo dobro prenašalo formulacije, ki so vsebovale ivermektin in klozantel, in tudi formulacije, ki so vsebovale zgolj klozantel, in sicer v odmerkih, ki so bili do trikrat večji od priporočenih, tudi kadar je šlo za ponavljajoče se odmerke. Poleg tega so opažanja o posledicah lizanja in čiščenja kazala, da največji odmerek, vzet peroralno, ni povzročil nobenih neželenih učinkov. Iz pregleda literature, o katerem so poročali, je bilo razvidno, da so med živalmi obstajale razlike, kar zadeva njihov klinični odziv na enako raven prekomernega odmerka. To kaže na to, da na terenu obstajajo dejavniki tveganja, ki vodijo bodisi k prekomerni izpostavljenosti nekaterih živali klozantelu ali okrepljeni intrinzični občutljivosti teh živali na toksične učinke klozantela.

Pri govedu je bil opravljen primerjalni pregled varnostnega profila drugih zdravil, ki vsebujejo ivermektin in/ali klozantel in ki jih proizvaja imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (vključno z zdravilom za injiciranje, ki vsebuje kombinacijo obeh učinkovin). Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini je menil, da sta klinična profila formulacij za injiciranje in za kožni poliv primerljiva, razen za znake slepote/okvare vida (o njih so poročali le pri zdravilih za kožni poliv) ter za znake reakcij na mestu injiciranja in respiratorne znake (o teh so poročali le pri zdravilu za injiciranje). Prav tako je bilo ugotovljeno, da je bila skupna pojavnost neželenih učinkov nekoliko višja pri zdravilu za injiciranje, ki vsebuje obe učinkovini, kot pri zdravilu za kožni poliv; v vsakem od poročil je bilo prizadeto večje število živali, čeprav je bilo število primerov, v katerih so poročali o poginu, manjše. Čeprav so farmakovigilančna poročila kot osnovni vzrok nakazovala morebitno toksičnost klozantela, je bilo ugotovljeno, da so o nevroloških dogodkih (vključno s primerom slepote) in diareji poročali pri formulacijah, ki so vsebovale zgolj ivermektin. Zato je bilo ocenjeno, da je težko ugotoviti, ali so opaženi klinični znaki, ki nakazujejo toksičnost, pri kombiniranem zdravilu Closamectin Pour-On posledica ivermektina in/ali klozantela.

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini je pretehtal dodatne podatke v zvezi s poročili o neželenih dogodkih, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, da bi preučil možne

dejavnike tveganja, povezane z neželenimi dogodki pri živalih, ter možna pojasnila za večjo pojavnost neželenih dogodkov, ki so se končali s poginom, v Franciji v primerjavi z drugimi državami članicami EU. Pregledani podatki niso vsebovali podatkov o starosti, spolu, pasmi ali geografski porazdelitvi kot možnih dejavnikov tveganja za opažene neželene dogodke. Vendar je bila podana domneva, da bi lizanje oziroma čiščenje, ki je morda povezano s sistemom vzreje v Franciji, v katerem prevladuje vzreja za meso, lahko deloma pojasnilo primerjalno večje število dogodkov, o katerih so poročali v tej državi. Vendar do sedaj ni podatkov, ki bi podpirali to domnevo.

Pri živalih, prizadetih leta 2015, so bile opravljene dodatne preiskave, ki so vključevale spremljanje ravni vitaminov A in E ter selena v vzorcih krvi prizadetih in neprizadetih živali. Nizke ravni teh mikrohranil in splošno slabo stanje prehranjenosti so bili ocenjeni kot možni dejavniki, povezani z neželenimi dogodki, opaženimi po zdravljenju, in kot možen vzrok za večjo pogostnost poročil o neželenih dogodkih v Franciji. Vendar je prevladalo mnenje, da so potrebne dodatne preiskave, da bi potrdili ali ovrgli stanje prehranjenosti in pomanjkanje posebnih mikrohranil kot dejavnika tveganja za neželene učinke, opažene pri živalih po uporabi zdravila Closamectin Pour-on Solution in povezanih imen. V okviru tega nadaljnjega spremljanja bi morali še naprej preiskovati tudi druge možne dejavnike tveganja, ki lahko imajo prav tako vlogo pri opaženih neželenih učinkih, vključno med drugim z vidiki, povezanimi z živinorejo.

