

I lisa

**Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide, manustamisteede ja müügiloa taotlejate loetelu
liikmesriikides**

EL / EMP liikmesriik	Taotleja	Nimetus	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliig id	Manustamistee
Austria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Taani	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne

¹ Müügiluba antud

EL / EMP liikmesriik	Taotleja	Nimetus	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliig id	Manustamistee
Saksamaa ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Kreeku	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Leedu	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Luksemburgi	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne

EL / EMP liikmesriik	Taotleja	Nimetus	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliig id	Manustamistee
Madalmaad	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Poola	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Hispaania ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Süstesuspensioon	300 mg/ml	Veised ja Sead	Intramuskulaarne

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja alused veistele ettenähtud
süstesuspensiooni Florgane 300 mg/ml müügiloa
laiendamiseks sihtliigile sead**

Veistele ja sigadele ettenähtud süstesuspensiooni Florgane 300 mg/ml teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Sissejuhatus

Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni toimeaine on florfenikool. Florfenikool on nii keemilise struktuuri kui ka farmakoloogilise profiili poolest sarnane tiamfenikooliga.

Müügiloa taotleja esitas veistele ja sigadele ettenähtud Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni ja sarnaste nimetuste müügiloa taotluse detsentraliseeritud menetluse kaudu. See on veistel kasutamiseks heakskiidetud florfenikooli 300 mg/ml süstesuspensiooni müügiloa laiendamise taotlus ravimi kasutamiseks sihtliigil sead. Florgane 300 mg/ml süstesuspensioon kiideti veistel kasutamiseks heaks Nuflor 300 mg/ml süstelahuse hübriidtaotlusena detsentraliseeritud menetluse kaudu, kus viiteliikmesriik oli Saksamaa ning asjaomased liikmesriigid Austria, Belgia, Bulgaaria, Tšehhi Vabariik, Taani, Prantsusmaa, Kreeka, Ungari, Iirimaa, Itaalia, Leedu, Luksemburg, Madalmaad, Poola, Portugali, Rumeenia, Slovakkia, Hispaania ja Ühendkuningriik.

Veterinaarravimit kavatseti sigadel kasutada florfenikooli suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida* tüvedest põhjustatud hingamisteede infektsioonide raviks. Ravimi soovitatav annus on 22,5 mg florfenikooli kg kehamassi kohta, mis manustatakse ühekordse intramuskulaarse süstina.

Müügiloa laiendamise taotlus esitati muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 3 kohase detsentraliseeritud menetluse kaudu ülalmainitud liikmesriikidele, nagu esialgne müügiloa taotlus veiste kohta. Võrdlusravim oli Nuflor Swine süstelahus 300 mg/ml.

Detsentraliseeritud menetluse ajal tõstatas Taani küsimuse võimalikest rasketest riskidest, mis olid seotud veterinaarravimi kontsentratsiooni püsimisega infektsioonikohas minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIK) kõrgematel väärtustel ravimi toimimiseks vajaliku aja vältel. Probleemid jäid menetluses lahendamata, mistõttu algatati veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööst rühmas direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 1 kohane esildismenetlus. Asjaomased liikmesriigid ei jõudnud veistele ettenähtud Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni müügiloa laiendamises sihtliigile sead üksmeelele ja 19. aprillil 2012 suunati küsimus edasiseks arutamiseks veterinaarravimite komitees.

Käesolev direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohane esildis algatati seetõttu, et müügiloa taotleja ei olnud piisaval määral tõendanud Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni kliinilist efektiivsust sigade hingamisteede infektsioonide ravis kasutamisel ühe intramuskulaarse annusena 22,5 mg/kg.

Esitatud andmete hindamine

Esildises tõstatatud küsimustele vastamiseks esitas müügiloa taotleja kõik Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni olemasolevad efektiivsusandmed sihtliigil sead. Esitatud andmete alusel tegi veterinaarravimite komitee Saksamaa tõstatud küsimuste kohta alltoodud järeldused.

