

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts (ES / EEZ)	Reģistrācijas apliecības ipašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Austrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Beļģija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Čehija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Dānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin Pour-On	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Francija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai

Dalībvalsts (ES / EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Vācija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Grieķija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Īrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Īrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Itālija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai

Dalībvalsts (ES / EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Itālija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour- On per bovini	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Polija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Portugāle	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Rumānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Spānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai

Dalībvalsts (ES / EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Spānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closivet Solución Pour- On	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Zviedrija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lōsning till nōt	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Slovēnija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Slovākija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovādzī dobytok	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Lielbritānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai

Dalībvalsts (ES / EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Lielbritānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai
Lielbritānija	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Ziemeļīrija	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Closantel un Ivermectin	5 mg/ml 200mg/ml	Uzlejams šķīdums	Liellopi	Lokālai lietošanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā

***Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi (sk. I pielikumu)**

1. Ievads

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS ir veterinārās zāles, kas pēc decentralizētās procedūras (DCP) (UK/V/0369/001) ar Apvienoto Karalisti (AK) kā atsaucē dalībvalsti ir reģistrētas Francijā kopš 2011. gada 25. maija. Šīs zāles ir efektīvas liellopiem jauktu trematožu (sūcējtārpu) un nematožu vai posmkāju infestāciju, ko izraisījuši apaļtārpi, plaušu tārpi, acu tārpi, spindeles, ērces un utis, ārstēšanai.

Closamectin Pour-On Solution jālieto lokāli, deva ir 500 mg ivermektīna uz 1 kg ķermeņa svara un 20 mg klostantela uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml uz 10 kg ķermeņa svara). Liellopiem šīs zāles nedrīkst lietot atkārtoti (7 nedēļu laikā).

Citas veterinārās zāles ar tādu pašu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, kas pieder tam pašam reģistrācijas apliecības īpašniekam (MAH), Norbrook Laboratories Ltd, arī ir reģistrētas ar divām citām DCP un trīs nacionālajām procedūrām, kas ir šādas:

- UK/V/0325/001 — *Closamectin Pour-On* (Apvienotā Karaliste, Īrija);
- UK/V/0368/001 — *Closiver* 5 mg/ml & 200 mg/ml *Pour-On* (Apvienotā Karaliste); *Closamectin* 5 mg/ml & 200 mg/ml *Pour-On* (Austrija, Beļģija, Čehijas Republika, Dānija, Vācija, Grieķija, Itālija, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovākija, Slovēnija, Spānija un Zviedrija);
- *Closivet Pour-On Solution for Cattle* (Īrija);
- *Closivet Solución Pour-On* (Spānija); un
- *Vermax Pour-On* 5 mg/ml & 200 mg/ml *Soluzione Pour-On per bovini* (Itālija).

ANMV (Association Nationale des Métiers de la Vente — Starptautiskā pārdevēju asociācija) 2015. gada 19. jūnijā izdeva ātro brīdinājumu, informējot dalībvalstis, Eiropas Komisiju un Eiropas Zāļu aģentūru, ka pēc farmakovigilances datu izvērtējuma tās nolūks ir apturēt CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS reģistrācijas apliecību Francijā. No 2011. gada 25. maija līdz 2015. gada 31. maijam ANMV kopumā saņēma 123 ziņojumus par CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS nevēlamām blakusparādībām, kuros ziņots par 401 skartu dzīvnieku un 121 — mirušu. Nevēlamās blakusparādības galvenokārt bija saistītas ar neiroloģiskām pazīmēm (ataksiju, piespiedu guļus stāvokli, parēzi/paralīzi un aklumu) un/vai kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem (caureju, anoreksiju u. tml.), no kurām dažu gadījumā iznākums bija letāls. ANMV uzskatīja, ka ziņoto klīnisko pazīmju raksturs norāda uz klīniskajām pazīmēm, kas tiek saistītas ar klostantela toksicitāti pārdozējot. Lai gan nevēlamo blakusparādību kopējā incidence iekļaujas pieņemamajās robežvērtībās (pēdējā periodiski atjaunināmā ziņojumā par zāļu drošību (PSUR) tā bija 0,006 %), smago nevēlamo blakusparādību nepārtrauktā sastopamība un Francijas fermu secīgo zaudējumu smagums uzskatāmi par nozīmīgiem. Šā iemesla dēļ 2015. gada 6. jūlijā Francijā reģistrācijas apliecība tika apturēta. Vēl zāles atsauc no veterinārajām klīnikām un vairumtirdzniecības līmenī.