Odbor je preučil ukrepe, ki jih je za zmanjšanje tveganja neželenih dogodkov po uporabi zdravila predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in ki so vsebovali spremembe informacij o zdravilu, navedene spodaj. Dopolnila informacij o zdravilu so bila odobrena, saj je bilo ocenjeno, da se bodo s tem izboljšale informacije o neželenih dogodkih, okreplil nadzor v čredah, v katerih prihaja do neželenih dogodkov, ob upoštevanju dosedanjih farmakovigilančnih izkušenj, in uvedli previdnostni ukrepi za zdravljenje živali s slabim stanjem prehranjenosti.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.5 – Posebni previdnostni ukrepi: Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Potrebna je previdnost pri zdravljenju živali s slabim stanjem prehranjenosti, saj lahko to poveča dovzetnost za pojav neželenih dogodkov.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.6 – Neželeni učinki (pogostnost in resnost)

V zelo redkih primerih (pri manj kot 1 od 10 000 živali, vključno s poročili o posameznih primerih) se lahko po uporabi zdravila pojavijo nevrološki znaki, kot so slepota, ataksija in nezmožnost vstajanja. Ti primeri so prav tako lahko povezani s prebavnimi motnjami, kot sta anoreksija in diareja; v skrajnih primerih so te motnje lahko trdovratne in povzročijo pogin živali.

Čeprav je skupna pojavnost neželenih dogodkov zelo redka, je bilo ugotovljeno, da je lahko ob pojavu neželenega dogodka v čredi prizadetih več živali. Če se opazijo nevrološke motnje pri eni živali, se zato priporoča okrepitev nadzora vseh zdravljenih živali na ravni črede.

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini je prav tako preučil načrt obvladovanja tveganj, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, v katerem so bili opredeljeni letno redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila Closamectin Pour-On Solution in povezanih imen, nadaljnje podrobne preiskave farmakovigilančnih poročil (vključno z zbiranjem podatkov o zdravljenih neprizadetih živalih v isti čredi) ter predlog za izobraževanje, usposabljanje in usmerjanje končnih uporabnikov, da bi ti povsem razumeli tveganja, povezana z zdravilom, in previdnostne ukrepe za uporabo. Ukrepi, podrobno opisani v načrtu obvladovanja tveganj, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so bili odobreni, pri čemer so bile podane dodatne izboljšave, opisane spodaj.

Predlog za letna redno posodobljena poročila o varnosti zdravila, ki bi zajemala vsa zdravila, povezana z zdravilom Closamectin Pour-On Solution in povezanimi imeni, je bil odobren. Poudarjeno je bilo, da bi morali analizo in izračun pojavnosti neželenih dogodkov opraviti na podlagi vseh podatkov, vendar obenem paziti, da se v posameznih poročilih o neželenih dogodkih točno navede ime zadevnega zdravila. Prav tako bi morali za vsako posamezno zdravilo ločeno poročati o prodanih količinah v vsaki državi članici. Vsako redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila bi moralo zajemati podrobne rezultate preiskav neželenih dogodkov.

Priporočeno je bilo zbiranje dodatnih podatkov o neželenih dogodkih, ki se bodo zgodili v prihodnje, da bi opredelili možno vlogo zdravil, vključno z morebitno toksičnostjo klozantela, in raziskali možne dejavnike tveganja, povezane z neželenimi dogodki, o katerih so poročali po zdravljenju. Kot nujna je bila opredeljena analiza *post mortem* v primerih pogina, da bi opredelili možno vlogo toksičnosti klozantela ter diagnosticirali morebitne druge bolezenske procese. Ker povezava med klozantelom v plazmi in toksičnimi učinki še ni bila vzpostavljena, je bilo prav tako priporočeno, da se predložijo rezultati vzorčenja krvne plazme, skupaj z informacijami o času zdravljenja, pojavu kliničnih znakov in vzorčenju. Pri prizadetih živalih bi morali opraviti dodatne diagnostične analize, vključno z analizami vzorcev krvi (vključno z biokemičnimi analizami in analizami vsebnosti mikrohranil) in blata, in pri tem zagotoviti ustrezno ravnanje z vzorci, da bi preprečili izkrivljanje rezultatov analiz. Prav tako je bilo priporočeno, da se zagotovi zbiranje podatkov za reprezentativni vzorec neprizadetih zdravljenih živali v isti čredi. Hkrati bi morali zbirati podatke o prizadeti čredi in sistemu živinoreje na splošno, vključno z zdravstvenim stanjem črede. O podrobnih rezultatih teh analiz bi morali redno poročati ob predložitvi vsakega redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila oziroma nemudoma v primeru pomembnih ugotovitev ali na zahtevo.

Prav tako je bilo predlagano, da se končnim uporabnikom zagotovi izobraževanje, usposabljanje in usmerjanje, s čimer bi ti boljše razumeli tveganja, povezana z zdravili, in previdnostne ukrepe za uporabo zdravila. V skladu z zahtevami se vsa komunikacijska orodja, povezana s farmakovigilanco, pred razširjanjem predložijo v vednost pristojnim nacionalnim organom.

