

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä, myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Itävalta	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Belgia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Tšekin tasavalta	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Tanska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin Pour-On	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Ranska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Saksa	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Kreikka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Irlanti	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Irlanti	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Italia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Italia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour- On per bovini	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Puola	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Portugali	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Romania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Espanja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Espanja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closivet Solución Pour- On	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Ruotsi	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nöt	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Slovenia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Slovakia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Iso-Britannia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Iso-Britannia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti
Iso-Britannia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Pohjois-Irlanti	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Klosanteeli ja ivermektiini	5 mg/ml 200mg/ml	Kertavaleluliuos	Nauta	Paikallisesti

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Closamectin Pour-on Solution ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS on eläinlääkevalmiste, joka hyväksyttiin Ranskassa 25. toukokuuta 2011 hajautetussa menettelyssä (DCP) (UK/V/0369/001), jonka viitejäsenvaltio oli Yhdistynyt kuningaskunta. Valmisteella voidaan hoitaa tehokkaasti nautaeläinten sekamuotoisia imumatojen, sukkulamatojen tai niveljalkaisten aiheuttamia loistartuntoja, jotka johtuvat sukkulamadoista, keuhkomadoista, silmämadoista, kiiliäisistä, punkeista ja täistä.

Closamectin Pour-On Solutionia tulee antaa paikallisesti, ja annos on 500 mg ivermektiiniä painokiloa kohti ja 20 mg klosanteelia painokiloa kohti (1 ml 10 painokiloa kohti). Valmistetta ei saa antaa nautoille uudelleen (seitsemän viikon kuluessa).

Muita eläinlääkevalmisteita, joissa vaikuttavat aineet ja niiden määrät ovat samat ja joiden myyntiluvan haltija on sama (Norbrook Laboratories Ltd.), on hyväksytty kahdessa muussa hajautetussa menettelyssä ja kolmessa kansallisessa menettelyssä seuraavasti:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Yhdistynyt kuningaskunta, Irlanti)
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Yhdistynyt kuningaskunta); Closamectin 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Belgia, Espanja, Italia, Itävalta, Kreikka, Portugali, Puola, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Slovenia, Tanska ja Tšekki)
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Irlanti)
- Closivet Solución Pour-On (Espanja)
- Vermax Pour-On 5 mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Italia).

Kesäkuun 19. päivänä 2015 ANMV lähetti nopean varoituksen, jossa ilmoitettiin jäsenvaltioille, Euroopan komissiolle ja Euroopan lääkevirastolle, että ANMV aikoo peruuttaa CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS -lääkevalmisteen myyntiluvan Ranskassa väliaikaisesti lääkevalvonnasta saatujen tietojen arvioinnin perusteella. ANMV sai 25.5.2011–31.5.2015 yhteensä 123 haittatapahtumailmoitusta, jotka liittyivät CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS -valmisteeseen; haittavaikutuksia oli ollut 401 eläimellä, joista 121 kuoli. Haittatapahtumat liittyivät pääasiassa neurologisiin oireisiin (ataksia, liikkumattomuus, pareesi/paralyysi ja sokeus) ja/tai maha-suolikanavan häiriöihin (ripuli, ruokahaluttomuus jne.), ja jotkin niistä johtivat eläimen kuolemaan. ANMV katsoi, että ilmoitetut kliiniset oireet olivat merkki klosanteelin yliannostukseen liittyvästä myrkyllisyydestä. Vaikka haittatapahtumien kokonaisesiintyvyyden katsottiin olevan hyväksyttävissä rajoissa (0,006 prosenttia viimeisimmässä vuotuisessa määräraikaisessa turvallisuuskatsauksessa (PSUR)), vakavien haittatapahtumien esiintymisen jatkumista ja niistä maataloille aiheutuvien tappioiden suuruutta Ranskassa pidettiin merkittävänä. Tämän vuoksi myyntilupa peruutettiin Ranskassa väliaikaisesti 6. heinäkuuta 2015. Valmiste vedettiin markkinoilta tukkukaupassa ja sen käyttö keskeytettiin eläinlääkäriasemilla.

