

Príloha I

**Zoznam názvov, liekové formy, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia povolenia na uvedenie
na trh v členských štátoch**

Členský štát (EÚ/EHP)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Rakúsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung für Rinder	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Belgicko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml pour-on oplossing voor rundvee	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Česká republika	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml roztok pro nalévání na hřbet - pour-on	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Dánsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin Pour-On	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Francúzsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie

Členský štát (EÚ/EHP)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Nemecko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On Lösung zum Übergießen für Rinder	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Grécko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml διάλυμα επίχυσης για Βοοειδή	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Írsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Írsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closivet Pour-On Solution for Cattle	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Taliansko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie

Členský štát (EÚ/EHP)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Taliansko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Vermax Pour-On 5mg/ml + 200mg/ml Soluzione Pour-On per bovini	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Poľsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin Pour-On 5 mg/ml + 200 mg/ml, roztwór do polewania dla bydła	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Portugalsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin FF 5 mg/ml + 200mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Rumunsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Soluție Pour-On pentru bovine	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Španielsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	CLOSAMECTIN 5 mg/ml + 200 mg/ml SOLUCION POUR-ON PARA BOVINO	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie

Členský štát (EÚ/EHP)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Španielsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closivet Solución Pour- On	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Švédsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin vet 5 mg/ml+200 mg/ml Pour-on lösning till nõt	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Slovinsko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml Pour- On kožni poliv, raztopina za govedo	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Slovensko	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200mg/ml pour- on roztok pre hovädzí dobytok	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Spojené kráľovstvo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closamectin 5mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie

Členský štát (EÚ/EHP)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Spojené kráľovstvo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Closiver 5mg/ml + 200mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie
Spojené kráľovstvo	Norbrook Laboratories Ltd Station Works, Newry, BT35 6JP Severné Írsko	Norofas Pour-On Solution for Cattle	Klozantel a ivermektín	5 mg/ml 200mg/ml	Roztok na nalievanie na chrbát – pour on	Dobytok	Topické použitie

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne
charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii
pre používateľa**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy (*pozri prílohu I*)

1. Úvod

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS je veterinárny liek, ktorý je vo Francúzsku povolený od 25. mája 2011 na základe decentralizovaného postupu (DCP) (UK/V/0369/001), pričom referenčným členským štátom bolo Spojené kráľovstvo. Liek je účinný na použitie u hovädzieho dobytku na liečbu zmiešaných infestácií trematódami (motolicami) a hlístami (nematódami) alebo článkonožcami zapríčinených obľými červami, pľúcnyimi červami, očnými červami, strečkami, roztočmi a všami.

Closamectin Pour-On Solution sa má podávať lokálne v dávke 500 mg ivermektínu na kg telesnej hmotnosti a 20 mg klotantelu na kg telesnej hmotnosti (1 ml na 10 kg telesnej hmotnosti). Liek sa nemá u hovädzieho dobytku opätovne aplikovať (do 7 týždňov).

Ďalšie veterinárne lieky s rovnakým kvalitatívnym a kvantitatívnym zložením, ktoré patria pod rovnakého držiteľa povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Norbrook Laboratories Ltd, sú tiež povolené na základe dvoch iných DCP a troch nasledujúcich vnútroštátnych postupov:

- UK/V/0325/001 – Closamectin Pour-On (Spojené kráľovstvo, Írsko);
- UK/V/0368/001 – Closiver 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Spojené kráľovstvo); Closamectin 5 mg/ml & 200 mg/ml Pour-On (Rakúsko, Belgicko, Česká republika, Dánsko, Nemecko, Grécko, Taliansko, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španielsko a Švédsko);
- Closivet Pour-On Solution for Cattle (Írsko);
- Closivet Solución Pour-On (Španielsko); a
- Vermax Pour-On 5 mg/ml & 200 mg/ml Soluzione Pour-On per bovini (Taliansko).