Iepriekšminētajām zālēm ir vienāds kvalitatīvais un kvantitatīvais saturs, un līdz ar to pieņem, ka iepriekš aprakstītie dzīvnieku veselības traucējumi ir piemērojami arī šīm zālēm.

2. Pieejamo datu apspriešana

Lai izvērtētu iespējamo saistību starp novērotajām nevēlamajām blakusparādībām un *Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, CVMP izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka, *Norbrook Laboratories Ltd.*, iesniegtos datus. Tostarp bija zinātniskās literatūras pārskats par ivermektīna un klozantela farmakoloģiju un toksikoloģiju, kumulatīvā farmakovigilances pieredze pēc zāļu lietošanas Eiropas kopienā (EK) kopš 2009. gada, salīdzinājums ar zālēm, kuru pamatā ir ivermektīns, un ar reģistrācijas apliecības īpašnieka īpašumā esošajiem ivermektīna/klozantela injicējamajiem preparātiem, reģistrācijas apliecības īpašnieka veiktos pētījumus, lai noteiktu ziņotajās nevēlamajās blakusparādībās iesaistītos iespējamus faktorus, kā arī darbības un pasākumus riska mazināšanai.

Papildus reģistrācijas apliecības īpašnieka nodrošinātajiem farmakovigilances datiem, lai izpētītu nevēlamās blakusparādības, vēl kur pieejami tika nodrošināti diagnostisko testu (t. i., asins analīzes un sekcijas u. tml.) rezultāti. CVMP uzskatīja, ka, lai gan ziņoto nevēlamo blakusparādību notikumu klīniskās pazīmes bija līdzīgas tām, ko novēroja klozantela pārdozēšanas toksicitātes gadījumos, to nevar noteikti apstiprināt, jo ne visos letālos gadījumos veica sekciju. Atzīmēja, ka kopumā ziņots, ka zāles tikušas ievadītas ieteicamajā devā. Tika izvirzīta līdz galam neapstiprināta hipotēze, ka dažiem no novērotajiem dzīvniekiem, kad lietoja pareizu devu, laizišana varēja veicināt pārmērīgu iedarbību, kas izraisīja klozantela toksicitāti.

CVMP vēl pārskatīja uzņemamās kombinācijas zāļu reģistrācijas apliecības iegūšanai iesniegtos datus, galvenokārt vēršot uzmanību uz mērķa dzīvnieku drošuma pētījumiem un toksicitātes notikumiem pētījumos un publicētajā literatūrā. Pirmsreģistrācijas pētījumi lika domāt, ka pat atkārtotas ievadīšanas gadījumā gan ivermektīna/klozantela kombināciju, gan klozantela preparātus liellopi labi panesa pat devās, kas bija līdz trīs reizēm lielākas par ieteicamo devu. Turklāt, novērojot laizišanas/kopšanas sekas, tika norādīts, ka iekšķīgi ievadītajai maksimālajai devai nebija nekādu nevēlamu blakusparādību. Ziņotajā literatūras pārskatā bija norādīts, ka starp dzīvniekiem novērojama mainība attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju uz vienādu pārdozēšanas līmeni. Tas var norādīt, ka šajā jomā pastāv riska faktori, kas vai nu izraisa dažiem dzīvniekiem klozantela pārdozēšanu, vai šo dzīvnieku pastiprinātu iekšēju jutīgumu pret klozantela toksisko iedarbību.

Tika veikta drošuma profila salīdzinoša pārskatīšana liellopiem attiecībā uz citām reģistrācijas apliecības īpašnieka rīcībā esošām zālēm, kas satur ivermektīnu un/vai klozantelu (tostarp injicējamo kombinēto preparātu) CVMP uzskatīja, ka injicējamo un uzņemamo kombinēto sastāvu klīniskie profili ir salīdzināmi, izņemot akluma/redzes traucējumu pazīmes (ziņots tikai uzņemamajām zālēm) un reakcijas ievadīšanas vietā un elpceļu pazīmes (ziņots tikai injicējamajām zālēm). Vēl tika atzīmēts, ka injicējamajām zālēm, salīdzinot tās ar uzņemamajām zālēm, kopējā nevēlamo blakusparādību incidence bija nedaudz augstāka. Vidēji katrā pārskatā bija ziņots par lielāku iesaistīto dzīvnieku daudzumu, lai gan ziņotā letālo gadījumu skaita incidence bija mazāka. Lai gan farmakovigilances ziņojumos kā pamatcēloni norādīja iespējamu klozantela toksicitāti, tika atzīmēts, ka ziņojumi par neiroloģiskiem notikumiem (tostarp, akluma gadījumu) un caureju bija sastopami tikai atsevišķi lietota ivermektīna sastāviem. Tādēļ bija grūti noteikt, vai par toksicitāti liecinošās novērotās klīniskās pazīmes varētu rasties kombinēto zāļu *Closamectin Pour-On* atsevišķu sastāvdaļu — ivermektīna un/vai klozantela dēļ.