Edellä mainittujen valmisteiden vaikuttavat aineet ja niiden määrät ovat samat, joten katsottiin, että kuvatut eläinten terveyteen liittyvät ongelmat koskevat myös näitä valmisteita.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Selvittääkseen havaittujen haittatapahtumien ja Closamectin Pour-On Solutionin ja muiden kauppanimien välisen mahdollisen suhteen eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijan, Norbrook Laboratories Ltd:n, toimittamat tiedot. Niihin sisältyi katsaus tieteelliseen kirjallisuuteen, joka koski ivermektiiniin ja klosanteelin farmakologiaa ja toksikologiaa, lääketurvatoiminnasta kertyneet tiedot siitä lähtien, kun valmisteita alettiin käyttää Euroopan unionissa vuonna 2009, myyntiluvan haltijan tekemä ivermektiinipohjaisten valmisteiden ja injektoitavien ivermektiini-/klosanteelivalmisteiden vertailu, myyntiluvan haltijan toteuttamat tutkimukset, joiden tarkoituksena oli selvittää mahdolliset ilmoitettuihin haittatapahtumiin liittyvät tekijät, sekä ehdotuksia riskien vähentämiseen tähtäävistä toimista ja toimenpiteistä.

Lääketurvatoimintaan liittyvien tietojen lisäksi myyntiluvan haltija toimitti myös saatavissa olevat diagnostisten testien (kuten verikokeiden ja ruumiinavaustutkimusten jne.) tulokset haittatapahtumien tutkimista varten. Eläinlääkekomitea katsoi, että ilmoitettujen haittatapahtumien kliiniset merkit olivat samanlaisia kuin klosanteelin yliannostukseen liittyvän myrkyllisyyden yhteydessä havaitut merkit, joskaan tätä ei voitu vahvistaa aukottomasti, koska kaikille kuolleille eläimille ei tehty ruumiinavausta. Arvioinnissa todettiin, että ilmoitusten mukaan valmistetta oli yleensä annettu suositeltu annos. Lisäksi arvioinnissa oletettiin, että joidenkin tarkkailtujen eläinten nuolemiskäyttäytyminen saattaa johtaa liialliseen altistumiseen ja sen myötä klosanteelin myrkyllisyyteen asianmukaista annostelua käytettäessä, vaikka tätä ei ole vahvistettu varmaksi.

Eläinlääkekomitea arvioi myös tiedot, jotka oli toimitettu kertavalelu yhdistelmävalmisteiden myyntilupaa haettaessa, ja keskittyi etenkin kohde-eläinlajin turvallisuuteen liittyviin tutkimuksiin sekä tutkimuksissa ja julkaistussa kirjallisuudessa esiteltuihin myrkyllisyystapahtumiin. Ennen myyntiluvan myöntämistä tehtyjen tutkimusten mukaan vaikutti siltä, että naudat sietivät sekä ivermektiini-/klosanteelilyhdistelmävalmisteita ja pelkästään klosanteelia sisältäviä valmisteita hyvin jopa kolme kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina myös toistuvan annostelun tapauksessa. Myös nuolemiskäyttäytymisestä ja toisten eläinten puhdistamisesta nuolemalla tehtyjen havaintojen perusteella näytti siltä, ettei suun kautta annettu enimmäisannos näyttänyt aiheuttavan haittavaikutuksia. Kirjallisuuskatsauksen mukaan vaikutti siltä, että eläinten kliininen vaste samansuuruiseen yliannostukseen vaihteli. Tämä voi viitata siihen, että kentällä on sellaisia riskitekijöitä, jotka johtavat joidenkin eläinten liialliseen altistumiseen klosanteelille tai lisää näiden eläinten sisäsyntyistä herkkyyttä klosanteelin myrkyllisille vaikutuksille.