Na základe vyhodnotenia farmakovigilančných údajov agentúra ANMV 19. júna 2015 vydala rýchle varovanie, ktorým informovala členské štáty, Európsku komisiu a Európsku agentúru pre lieky o zámere pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre liek CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS vo Francúzsku. V súvislosti s liekom CLOSAMECTIN POUR-ON POUR BOVINS agentúra ANMV prijala od 25. mája 2011 do 31. mája 2015 celkovo 123 hlásení o nežiaducich udalostiach, v rámci ktorých bolo postihnutých 401 zvierat a 121 zvierat uhynulo. Tieto nežiaduce udalosti boli spojené hlavne s neurologickými príznakmi (ataxiou, polihovaním, parézou/paralýzou a slepotou) a/alebo gastrointestinálnymi poruchami (hnačkou, anorexiou atď.), pričom niektoré nežiaduce udalosti mali fatálne následky. Agentúra ANMV usúdila, že povaha hlásených klinických príznakov poukazuje na klinické príznaky súvisiace s toxicitou klotantelu pri predávkovaní. Aj keď sa celkový výskyt nežiaducich udalostí považoval za prijateľný (0,006 % podľa poslednej každoročnej periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR)), pokračujúci výskyt závažných nežiaducich udalostí a závažnosť následných strát na farmách vo Francúzsku sa považovali za významné, čo vo Francúzsku 6. júla 2015 viedlo k pozastaveniu povolenia na uvedenie na trh. Liek bol stiahnutý aj z veterinárnych kliník a veľkoobchodného predaja.

Uvedené lieky majú rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie, a preto sa usúdilo, že opísané problémy týkajúce sa zdravia zvierat sa vzťahujú aj na tieto lieky.

2. Diskusia o dostupných údajoch

V záujme preskúmania potenciálneho vzťahu medzi pozorovanými nežiaducimi udalosťami a liekom Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy výbor CVMP posudzoval údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Norbrook Laboratories Ltd. Zahŕňali preskúmanie odbornej literatúry o farmakológii a toxikológii ivermektínu a klozantelu, kumulatívne skúsenosti v rámci dohľadu nad liekmi po používaní liekov v Európskej únii (EÚ) od roku 2009, porovnanie s liekmi na báze ivermektínu a s injikovateľnými formami ivermektínu/klozantelu, ktoré uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výskum držiteľa povolenia na uvedenie na trh na identifikovanie možných faktorov, ktoré sa podieľajú na hlásených nežiaducich udalostiach, a návrhy na opatrenia a činnosti na zmiernenie rizík.

Okrem farmakovigilančných údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, boli tiež predložené výsledky diagnostických testov (napr. krvné testy a vyšetrenia post mortem atď.), ak boli k dispozícii, na preskúmanie nežiaducich udalostí. Výbor CVMP usúdil, že klinické príznaky v hlásených nežiaducich udalostiach sú podobné ako príznaky pozorované v prípade toxicity pri predávkovaní klozantelom, aj keď to nemohlo byť definitívne potvrdené, keďže sa nevykonali vyšetrenia post mortem v prípade všetkých fatálnych udalostí. Konštatovalo sa, že podľa hlásení sa liek zvyčajne podával v odporúčanej dávke. Vznikla hypotéza, že správanie spojené s lízaním môže u niektorých pozorovaných zvierat pri použití správnej dávky prispieť k nadmernej expozícii vedúcej k toxicite klozantelu, hoci to nebolo definitívne potvrdené.

Výbor CVMP tiež preskúmal údaje predložené na získanie povolenia na uvedenie na trh pre kombinované lieky na nalievanie, pričom sa zameral najmä na štúdie bezpečnosti v prípade cieľových zvierat a udalosti toxicity zo štúdií a uverejnenej literatúry. Štúdie uskutočnené pred uvedením na trh zvyčajne naznačovali, že kombinované formy obsahujúce ivermektín/klozantel a klozantel boli u hovädzieho dobytku dobre tolerované v dávkach, ktoré boli až trojnásobne vyššie ako odporúčané dávkovanie, dokonca aj v prípade opakovaného podávania. Pozorovania následkov správania spojeného s lízaním/čistením okrem toho naznačujú, že maximálna dávka podávaná perorálne zrejme nespôsobila žiadny nežiaduci účinok. Na základe uvedeného prehľadu literatúry sa zdalo, že medzi zvieratami existuje variabilita, pokiaľ ide o ich klinickú reakciu na rovnakú úroveň predávkovania. Môže to naznačovať, že v teréne sú rizikové faktory, ktoré vedú buď k nadmernej expozícii niektorých zvierat klozantelu, alebo k zvýšenej vrodenej citlivosti týchto zvierat na toxické účinky klozantelu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil u hovädzieho dobytku komparatívne preskúmanie bezpečnostného profilu iných liekov obsahujúcich ivermektín a/alebo klozantel (vrátane injikovateľného kombinovaného lieku). Výbor CVMP považoval klinický profil injikovateľných foriem a kombinovaných foriem na nalievanie za porovnateľný okrem príznakov slepoty/poruchy zraku (ktoré boli hlásené len v prípade liekov na nalievanie) a na mieste aplikácie a respiračných príznakov (ktoré boli hlásené len v prípade injikovateľného lieku). Tiež sa poznamenalo, že celkový výskyt nežiaducich reakcií bol trochu vyšší v prípade injikovateľného kombinovaného lieku v porovnaní s liekmi na nalievanie, s priemerne vyšším počtom zvierat v každom hlásení, hoci hlásený výskyt mortality bol nižší. Aj keď hlásenia v rámci dohľadu nad liekmi naznačujú potenciálnu toxicitu klozantelu ako základnú príčinu, poznamenalo sa, že hlásenia neurologických udalostí (vrátane prípadu slepoty) a hnačky sa vyskytli v prípade foriem obsahujúcich len ivermektín. Preto sa považovalo za ťažké určiť, či pozorované klinické príznaky naznačujúce toxicitu môžu byť zapríčinené ivermektínovou a/alebo klozantelovou zložkou kombinovaného lieku Closamectin Pour-On.