CVMP vēl ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos papildu datus par iespējamajiem riska faktoriem, kas saistīti ar nevēlamajām blakusparādībām dzīvniekiem, un iespējamajiem izskaidrojumiem, kādēļ Francijā salīdzinājumā ar citām EK dalībvalstīm ir lielāka nevēlamo blakusparādību incidence. Pārskatītie dati nenorādīja, ka vecums, dzimums, suga vai ģeogrāfiskā izplatība novērotajām nevēlamajām blakusparādībām būtu iespējama riska faktors. Tomēr tika ierosināts, ka laizišana/kopšana, ko, iespējams, var saistīt ar liellopu audzēšanas sistēmām Francijā,

varētu daļēji izskaidrot ar tur ziņoto salīdzinoši lielāko blakusparādību skaitu. Tomēr līdz šim nav datu, kas atbalstītu šo hipotēzi.

Dzīvniekiem, kuri saslima 2015. gadā, uzsāka papildu izmeklējumus, tostarp A un E vitamīnu un selēna līmeņa asinīs novērošanu gan saslimušu, gan veselu dzīvnieku asins paraugos. Šie deficīti un slikts barojums kopumā ir uzskatāmi par iespējamajiem faktoriem, kas tiek saistīti ar pēc ārstēšanas novērotajām nevēlamajām blakusparādībām, un ir iespējama izskaidrojums, kādēļ Francijā ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums ir lielāks. Tomēr nepieciešami turpmāki pētījumi, lai apstiprinātu vai noliegtu barojuma stāvokli un konkrētus mikroelementu deficītus kā dzīvniekiem novēroto nevēlamo blakusparādību riska faktorus pēc *Closamectin Pour-on Solution* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas. Šajā atkārtotajā izmeklēšanā vēl jāturpina pētīt citus iespējamus riska faktorus, kam varētu būt nozīme novēroto nevēlamo blakusparādību izcelsmē, tostarp, piemēram, ar lopkopību saistītus aspektus.

Komiteja izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos nevēlamo blakusparādību pēc zāļu lietošanas riska mazināšanas pasākumus, tostarp, turpmāk aprakstītās zāļu apraksta izmaiņas. Zāļu apraksta labojumus atbalstīja, jo tie uzlabo informāciju par nevēlamajām blakusparādībām, pastiprina to ganāmpulku novērošanu, kuros bijušas nevēlamās blakusparādības, jaunākās farmakovigilances pieredzes gaismā, kā arī ierosina piesardzības pasākumus dzīvnieku ar sliktu barojumu ārstēšanai.

Zāļu apraksta 4.5. sadaļa. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā: Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Dzīvnieki ar sliktu barojumu jāārstē uzmanīgi, jo tas var palielināt jutību pret nevēlamajām blakusparādībām.

Zāļu apraksta 4.6. sadaļa. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Ļoti retos gadījumos (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10 000, iekļaujot izolētos ziņojumus) pēc zāļu ievadīšanas iespējamās neiroloģiskas pazīmes, piemēram, aklums, ataksija un piespiedu gulus stāvoklis. Vēl šie gadījumi var būt saistīti ar kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumu pazīmēm, piemēram, anoreksiju, caureju; galējos gadījumos šīs pazīmes var turpināties un izraisīt dzīvnieka nāvi.

Lai gan nevēlamo blakusparādību kopējā incidence ir ļoti reta, jāatzīmē, ka, novērojot nevēlamo blakusparādību ganāmpulkā, var saslimt vairāki dzīvnieki. Tādēļ, ja vienam dzīvniekam novērotas neiroloģiskās pazīmes, ieteicams novērošanu pastiprināt ganāmpulka līmenī, iekļaujot visus ārstētos dzīvniekus.