Muiden ivermektiiniä ja/tai klosanteelia sisältävien valmisteiden, joiden myyntilupa myyntiluvan haltijalla oli (mukaan luettuna injektoitava yhdistelmävalmiste), turvallisuudesta naudoilla tehtiin vertaileva arviointi. Eläinlääkekomitea katsoi, että injektoitavat ja kertavaleluna annettavat yhdistelmävalmisteet olivat kliiniseltä profiililtaan rinnastettavissa toisiinsa lukuun ottamatta merkkejä sokeudesta/heikentyneestä näkökyvystä (joista ilmoitettiin vain kertavaleluvalmisteiden yhteydessä) sekä pistoskohtaan ja hengitysteihin liittyviä merkkejä (joista ilmoitettiin vain injektoitavan valmisteiden yhteydessä). Lisäksi todettiin, että kokonaisuutena haittavaikutuksia ilmaantui hieman enemmän injektoitavaa yhdistelmävalmistetta käytettäessä kertavaleluvalmisteisiin verrattuna, ja että kuhunkin sitä koskevaan ilmoitukseen sisältyi keskimäärin enemmän eläimiä, vaikka ilmoitettu kuolleisuus oli kuitenkin vähäisempää. Vaikka lääketurvatoimintaan liittyvissä raporteissa haittatapahtumien syynä pidettiin klosanteelin mahdollista myrkyllisyyttä, todettiin myös, että valmisteista, jotka sisälsivät pelkästään ivermektiiniä, oli tehty ilmoituksia neurologisista tapahtumista (mukaan luettuna yksi sokeutumistapaus) ja ripulista. Sen vuoksi katsottiin olevan vaikea varmistaa, johtuivatko havaitut myrkyllisyyteen viittaavat merkit Closamectin Pour-on -valmisteeseen sisällyttäessä ivermektiinistä vai klosanteelistä vai molemmista.

Eläinlääkekomitea arvioi haittatapahtumailmoituksiin liittyvät lisätiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut, jotta eläimillä havaittuihin haittatapahtumiin liittyvät mahdolliset riskitekijät voitaisiin selvittää ja jotta saataisiin selitys sille, miksi Ranskasta ilmoitettuihin haittatapahtumiin sisältyi muihin jäsenvaltioihin verrattuna enemmän kuolemantapauksia. Arvioidut tiedot eivät viitanneet siihen, että ikä, sukupuoli, rotu tai maantieteellinen jakauma olisivat mahdollisia riskitekijöitä havaituille haittatapahtumille. Vaikutti kuitenkin siltä, että nuoleminen tai toisten eläinten puhdistaminen nuolemalla, joka mahdollisesti liittyi pääasiassa lihakarjan kasvatukseen Ranskassa, voisi osittain selittää sen, miksi sieltä tehtiin melko paljon enemmän ilmoituksia haittatapahtumista. Tällä hetkellä tätä oletusta tukevia tietoja ei kuitenkaan ole.

Vuonna 2015 aloitettiin lisätutkimukset haittavaikutuksia kärsineillä eläimillä: niiden verestä mitattiin esimerkiksi A- ja E-vitamiinin ja seleenin pitoisuudet, ja verinäytteitä otettiin sekä haittavaikutuksista kärsineiltä että terveiltä eläimiltä. Näiden puutosta ja huonoa ravitsemustilaa pidettiin yleensä mahdollisina riskitekijöinä hoidon jälkeen havaituille haittatapahtumille, ja niiden katsottiin olevan mahdollisia selityksiä sille, miksi Ranskasta tehtiin enemmän haittatapahtumailmoituksia kuin muualta. Lisätutkimusten katsottiin kuitenkin olevan tarpeen, jotta voitaisiin vahvistaa tai kumota oletus, jonka mukaan ravitsemustila ja tietyt mikroravintoainepuutokset ovat riskitekijöitä, jotka liittyvät eläimillä havaittuihin Closamectin Pour-On Solutionin ja muiden kauppanimien käytön jälkeen ilmaantuviin haittavaikutuksiin. Tätä seuranta tulisi jatkaa myös tutkimalla muita mahdollisia riskitekijöitä, joilla voi olla merkitystä havaittujen haittatapahtumien kannalta, kuten esimerkiksi eläintenhoitotapoihin liittyvät seikat.