Výbor CVMP posudzoval ďalšie údaje týkajúce sa hlásení nežiaducich udalostí, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, na preskúmanie potenciálnych rizikových faktorov súvisiacich s nežiaducimi udalosťami u zvierat a možné vysvetlenia vyššieho výskytu nežiaducich udalostí s fatálnymi následkami, ktoré boli hlásené vo Francúzsku, v porovnaní s inými členskými štátmi v EÚ.

Skúmané údaje neuvádzali vek, pohlavie, plemeno ani geografickú distribúciu ako potenciálne rizikové faktory pre pozorované nežiaduce udalosti. Z týchto údajov však vyplýva, že lízanie/čistenie, ktoré možno súvisí so systémami chovu hovädzieho dobytku prevažne uplatňovanými vo Francúzsku, by mohlo čiastočne vysvetľovať porovnateľne vyšší počet hlásených udalostí. Na podporu tejto hypotézy však dosiaľ nie sú k dispozícii žiadne dôkazy.

Ďalší výskum bol iniciovaný u zvierat postihnutých v roku 2015, ktorý zahŕňal sledovanie hladiny vitamínu A, E a selénu v krvi vo vzorkách od postihnutých aj nepostihnutých zvierat. Tieto deficiencie a slabý nutričný stav sa zvyčajne považovali za potenciálne faktory súvisiace s nežiaducimi udalosťami pozorovanými po liečbe a považovali sa za možné vysvetlenie vyššej frekvencie hlásených nežiaducich udalostí vo Francúzsku. Na potvrdenie alebo vyvrátenie nutričného stavu a deficiencie konkrétnych mikroživín ako rizikových faktorov pre nežiaduce účinky pozorované u zvierat po použití lieku Closamectin Pour-on Solution a súvisiace názvy sa však považoval za potrebný ďalší výskum. Toto sledovanie by malo pokračovať, aby sa preskúmali aj ďalšie potenciálne rizikové faktory, ktoré tiež môžu zohrávať úlohu pri pozorovaných nežiaducich udalostiach vrátane, napríklad, aspektov týkajúcich sa chovu zvierat.

Výbor posudzoval opatrenia navrhnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh na zmiernenie rizika nežiaducich udalostí po použití lieku, ktoré zahŕňali zmeny v informáciách o lieku, ako je podrobne opísané ďalej. Zmeny v informáciách o lieku boli podporené, keďže sa predpokladá, že zlepšia informácie o nežiaducich udalostiach, posilnia dohľad v stádach, v ktorých sa vyskytujú nežiaduce udalosti vzhľadom na doterajšie skúsenosti v rámci dohľadu nad liekmi, a budú obsahovať bezpečnostné opatrenia na liečbu zvierat so slabým nutričným stavom.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie:
Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Pri liečbe zvierat s potenciálne slabým nutričným stavom je potrebná obozretnosť, keďže to môže zvýšiť náchylnosť na výskyt nežiaducich udalostí.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Vo veľmi zriedkavých prípadoch (menej ako 1 zviera z 10 000 zvierat vrátane izolovaných prípadov) sa môžu po podaní lieku vyskytnúť neurologické príznaky, ako je slepota, ataxia a polihovanie. Tieto prípady môžu tiež súvisieť s gastrointestinálnymi príznakmi, ako je anorexia, hnačka a v extrémnych prípadoch príznaky môžu pretrvávať a môžu viesť k uhynutiu zvieraťa.