CVMP vēl izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto riska pārvaldības plānu, kurā detalizēti aprakstīta ikgadējā PSUR ziņošana par *Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, detalizētāk aprakstīta farmakovigilances ziņojumu izpēte (tostarp datu savākšana par tā paša ganāmpulka ārstētajiem un neskartajiem dzīvniekiem) un piedāvājums "izglītēt, apmācīt un sniegt padomu" gala lietotājiem, lai nodrošinātu, ka zāļu riskus un lietošanas piesardzības pasākumus saprot pilnībā. Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātā riska pārvaldības plāna pasākumi tika atbalstīti ar turpmāk aprakstīto papildu precizējumu.

Tika atbalstīts piedāvājums ikgadēji iesniegt PSUR, kas attiecas uz visām zālēm, kuras saistītas ar *Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zālēm. Tika uzsvērts, ka kopējiem datiem jāveic analīze un incidences aprēķini, vienlaikus nodrošinot atsevišķiem nevēlamo blakusparādību ziņojumiem minēto zāļu precīzu identifikāciju. Katrai dalībvalstij atsevišķi jāziņo par konkrēto zāļu pārdošanas apjomu. Katrā PSUR jāiekļauj detalizēti nevēlamo blakusparādību notikumu izpētes rezultāti un to analīze.

Tika ieteikts savākt papildu datus par nākotnē novērojamām nevēlamām blakusparādībām, lai noteiktu zāļu iespējamo nozīmi, tostarp iespējamo klozantela toksicitāti, kā arī izpētīt iespējamos riska faktorus, kas saistīti ar nevēlamajām blakusparādībām, par kurām ziņots pēc ārstēšanas. Nepieciešama letālo gadījumu analīze, lai noteiktu iespējamo klozantela toksicitātes nozīmi, kā arī, lai diagnosticētu visus citus slimības procesus. Turklāt, tā kā vēl jānosaka saistība starp klozantelu plazmā un toksicitāti, tika ieteikts nodrošināt asins plazmas paraugu rezultātus kopā ar informāciju par ārstēšanas laiku, klīnisko pazīmju sākumu un paraugu ņemšanu. Slimajiem dzīvniekiem jāveic papildu diagnostikas analīzes, tostarp, asins analīzes (ieskaitot bioķīmiju un mikroelementu analīzi) un fēču analīzes, nodrošinot, ka darbs ar visiem paraugiem tiek veikts korekti, lai analīzes būtu objektīvas. Vēl tika ieteikts nodrošināt tā paša ganāmpulka veselo ārstēto dzīvnieku reprezentatīva parauga datu savākšanu. Vēl jāsavāc informācija par skarto ganāmpulku un lopkopības sistēmu kopumā, tostarp ganāmpulka veselības stāvokli. Ar katru PSUR iesniegšanu regulāros intervālos jāziņo par šo analīžu detalizētiem rezultātiem, kā arī nekavējoties jāziņo nozīmīgu rezultātu vai pieprasījuma gadījumā.

Vēl tika ierosināts gala lietotājiem nodrošināt "izglītību, apmācību un pamatnostādnes", lai uzlabotu izpratni par zāļu riskiem un piesardzību lietošanā. Saskaņā ar prasībām visi ar farmakovigilanci saistītie saziņas rīki pirms izplatīšanas informācijas nolūkos ir jāiesniedz attiecīgajām dalībvalstu kompetentajām iestādēm.

Tika ierosināts, ka par ierosinātajiem riska pārvaldības pasākumiem jāinformē šo zāļu farmakovigilances darbībā iesaistītās trešās personas (t. i., izplatītāji). Tas jāveic pirms šo pasākumu ieviešanas, un tas attiecas arī uz nepieciešamo pasākumu izmaiņām nākotnē. Riska pārvaldības plāna atjauninājumi, kuros detalizēti aprakstīti riska mazināšanas un novērošanas pasākumi, jāierosina, kolīdz rodas jebkādas problēmas, pretējā gadījumā riska pārvaldības plāns jāpārskata vismaz reizi gadā, apvienojot to ar PSUR iesniegšanu.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Closamectin Pour-On Solution un sinonīmisko nosaukumu zāles ir reģistrētas vairākās ES dalībvalstīs. Šīs zāles ir efektīvas liellopiem jauktu trematožu (sūcējtārpu) un nematožu vai posmkāju infestāciju, ko izraisījuši apaļtārpi, plaušu tārpi, acu tārpi, spindeles, ērces un utis, ārstēšanai.