Komitea arvioi myyntiluvan haltijan ehdottamat toimet, joilla vähennetään valmisteen käyttöön liittyvien haittatapahtumien riskiä; näihin toimiin sisältyivät myös tuotetietoihin tehtävät muutokset, jotka on eritelty jäljempänä. Tuotetietoihin tehtäviä muutoksia kannatettiin, koska niiden katsottiin parantavan haittatapahtumia koskevia tietoja, tehostavan lääketurvatoiminnasta tähän mennessä kertyneiden tietojen valossa niiden laumojen valvontaa, joissa haittatapahtumia ilmenee, ja johtavan varotoimiin niiden eläinten hoitamisessa, joiden ravitsemustila on huono.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet: Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Hoidettaessa eläimiä, joiden ravitsemustila saattaa olla huono, on oltava huolellinen, koska ravitsemustila saattaa lisätä herkkyyttä ilmaantuville haittatapahtumille.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Hyvin harvinaisissa tapauksissa (alle yksi 10 000 eläimestä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset) valmisteen antamisen jälkeen voi ilmaantua neurologisia oireita, kuten sokeutta, ataksiaa ja liikkumattomuutta. Näihin tapauksiin voi liittyä myös maha-suolikanavan oireita, kuten ruokahaluttomuutta ja ripulia, ja ääritapauksissa oireet voivat jatkua pitkään ja johtaa jopa eläimen kuolemaan.

Vaikka haittatapahtumia ilmaantuu kaiken kaikkiaan hyvin harvoin, on todettu, että jos laumassa ilmenee jokin haittatapahtuma, monet eläimet voivat kärsiä siitä. Jos yhdellä eläimellä havaitaan neurologisia oireita, on suositeltavaa tehostaa lauman valvontaa ja tarkkailla kaikkia hoidettuja eläimiä.

Eläinlääkekomitea arvioi myös myyntiluvan haltijan laatiman ehdotuksen riskinhallintasuunnitelmaksi, johon sisältyi vuotuisen määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen (PSUR) liittyvä raportointi Closamectin Pour-on Solutionin ja muiden kauppanimien osalta, lääketurvatoimintaan liittyvien raporttien yksityiskohtainen tarkastelu (ja tietojen kerääminen samassa laumassa hoidetuista eläimistä, joille haittavaikutuksia ei ilmaantunut) sekä ehdotus loppukäyttäjien perehdytyksestä, koulutuksesta ja opastamisesta sen varmistamiseksi, että valmisteen riskit ja käyttöön liittyvät varotoimet

ymmärretään täysin. Myyntiluvan haltijan ehdottamia toimia, jotka eriteltiin riskinhallintasuunnitelmassa, kannatettiin jäljempänä kuvatuin lisätarkennuksin.

Ehdotusta, joka koski tietojen toimittamista vuotuisen määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen ja joka kattoi kaikki Closamectin Pour-on Solutioniin ja muihin kauppanimiin liittyvät valmisteet, kannatettiin. Tässä yhteydessä korostettiin, että analyysi ja ilmaantuvuuslaskelmat on tehtävä kaikkien tietojen perusteella, mutta on kuitenkin myös varmistettava, että asianomainen valmiste ilmoitetaan täsmällisesti yksittäisissä haittatapahtumailmoituksissa. Myyntimäärät on myös ilmoitettava erikseen kunkin valmisteen ja jäsenvaltion osalta. Jokaiseen määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen on sisällytettävä yksityiskohtaiset tulokset haittatapahtumien tutkimuksista ja niiden analyysistä.