Aj keď je celkový výskyt nežiaducich udalostí veľmi zriedkavý, poznamenalo sa, že keď sa v stáde vyskytne nežiaduca udalosť, môže byť postihnutých niekoľko zvierat. Teda ak by sa neurologické príznaky pozorovali u jedného zvieraťa, odporúča sa posilniť dohľad na úrovni stáda u všetkých liečených zvierat.

Výbor CVMP posudzoval tiež plán riadenia rizík, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, podrobne opisujúci každoročnú správu PSUR pre liek Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy, ďalšie podrobné preskúmanie hlásení v rámci dohľadu nad liekmi (vrátane zberu údajov o liečených nepostihnutých zvieratách v rovnakom stáde) a návrh na vzdelávanie, školenie a usmerňovanie koncových používateľov na zabezpečenie, že riziká liekov a bezpečnostné opatrenia na používanie sú úplne pochopené. Opatrenia, ktoré sú podrobne opísané v pláne riadenia rizík, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, boli podporené a ďalej upresnené, ako je uvedené ďalej.

Podporil sa návrh na každoročné predkladanie správ PSUR, ktoré sa týkajú všetkých liekov súvisiacich s liekom Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy. Zdôraznilo sa, že sa má vykonať analýza a

výpočty výskytu pre celkové údaje, ale treba tiež zabezpečiť presnú identifikáciu príslušného lieku pre individuálne hlásenia nežiaducich udalostí. Objemy predaja majú byť uvedené samostatne pre konkrétne lieky a každý členský štát. V každej správe PSUR majú byť uvedené podrobné výsledky výskumu nežiaducich udalostí a ich analýza.

Odporučilo sa ďalšie zhromažďovanie údajov o nežiaducich udalostiach, ktoré sa vyskytnú v budúcnosti, na stanovenie potenciálnej úlohy týchto liekov vrátane potenciálnej toxicity klozantelu, a tiež preskúmanie potenciálnych rizikových faktorov súvisiacich s nežiaducimi udalosťami hlásenými po liečbe. Analýza fatálnych prípadov post mortem sa považovala za nevyhnutnú na určenie potenciálnej úlohy toxicity klozantelu, ako aj na diagnostiku všetkých ďalších procesov spojených s ochorením. Keďže súvislosť medzi plazmatickou hladinou klozantelu a toxicitou ešte nebola stanovená, tiež sa odporučilo predložiť výsledky odberu vzoriek krvnej plazmy spolu s informáciami o čase liečby, nástupe klinických príznakov a odbere vzoriek. U postihnutých zvierat sa majú vykonať ďalšie diagnostické analýzy vrátane vzoriek krvi (zahŕňajúce biochemické analýzy a analýzy mikroživín) a analýzy fekálií, aby sa zabezpečilo náležité spracovanie všetkých vzoriek s cieľom predísť akémukoľvek skresleniu analýz. Tiež sa odporučilo zabezpečiť zhromaždenie údajov o reprezentatívnej vzorke nepostihnutých liečených zvierat v rovnakom stáde. Okrem toho treba zhromaždiť informácie o postihnutom stáde a systéme chovu vrátane zdravotného stavu stáda. Podrobné výsledky týchto analýz majú byť hlásené v pravidelných intervaloch pri každom predložení správy PSUR a okamžite v prípade akéhokoľvek dôležitého zistenia alebo na požiadanie.

Bolo tiež navrhnuté poskytnúť koncovým používateľom vzdelávanie, školenie a usmerňovanie v záujme lepšieho pochopenia rizík liekov a bezpečnostných opatrení na používanie. V súlade s týmito požiadavkami majú byť príslušným vnútroštátnym orgánom predložené na informáciu všetky komunikačné nástroje týkajúce sa dohľadu nad liekmi pred ich distribúciou.

Bolo navrhnuté, aby tretie strany, ktoré sú zapojené do činností dohľadu nad liekmi v súvislosti s týmito liekmi (napr. distribútori), boli informované o navrhnutých opatreniach riadenia rizík. Malo by sa to uskutočniť pred ich zavedením a v prípade akýchkoľvek budúcich zmien opatrení, ktoré sa majú považovať za potrebné. Len čo sa objavia nejaké ťažkosti, majú sa navrhnuť aktualizácie plánu riadenia rizík, ktoré podrobne opisujú opatrenia na zmiernenie rizík a opatrenia dohľadu, inak sa má plán riadenia rizík revidovať aspoň raz za rok spolu s predložením správy PSUR.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Liek Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy je povolený v niekoľkých členských štátoch EÚ. Tieto lieky sú účinné na použitie u hovädzieho dobytku na liečbu zmiešaných infestácií trematódami (motolicami) a hlístami alebo článkonožcami zapríčinených oblými červami, pľúcnyimi červami, očnými červami, strečkami, roztočmi a všami.