Predlagano je bilo, da se tretje osebe, vključene v dejavnosti farmakovigilance, povezane s temi zdravili (npr. distributerji), seznanijo s predlaganimi ukrepi za obvladovanje tveganj. To bi morali storiti pred začetkom izvajanja zadevnih ukrepov oziroma za kakršne koli prihodnje morebiti potrebne spremembe ukrepov. Posodobitve načrta za obvladovanje tveganj, ki podrobno opredeljuje ukrepe za zmanjšanje tveganja in nadzor, bi morali v skladu z zahtevami predložiti nemudoma ob pojavu morebitnih težav, sicer pa bi morali načrt za obvladovanje tveganj pregledati vsaj enkrat letno, in sicer ob predložitvi redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Zdravilo Closamectin Pour-On Solution in povezana imena je odobreno v več državah članicah EU. Ta zdravila so učinkovita pri uporabi pri govedu, ki se vzreja za meso, in sicer za zdravljenje mešanih infestacij, ki jih povzročajo metljaji in nematodi ali artropodi, z glistami, pljučnimi črvi, očesnimi črvi, ličinkami zolja, garjami in ušmi.

Ugotovljena posredna korist je, da se zaradi lažjega dajanja zdravilom v obliki kožnega poliva pogosto daje prednost pred zdravili za injiciranje. Klozantel je zdravilna učinkovina proti metljajem, ki je alternativa zdravilni učinkovini triklabendazol, v zvezi s katero se pojavlja odpornost. Druge možnosti zdravljenja so omejeno učinkovite proti nedoraslim metljajem.

Glavna tveganja, povezana z zdravilom, zadevajo možnost neželenih dogodkov, ki vključujejo nevrološke znake (ataksijo, nezmožnost vstajanja, parezo/paralizo in slepoto) in/ali bolezni prebavil (diarejo, anoreksijo itd.) pri zdravljenih živalih, pri čemer so se nekateri primeri končali s poginom.

Narava neželenih dogodkov je kazala na klinične znake, povezane toksičnimi učinki prekomernega odmerka klozantela, čeprav je bilo ugotovljeno, da naj bi bile živali v splošnem zdravljene v skladu s priporočenimi odmerki.

Od leta 2000 do 30. junija 2015 so v EU poročali o 371 neželenih dogodkih, pri čemer jih je po podatkih imetnika dovoljenja za promet z zdravilom 65 % zadevalo toksičnost pri živalih, zlasti v Franciji (120 poročil) in v Združenem kraljestvu (91 poročil). Skupna pojavnost neželenih dogodkov v EU je bila glede na prodane količine opredeljena kot „zelo redka“ (0,003 %) in po ocenah spada v okvir dopustnih meja. O večji pojavnosti so poročali na Švedskem (0,011 %) in v Franciji (0,007 %). Ugotovljeno je bilo, da so ti dogodki v prizadetih čredah pogosto zajemali več kot eno žival. Povprečno število prizadetih živali na posamezno poročilo o neželenem dogodku v EU je znašalo 3,9 živali. Kljub temu ni bilo pojasnjeno, zakaj je bila pojavnost neželenih dogodkov, o katerih so poročali, v Franciji večja kot v drugih državah članicah, zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom o tem sprožil nadaljnje preiskave.

Predlagani so bili ukrepi za zmanjševanje tveganja pojava neželenih dogodkov po uporabi zdravila. Ti so zajemali spremembe informacij o zdravilu (kot je podrobno opisano v Prilogi III mnenja), katerih namen je izboljšati informacije o neželenih dogodkih, okrepiti nadzor v čredah, v katerih prihaja do neželenih dogodkov, in uvesti previdnostne ukrepe za zdravljenje živali s slabim stanjem prehranjenosti. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal izvajanje načrta za zmanjšanje tveganj, ki zajema predložitev letnega skupnega redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila v zvezi z zdravilom Closamectin Pour-On Solution in povezanimi imeni (kot je navedeno v Prilogi I mnenja), podrobno proučitev prihodnjih farmakovigilančnih poročil, ki bi morala vključevati zbiranje podatkov o zdravljenih neprizadetih živalih iz iste črede (vključno s preteklimi dogodki na kmetiji in zdravstvenim stanjem črede ter oceno zdravja živali in njihovega stanja prehranjenosti, ki bi vključevala biokemične analize in analize vsebnosti mikrohranil), preiskavo morebitne toksičnosti klozantela (z vzorčenjem krvne plazme in obdukcijami) ter izobraževanje, usposabljanje in usmerjanje končnih uporabnikov, da bi ti povsem razumeli tveganja, povezana z zdravili, in previdnostne ukrepe za uporabo zdravila. Ti ukrepi so bili ocenjeni kot ustrezni za zmanjšanje tveganj, opaženih po zdravljenju.