Lisäksi suositeltiin, että tulevaisuudessa ilmaantuvista haittatapahtumista kerätään lisätietoa, jotta voidaan määrittää eri valmisteiden mahdollinen merkitys ja klosanteelin mahdollinen myrkyllisyys, ja myös tutkia mahdollisia riskitekijöitä, jotka liittyvät hoidon jälkeen ilmoitettuihin haittatapahtumiin. Kuolleiden eläinten ruumiinavausanalyysia pidettiin tarpeellisenä, jotta voidaan määrittää klosanteelin myrkyllisyyden mahdollinen merkitys ja diagnosoida muita sairauteen liittyviä prosesseja. Koska plasman klosanteelipitoisuuden ja myrkyllisyyden välinen yhteys on vielä vahvistettava, suositeltiin lisäksi, että myös veren plasmanäytteiden tulokset toimitettaisiin hoidon ajankohtaa, kliinisten oireiden alkamista ja näytteenottoa koskevien tietojen ohella. Haittavaikutuksia saaneista eläimistä on tehtävä myös muita diagnostisia analyyseja, kuten verinäytteet (sekä biokemialliset että mikroravintoaineisiin liittyvät analyysit) ja ulosteanalyysi. Lisäksi on varmistettava, että kaikki näytteet käsitellään asianmukaisesti, jotta analyysitiedot eivät vääristyisi. Lisäksi suositeltiin varmistamaan, että tiedot kerätään myös edustavasta otoksesta saman lauman hoidettuja eläimiä, joilla ei ollut haittavaikutuksia. Tietoa on kerättävä myös laumasta, jossa haittavaikutuksia esiintyi, ja myös eläintenhoitojärjestelmästä yleensä sekä lauman terveydentilasta. Näiden analyysien yksityiskohtaiset tulokset on ilmoitettava säännöllisin väliajoin jokaisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteydessä ja heti merkittävien löydösten yhteydessä tai pyydettyä.

Lisäksi ehdotettiin, että loppukäyttäjille järjestetään perehdytystä, koulutusta ja opastusta, jotta valmisteiden riskejä ja käyttöön liittyviä varotoimia koskeva ymmärrys lisääntyy. Asiaa koskevien vaatimusten mukaisesti kaikki lääketurvatoimintaan liittyvä viestintä on toimitettava asianosaisille jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tiedoksi ennen tietojen jakamista.

Tämän ohella ehdotettiin, että kolmansille osapuolille, jotka liittyvät näitä valmisteita koskevaan lääketurvatoimintaan (esimerkiksi lääkkeiden jakelijat), tiedotetaan ehdotetuista riskinhallintatoimista. Tämä on tehtävä ennen toimien toteuttamista ja kaikkien toimiin myöhemmin tarpeellisenä pidettävien muutosten yhteydessä. Päivityksiä riskinhallintasuunnitelmaan, jossa eritellään riskien vähentämis- ja valvontatoimet, on ehdotettava pyynnöstä heti, kun ongelmia ilmenee. Muutoin riskinhallintasuunnitelmaa on tarkistettava vähintään kerran vuodessa määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittamisen yhteydessä.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Closamectin Pour-On Solution ja muut kauppanimet on hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa. Valmisteilla voidaan hoitaa tehokkaasti nautaeläinten sekamuotoisia imumatojen, sukkulamatojen tai niveljalkaisten aiheuttamia loistartuntoja, jotka johtuvat sukkulamadoista, keuhkomadoista, silmämatoista, kiiliäisistä, punkeista ja täistä.

Epäsuora hyöty on se, että kertavaleluvalmisteet ovat usein ensisijaisia injektoitaviin valmisteisiin nähden, koska niiden antaminen on helpompaa. Klosanteeli on triklabendatsolille vaihtoehtoinen imumatoja tappava aine, sillä mikrobiresistenssi triklabendatsolille on kehittymässä. Muiden hoitovaihtoehtojen teho epäkypsiin imumatoihin on vähäinen.

Valmisteen pääasialliset riskit liittyvät mahdollisiin haittatapahtumiin, joihin kuuluvat hoidetuilla eläimillä esiintyvät neurologiset oireet (ataksia, liikkumattomuus, pareesi/paralyysi ja sokeus) ja/tai maha-suolikanavan häiriöt (ripuli, ruokahaluttomuus jne.). Jotkin haittavaikutukset ovat johtaneet eläimen kuolemaan. Haittavaikutusten luonne viittasi klosanteelin yliannoksesta johtuvaan myrkyllisyyteen liittyviin kliinisiin oireisiin, joskin todettiin, että yleensä haittavaikutuksista kärsineitä eläimiä ilmoitettiin hoidetun suositellulla annoksella.