Za nepriamy prínos sa považuje skutočnosť, že lieky na nalievanie sa často uprednostňujú pred injikovateľnými liekmi vďaka jednoduchému podávaniu. Klozantel je alternatívny liek proti motoliciam k triklabendazolu, voči ktorému sa objavuje rezistencia. Iné možnosti liečby majú obmedzený účinok proti nezrelým motoliciam.

Hlavné riziká súvisiace s liekom sa týkajú možného vzniku nežiaducich udalostí zahŕňajúcich neurologické príznaky (ataxiu, polihovanie, parézu/paralýzu a slepotu) a/alebo gastrointestinálne poruchy (hnačku, anorexiu atď.) u liečených zvierat, pričom niektoré z nich mali fatálne následky. Povaha nežiaducich udalostí poukazovala na klinické príznaky súvisiace s toxicitou klozantelu pri predávkovaní, aj keď sa poznamenalo, že postihnuté zvieratá boli zvyčajne liečené odporúčanou dávkou.

Od roku 2000 do 30. júna 2015 bolo v rámci EÚ hlásených celkovo 371 nežiaducich udalostí, pričom 65 % z nich sa podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkalo toxicity zvierat, hlavne vo Francúzsku (120 prípadov) a Spojenom kráľovstve (91 prípadov). Celkový výskyt nežiaducich udalostí v rámci EÚ vo vzťahu k objemu predaja bol klasifikovaný ako veľmi zriedkavý (0,003 %) a bol v prijateľných hraniciach. Vyššie hodnoty výskytu boli hlásené vo Švédsku (0,011 %) a Francúzsku (0,007 %). Poznamenalo sa, že tieto udalosti často zahŕňali viac ako jedno zviera v postihnutých stádach. Priemerný počet postihnutých zvierat na hlásenú nežiaducu udalosť v EÚ bol 3,9. Stále však nie je jasné, prečo frekvencia nežiaducich udalostí hlásená vo Francúzsku bola vyššia ako v iných členských štátoch, a držiteľ povolenia na uvedenie na trh inicioval ďalší výskum v tejto oblasti.

Boli navrhnuté opatrenia na zmiernenie rizika nežiaducich udalostí po použití lieku. Patrili k nim zmeny v informáciách o lieku (podrobne opísané v prílohe III k tomuto stanovisku) na zlepšenie informácií o nežiaducich udalostiach, posilnenie dohľadu v stádach, v ktorých sa vyskytujú nežiaduce udalosti a zavedenie bezpečnostných opatrení pre liečbu zvierat so slabým nutričným stavom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho navrhol zaviesť plán riadenia rizík zahŕňajúci predkladanie každoročných kombinovaných správ PSUR pre lieky týkajúce sa lieku Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy (podrobne opísané v prílohe I k tomuto stanovisku); podrobné preskúmanie budúcich hlásení v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré by malo zahŕňať zhromažďovanie údajov od liečených nepostihnutých zvierat v rovnakom stáde (vrátane anamnézy farmy a zdravotného stavu stáda), hodnotenie zdravia zvierat a nutričného stavu vrátane biochemickej analýzy a analýzy mikroživín; preskúmanie potenciálnej toxicity kloxantelu (prostredníctvom odberu vzoriek krvnej plazmy a vyšetrení post mortem); a vzdelávanie, školenie a usmerňovanie koncových používateľov na zabezpečenie úplného pochopenia rizík liekov a bezpečnostných opatrení na použitie. Tieto opatrenia sa považovali za primerané na zmiernenie rizík pozorovaných po liečbe.

Hoci základný mechanizmus nežiaducich udalostí ešte nebol stanovený, pomer prínosu a rizika pre liek Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy sa považoval za priaznivý s podmienkou uvedenia zmien v informáciách o lieku a zavedenia ďalších opatrení na zmiernenie rizík a opatrení dohľadu na účely predloženia každoročných kombinovaných správ PSUR, vykonania ďalšieho prieskumu nežiaducich udalostí hlásených v budúcnosti a poskytnutie vzdelávania, školenia a usmerňovania koncových používateľov s cieľom zlepšiť pochopenie rizík liekov a bezpečnostných opatrení na používanie.