Čeprav osnovni mehanizem za pojav neželenih dogodkov še ni bil opredeljen, je bilo razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Closamectin Pour-On Solution in povezana imena ocenjeno kot ugodno, če se upoštevajo dopolnila informacij o zdravilu in izvajanje dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja in nadzor, katerih namen je zagotoviti letna skupna redno posodobljena poročila, nadalje raziskati neželene dogodke, ki bodo predmet poročil v prihodnosti, ter zagotoviti izobraževanje, usposabljanje in usmerjanje končnih uporabnikov, da bi izboljšali njihovo razumevanje tveganj, povezanih z zdravilom, in previdnostnih ukrepov za uporabo zdravila.

Razlogi za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS v Franciji in dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- na podlagi pregleda farmakovigilančnih in dodatnih podatkov, vključno z ukrepi za zmanjšanje tveganja, je odbor CVMP menil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (glejte Prilogo I) pozitivno, če se upoštevajo dopolnila v informacijah o zdravilu,

je odbor CVMP priporočil preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS v Franciji, spremembo dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Closamectin Pour-On Solution in povezana imena, ki so navedena v Prilogi I, da bi tako dopolnili povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, navedenimi v Prilogi III, ter pogoje dovoljenj za promet z zdravilom, kot so navedeni v Prilogi IV.

Priloga III

**Popravki zadevnih poglavij povzetka glavnih znaèilnosti
zdravila in navodila za uporabo**

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Dodajte za vsa zdravila (če še ne obstaja):

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

.....

Pri zdravljenju živali z nizkim stanjem prehranjenosti je potrebna previdnost, saj lahko to poveča občutljivost za pojav neželenih učinkov.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V zelo redkih primerih (pri manj kot 1 žival od 10.000 živali, vključujoč posamezne primere), se lahko po dajanju zdravila pojavijo nevrološki znaki, kot so slepota, ataksija in mirovanje. Ti primeri so lahko povezani tudi s prebavnimi znaki, kot so anoreksija, diareja in v izjemnih primerih so lahko znaki trdovratni in povzročijo smrt živali.

Čeprav je splošna incidenca neželenih učinkov zelo redka, je bilo opaženo, da je lahko pri pojavu neželenega učinka v čredi prizadetih več živali. Zato je treba spremljanje na ravni črede okrepiti na vse živali, če se nevrološki znaki pojavijo pri eni živali.

Navodilo za uporabo:

Dodajte za vsa zdravila (če še ne obstaja):

6 Neželeni učinki

V zelo redkih primerih (pri manj kot 1 žival od 10.000 živali, vključujoč posamezne primere), se lahko po dajanju zdravila pojavijo nevrološki znaki, kot so slepota, ataksija in mirovanje. Ti primeri so lahko povezani tudi s prebavnimi znaki, kot so anoreksija, diareja in v izjemnih primerih so lahko znaki trdovratni in povzročijo smrt živali.

Čeprav je splošna incidenca neželenih učinkov zelo redka, je bilo opaženo, da je lahko pri pojavu neželenega učinka v čredi prizadetih več živali. Zato je treba spremljanje na ravni črede okrepiti na vse živali, če se nevrološki znaki pojavijo pri eni živali.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

.....

Pri zdravljenju živali z nizkim stanjem prehranjenosti je potrebna previdnost, saj lahko to poveča občutljivost za pojav neželenih učinkov.

Priloga IV

Pogoji dovoljenj za promet z zdravilom

Pristojni nacionalni organi ene ali več držav članic ali referenčne države članice, kot je ustrezno, zagotovijo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjuje naslednje pogoje:

- izvajanje načrta obvladovanja tveganj, ki obravnava naslednje ukrepe za zmanjševanje tveganj in nadzor:
 - predložitev letnih redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR), ki zajemajo vsa zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini (glejte Prilogo I);
 - okrepljeno zbiranje podatkov v zvezi s farmakovigilančnimi poročili; ter
 - izobraževanje, usposabljanje in usmerjanje končnih uporabnikov.

Predloži se enoten načrt obvladovanja tveganj, ki zajema vsa zdravila, zajeta s tem postopkom. Načrt obvladovanja tveganj se predloži pristojnim nacionalnim organom v treh mesecih od izdaje sklepa Komisije in se izvaja, dokler zadevni pristojni nacionalni organi ne sklenejo, da je bil profil tveganja zdravila zadovoljivo opredeljen, in dokler se ne izvedejo vsi ustrezni ukrepi za zmanjševanje tveganj in nadzor.