Vuoden 2000 ja 30. kesäkuuta 2015 välisenä aikana EU:ssa tehtiin yhteensä 371 haittatapahtumailmoitusta, joista 65 prosenttia liittyi myyntiluvan haltijan mukaan eläimeen kohdistuvaan myrkyllisyyteen. Ilmoituksia tehtiin pääasiassa Ranskasta (120 ilmoitusta) ja Yhdistyneestä kuningaskunnasta (91 ilmoitusta). Kokonaisuudessaan haittatapahtumien ilmaantuvuus myyntimääriin nähden luokiteltiin "hyvin harvinaiseksi" (0,003 prosenttia), ja sen katsottiin olevan hyväksyttävän rajoissa. Tätä suurempia ilmaantuvuuslukuja ilmoitettiin Ruotsista (0,011 prosenttia) ja Ranskasta (0,007 prosenttia). Näihin tapauksiin sisältyi usein useampi kuin yksi eläin siinä laumassa, jossa haittavaikutuksia ilmeni. Haittavaikutuksista kärsineiden eläinten lukumäärä haittatapahtumailmoitusta kohti EU:ssa oli keskimäärin 3,9. Jäi kuitenkin epäselväksi, miksi Ranskasta tehtiin enemmän haittatapahtumailmoituksia kuin muista jäsenvaltioista, ja myyntiluvan haltija aloitti tätä koskevat tutkimukset.

On ehdotettu toimia, jotka vähentäisivät valmisteen käytön jälkeen ilmaantuvien haittatapahtumien riskiä. Näihin sisältyivät tuotetietoihin tehtävät muutokset (jotka on eritelty tämän lausunnon liitteessä III), joiden tarkoituksena on lisätä tietoa haittatapahtumista, tehostaa niiden laumojen valvontaa, joissa haittatapahtumia ilmenee, ja ottaa käyttöön varotoimia sellaisten eläinten hoitamiseksi, joiden ravitsemustila on huono. Lisäksi myyntiluvan haltija ehdotti, että toteutetaan riskinhallintasuunnitelma, joka koostuu seuraavista osista: vuotuiset yhdistetyt määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen liittyvät raportit Closamectin Pour-on Solution -valmisteesta ja muista kauppanimistä (jotka on eritelty tämän lausunnon liitteessä I), tulevien lääketurvatoimintaan liittyvien raporttien yksityiskohtainen tutkimus, johon tulee sisältyä tietojen (mukaan luettuna maatilán historia ja lauman terveydentila) kerääminen saman lauman hoidetuista eläimistä, joilla ei ollut haittavaikutuksia, eläinten terveyden- ja ravitsemustilan arviointi biokemiallinen ja mikroravinteisiin liittyvä analyysi mukaan luettuna, klosanteelin mahdollisen myrkyllisyyden arviointi (veren plasmanäytteiden ja ruumiinavaustutkimusten avulla) sekä loppukäyttäjille tarjottava perehdytys, koulutus ja opastus sen varmistamiseksi, että valmisteisiin liittyvät riskit ja käyttöön liittyvät varotoimet ymmärretään täysin. Näiden toimien katsottiin olevan asianmukaisia hoidon jälkeen havaittujen riskien vähentämiseksi.

Vaikka haittatapahtumien syynä olevaa mekanismia ei ole vielä saatu selville, Closamectin Pour-On Solutionin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta pidettiin suotuisana, kunhan tuotetietoihin tehdään muutokset ja kunhan riskien vähentämiseen ja valvontaan liittyvät lisätoimet toteutetaan. Näin voidaan laatia vuotuiset yhdistetyt määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen liittyvät raportit, jatkaa tulevaisuudessa ilmoitettavien haittatapahtumien tutkimista ja antaa loppukäyttäjille perehdytystä, koulutusta ja opastusta, jotta valmisteisiin liittyvät riskit ja käyttöön liittyvät varotoimet ymmärrettäisiin täysin.