Kā netiešs ieguvums atzīmējams, ka, salīdzinājumā ar injicējamām zālēm, priekšroka bieži tiek dota uzlejāmām zālēm, jo ievadīšana ir vieglāka. Klozantels ir triklabendazolam alternatīvs flukicīds, pret kuru rodas rezistence. Citām ārstēšanas iespējām ir ierobežota aktivitāte pret nenobriedušiem sūcējtārpiem.

Galvenie ar zālēm saistītie riski attiecas uz nevēlamo blakusparādību iespējamību, tostarp neiroloģiskām pazīmēm (ataksiju, piespiedu gulus stāvokli, parēzi/paralīzi un aklumu) un/vai kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem (caureju, anoreksiju u. tml.), kas dažiem no ārstētajiem dzīvniekiem ir bijušas ar letālu iznākumu. Nevēlamo blakusparādību īpašības norādīja uz klīniskajām pazīmēm, kas saistāmas ar klozantela pārdozēšanas toksicitāti, lai gan tika atzīmēts, ka kopumā ziņots, ka slimos dzīvniekus ārstēja atbilstoši ieteicamajai devai.

No 2000. gada līdz 2015. gada 30. jūnijam ES kopumā tika saņemts 371 ziņojums par nevēlamajām blakusparādībām, no kurām 65 % pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtās informācijas bija saistīti ar dzīvnieku toksicitāti galvenokārt Francijā (120 ziņojumi) un Apvienotajā Karalistē (91 ziņojums). Nevēlamo blakusparādību kopējā incidence ES saistībā ar tirdzniecības apjomiem tika klasificēta kā "ļoti reta" (0,003 %) un ir pieņemamajās robežvērtībās. Zviedrijā (0,011 %) un Francijā (0,007 %) ziņots par lielākām incidences vērtībām. Atzīmēts, ka šajos notikumos skartajos ganāmpulkos bieži saslīma vairāk nekā viens dzīvnieks. Vidējais saslīmušo dzīvnieku skaits uz vienu ziņojumu par nevēlamo blakusparādību ES bija 3,9. Tomēr nav skaidrs, kāpēc Francijā, salīdzinot ar

citām dalībvalstīm, biežāk ziņots par nevēlamajām blakusparādībām, un reģistrācijas apliecības īpašnieks uzsāka detalizētu šā jautājuma izpēti.

Ierosināti nevēlamo blakusparādību riska mazināšanas pasākumi pēc zāļu lietošanas. To starpā ir zāļu informācijas labojumi (kas detalizēti aprakstīti šā atzinuma III pielikumā), lai uzlabotu informāciju par nevēlamajām blakusparādībām, pastiprinātu to ganāmpulku novērošanu, kuros bijušas nevēlamās blakusparādības, kā arī ierosinātu piesardzības pasākumus, ārstējot dzīvniekus ar sliktu barojumu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks papildus ierosināja ieviest riska pārvaldības plānu, kas sastāv no ikgadējo, kombinēto *PSUR* ziņojumu iesniegšanu par zālēm, kas attiecas uz *Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zālēm (kas detalizēti aprakstītas šā atzinuma I pielikumā). Tāpat jāveic urpmāk iesniegto farmakovigilances ziņojumu detalizēta izpēte, iekļaujot datu apkopošanu par tajā pašā ganāmpulkā ārstētajiem un veselajiem dzīvniekiem (tostarp fermas vēsturi un ganāmpulka veselības stāvokli, dzīvnieku veselības un barojuma stāvokļa izvērtējumu, iekļaujot bioķīmijas un mikroelementu analīzi). Jānodrošina klostāntela iespējamās toksicitātes izpēte (ņemot asins plazmas paraugus un veicot sekcijas), kā arī gala lietotāju "izglītība, apmācība un pamatnostādnes", lai nodrošinātu pilnīgu izpratni par zāļu riskiem un piesardzības pasākumiem. Šie piesardzības pasākumi tika uzskatīti par atbilstošiem, lai mazinātu pēc ārstēšanas novērotos riskus.

Lai gan vēl nav noteikts nevēlamo blakusparādību pamata mehānisms, *Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecība uzskatāma par labvēlīgu, ņemot vērā zāļu informācijas labojumus un papildu riska mazināšanas un novērošanas pasākumu ieviešanu, lai nodrošinātu ikgadējo, "kombinētu" *PSUR*, turpmāk ziņoto nevēlamo blakusparādību detalizētu izmeklēšanu un gala lietotājiem nodrošinātu "izglītību, apmācību un pamatnostādnes", lai uzlabotu izpratni par riskiem saistībā ar zālēm un lietošanas piesardzības pasākumiem.