Dôvody na zrušenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh pre liek CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS vo Francúzsku a zmena súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa

Kedže:

- výbor CVMP na základe farmakovigilančných údajov a ďalších preskúmaných údajov vrátane opatrení na minimalizovanie rizík usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre veterinárne lieky (príloha I) je pozitívny s podmienkou vykonania zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zrušiť vo Francúzsku pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre liek CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS; zmeny povolení na uvedenie na trh pre liek Closamectin Pour-On Solution a súvisiace názvy sú uvedené v prílohe I na účely zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku uvedenými v prílohe III a podmienky povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV.

Príloha III

**Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických
vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa**

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Pridajte pre všetky lieky (ak ešte daný text nie je prítomný):

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

.....

Pri liečbe zvierat, ktoré môžu mať zlý výživový stav, sa má postupovať s opatrnosťou, lebo sa môže zvýšiť riziko výskytu nežiaducich udalostí.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Vo veľmi zriedkavých prípadoch (u menej ako 1 z 10 000 zvierat, vrátane ojedinelých hlásení) sa po podaní lieku môžu vyskytnúť neurologické prejavy, napríklad slepota, ataxia a uľahnutie. Tieto prípady môžu byť spojené aj s gastrointestinálnymi prejavmi, ako sú anorexia a hnačka, ktoré vo výnimočných prípadoch môžu pretrvávať a môžu viesť k smrti zvieraťa.

Hoci celkový výskyt nežiaducich udalostí je veľmi zriedkavý, zistilo sa, že ak sa v stáde vyskytne nežiaduca udalosť, môže byť postihnutých viacero zvierat. Ak sa preto u jedného zvieraťa spozorujú neurologické prejavy, odporúča sa posilniť dohľad nad všetkými liečenými zvieratami na úrovni stáda.

Písomná informácia pre používateľa:

Pridajte pre všetky lieky (ak ešte daný text nie je prítomný):

6 Nežiaduce účinky

Vo veľmi zriedkavých prípadoch (u menej ako 1 z 10 000 zvierat, vrátane ojedinelých hlásení) sa po podaní lieku môžu vyskytnúť neurologické prejavy, napríklad slepota, ataxia a uľahnutie. Tieto prípady môžu byť spojené aj s gastrointestinálnymi prejavmi, ako sú anorexia a hnačka, ktoré vo výnimočných prípadoch môžu pretrvávať a môžu viesť k smrti zvieraťa.

Hoci celkový výskyt nežiaducich udalostí je veľmi zriedkavý, zistilo sa, že ak sa v stáde vyskytne nežiaduca udalosť, môže byť postihnutých viacero zvierat. Ak sa preto u jedného zvieraťa spozorujú neurologické prejavy, odporúča sa posilniť dohľad nad všetkými liečenými zvieratami na úrovni stáda.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

.....

Pri liečbe zvierat, ktoré môžu mať zlý výživový stav, sa má postupovať s opatrnosťou, lebo sa môže zvýšiť riziko výskytu nežiaducich udalostí.

Príloha IV

Podmienky povolení na uvedenie na trh

Príslušné vnútroštátne orgány členského štátu (členských štátov) alebo prípadne referenčného členského štátu zabezpečia splnenie týchto podmienok držiteľom povolenia na uvedenie na trh:

- zavedenie plánu riadenia rizík, ktorý obsahuje nasledujúce opatrenia na zmiernenie rizík a opatrenia dohľadu:
 - každoročné predloženie správy PSUR týkajúcej sa všetkých príslušných veterinárnych liekov (pozri prílohu I),
 - intenzívne zhromažďovanie údajov v súvislosti s hláseniami v rámci dohľadu nad liekmi a
 - vzdelávanie, školenie a usmerňovanie koncových používateľov.

Má sa predložiť samostatný plán riadenia rizík zahŕňajúci všetky lieky, ktorých sa toto konanie týka. Plán riadenia rizík sa má predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom do 3 mesiacov od prijatia rozhodnutia Komisie a bude platiť dovtedy, kým príslušné vnútroštátne orgány neusúdia, že profil rizík lieku je dostatočne charakterizovaný a že všetky príslušné opatrenia na zmiernenie rizík a opatrenia dohľadu sú implementované.