Perusteet CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS -valmisteen myyntiluvan peruuttamisen kumoamiselle Ranskassa ja valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- arvioituaan lääketurvatoimintaan liittyvät ja muut toimitetut tiedot sekä riskienvähentämistoimet eläinlääkekomitea katsoi, että kokonaisuudessaan eläinlääkevalmisteiden (katso liite I) hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään muutoksia,

eläinlääkekomitea on suositellut, että CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS -valmisteen myyntiluvan peruutus kumotaan Ranskassa ja että Closamectin Pour-On-Solutionin ja muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien myyntilupia muutetaan valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiseksi tuotetietoihin suositeltujen, liitteessä III täsmennettyjen muutosten ja liitteessä IV esitettyjen myyntilupien ehtojen mukaisesti.

Liite III

Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenvedo

Lisättävä kaikkiin valmisteisiin (ellei tekstiä jo ole):

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

.....

Mahdollisesti huonosta ravitsemustilasta kärsiviä eläimiä on hoidettava varoen, sillä tämä voi suurentaa haittavaikutusten mahdollisuutta.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Hyvin harvoissa tapauksissa (alle 1 / 10 000 eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset) voi esiintyä neurologisia oireita, kuten sokeutumista, ataksiaa tai makailua, valmisteen annon jälkeen. Näihin tapauksiin voi liittyä myös ruoansulatuskanavan oireita, kuten ruokahaluttomuutta ja ripulia. Äärimmäisissä tapauksissa oireet voivat kestää pitkään ja johtaa eläimen kuolemaan.

Vaikka haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys on hyvin harvinainen, on havaittu, että haittavaikutuksen esiintyminen laumassa on voinut kohdistua useisiin eläimiin. Siksi on suositeltavaa, että kaikkien hoidettujen eläinten seuranta laumassa tehostetaan, jos yhdellä eläimellä havaitaan neurologisia oireita.

Pakkausseloste:

Lisättävä kaikkiin valmisteisiin (ellei tekstiä jo ole):

6 Haittavaikutukset

Hyvin harvoissa tapauksissa (alle 1 / 10 000 eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset) voi esiintyä neurologisia oireita, kuten sokeutumista, ataksiaa tai makailua, valmisteen annon jälkeen. Näihin tapauksiin voi liittyä myös ruoansulatuskanavan oireita, kuten ruokahaluttomuutta ja ripulia. Äärimmäisissä tapauksissa oireet voivat kestää pitkään ja johtaa eläimen kuolemaan.

Vaikka haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys on hyvin harvinainen, on havaittu, että haittavaikutuksen esiintyminen laumassa on voinut kohdistua useisiin eläimiin. Siksi on suositeltavaa, että kaikkien hoidettujen eläinten seuranta laumassa tehostetaan, jos yhdellä eläimellä havaitaan neurologisia oireita.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

.....

Mahdollisesti huonosta ravitsemustilasta kärsiviä eläimiä on hoidettava varoen, sillä tämä voi suurentaa haittavaikutusten mahdollisuutta.

Liite IV

Myyntilupiin liittyvät ehdot

Tapauksen mukaan joko jäsenvaltion (jäsenvaltioiden) tai viitejäsenvaltion (viitejäsenvaltioiden) kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

- Myyntiluvan haltijan on toteutettava riskinhallintasuunnitelma, johon sisältyvät seuraavat riskien vähentämisen ja valvonnan toimenpiteet:
 - vuotuisten määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittaminen kaikkien tähän menettelyyn sisältyvien eläinlääkevalmisteiden osalta (katso liite I)
 - lääketurvatoiminnan raportteihin liittyvä tehostettu tiedonkeruu
 - koulutus, perehdytys ja opastus loppukäyttäjille.

Myyntiluvan haltijan on laadittava yksi riskinhallintasuunnitelma, joka kattaa kaikki tähän menettelyyn kuuluvat valmisteet. Riskinhallintasuunnitelma on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille kolmen kuukauden kuluessa komission päätöksestä, ja sitä on pidettävä yllä siihen saakka, kunnes asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset katsovat, että valmisteiden riskiprofiilia on luonnehdittu riittävästi ja että kaikki asianmukaiset riskien vähentämisen ja valvonnan toimenpiteet on toteutettu.