Pamatojums *CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS* reģistrācijas apliecības apturēšanas atcelšanai Francijā un zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumiem

Tā kā:

- pamatojoties uz izskatītajiem farmakovigilances un papildu datiem, *CVMP* uzskatīja, ka kopējā ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva veterinārajām zālēm (sk. I pielikumu), kurām veikti grozījumi zāļu aprakstā;

CVMP ieteica atcelt *CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS* reģistrācijas apliecības apturēšanu Francijā, kā arī veikt izmaiņas *Closamectin Pour-On Solution* un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecībās, kā aprakstīts I pielikumā, lai saskaņā ar III pielikumā aprakstītajām ieteiktajām izmaiņām zāļu aprakstā un reģistrācijas apliecības noteikumiem, kas izklāstīti IV pielikumā, grozītu zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju.

III pielikums

Grozījumi atbilstošajos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos

Zāļu apraksts

Pievienot visām zālēm (ja nav jau pievienots):

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

.....

Ārstējot nepietiekošu uzturu saņēmušus dzīvniekus, jārikojas uzmanīgi, jo šāds stāvoklis var palielināt nevēlamu blakusparādību rašanās risku.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Ļoti retos gadījumos (mazāk nekā 1 dzīvniekam 10,000 dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus) pēc zāļu ievadīšanas var rasties neiroloģiskas pazīmes, piemēram, aklums, ataksija un guļus stāvoklis. Šie gadījumi var būt saistīti arī ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, piemēram, anoreksiju, caureju un ekstrēmos gadījumos tie var saglabāties un izraisīt dzīvnieka nāvi.

Lai gan kopumā nevēlamās blakusparādības novērotas ļoti reti, ir ziņots, ka to esamība ganāmpulkā var ietekmēt vairākus dzīvniekus. Tāpēc, novērojot neiroloģiskas pazīmes vienam dzīvniekam, ir ieteicams pastiprināt visu ārstēto dzīvnieku uzraudzību ganāmpulka līmenī.

Lietošanas instrukcija:

Pievienot visām zālēm (ja nav jau pievienots):

6 Iespējamās blakusparādības

Ļoti retos gadījumos (mazāk nekā 1 dzīvniekam 10,000 dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus) pēc zāļu ievadīšanas var rasties neiroloģiskas pazīmes, piemēram, aklums, ataksija un guļus stāvoklis. Šie gadījumi var būt saistīti arī ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, piemēram, anoreksiju, caureju un ekstrēmos gadījumos tie var saglabāties un izraisīt dzīvnieka nāvi.

Lai gan kopumā nevēlamās blakusparādības novērotas ļoti reti, ir ziņots, ka to esamība ganāmpulkā var ietekmēt vairākus dzīvniekus. Tāpēc, novērojot neiroloģiskas pazīmes vienam dzīvniekam, ir ieteicams pastiprināt visu ārstēto dzīvnieku uzraudzību ganāmpulka līmenī.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

.....

Ārstējot nepietiekošu uzturu saņēmušus dzīvniekus, jārikojas uzmanīgi, jo šāds stāvoklis var palielināt nevēlamu blakusparādību rašanās risku.

IV pielikums

Reģistrācijas apliecības nosacījumi

Dalībvalsts(-u) vai atsauces dalībvalsts valsts kompetentajām iestādēm, kā piemērojams, jānodrošina reģistrācijas apliecības īpašnieka atbilstība šādiem nosacījumiem:

- riska pārvaldības plāna īstenošana, ņemot vērā tam sekojošus riska mazināšanas un novērošanas pasākumus:
 - ikgadēju *PSUR* iesniegšana attiecībā uz visām veterinārām zālēm (sk. I pielikumu);
 - intensīva datu apkopošana saistībā ar farmakovigilances pārskatiem; un
 - izglītība, apmācība un pamatnostādnes gala lietotājiem.

Jāiesniedz atsevišķs riska pārvaldības plāns par visām šajā procedūrā ietvertajām zālēm. Riska pārvaldības plāns jāiesniedz valsts kompetentajām iestādēm trīs mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas, un tas ir spēkā līdz laikam, kad attiecīgās valsts kompetentās iestādes uzskata, ka zāļu riska profils ir pietiekami raksturots un visi attiecīgie riska mazināšanas un novērošanas pasākumi ir īstenoti.