Toime kestus

Veterinaarravimite komitee arutas, kas florfenikooli efektiivse kontsentratsiooni püsimine alla 2 ööpäeva pärast ühekordset intramuskulaarset manustamist sigadele on piisav *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocida* põhjustatud raskete hingamisteede infektsioonide ravis.

Tuginedes uusimatele MIC-väärtustele, mis on viimase 5 aasta vältel saadud hingamisteede infektsioonidega sigadelt võetud isolaatidelt, võib väita, et florfenikooli MIC-väärtused on olnud võrdlemisi ühetaolised: MIC₉₀ väärtused on *A. pleuropneumoniae* tüvedel jäänud vahemikku 0,25–1 µg/ml ning *P. multocida* tüvedel 0,5 µg/ml. Florfenikool on bakteriostaatiline antibiootikum ja selle toime on ajast sõltuv.

Et florfenikool on määratluse kohaselt ajast sõltuva toimega mikroobivastane aine, siis on kõige asjakohasem farmakokineetiline/farmakodünaamiline surrogaatnäitaja MIC-väärtusi ületava kontsentratsiooni püsimise aeg ($T > MIC$). Samas puuduvad tõenduspõhised andmed, kui pika aja vältel peaks florfenikooli kontsentratsioon sigade hingamisteede haigustekitajate korral püsima, kui MIC-väärtusi ületatakse. See kehtib nii aja kohta, mille vältel kontsentratsioon peab ületama MIC-väärtusi kogu annustamisintervalli jooksul, kui ka efektiivseks raviks vajalike korduvate manustamiste koguarvu kohta. Seega on farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused ravimi annuse kindlaksmääramisel üksnes ligikaudsed ja soovitatud annustamise kinnitamiseks on vajalikud kliinilised uuringud.

Headele laboritavadele vastava annuse tiitrimise uuringu alusel, mille käigus nakatati sead kunstlikult *A. pleuropneumoniae*'ga, valiti kaks florfenikooli annust edasiseks hindamiseks kliinilises väliuuringus, mida toetas ka farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs.

Headele kliinilistele tavadele vastavas randomiseeritud pimekontrolliga kliinilises väliuuringus näidati, et Florgane 300 mg/ml ei olnud ühekordsetes intramuskulaarsetes annustes 22,5 mg/kg ja 30 mg/kg *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida* tüvede põhjustatud sigade hingamisteede infektsioonide ravis vähem efektiivne kui kontrollravim, mis sisaldas 300 mg florfenikooli/ml ja mida manustati intramuskulaarselt annuses 15 mg/kg kaks korda 48-tunnise ajavahemikuga. Uuritavatel sigadel oli mõõdukas kuni raske hingamisteede infektsioon, mis on kooskõlas kliinilise tavapraktikaga, mille kohaselt ravitakse loomi nii vara kui võimalik, et sigade hingamisteede infektsiooni nähud ei muutuks raskeks. Florfenikooli annus 30 mg/kg ei olnud võrreldes annusega 22,5 mg/kg efektiivsem, mistõttu on viimane soovitusliku annusena igati põhjendatud.

Annuse põhjendatus mikroobide resistentsuse kujunemise aspektist

Veterinaarravimite komitee arutas, kas soovitatud annus 22,5 mg/kg üks kord intramuskulaarselt võib tekitada pika subterapeutilise perioodi (MIC-väärtus on väiksem) ja soodustada seeläbi mikroobide resistentsuse kujunemist florfenikooli suhtes.

Sigade hingamisteede infektsioone põhjustavate patogeensete mikroobide resistentsus florfenikooli suhtes on endiselt väga väike, samas kui florfenikooli on sigade hingamisteede infektsioonide raviks kasutatud juba üle 20 aasta. Plasmidi vahendatud resistentsust on sigade hingamisteede infektsioone põhjustavatel patogeensetel mikroobidel täheldatud üksnes harvadel juhtudel ja tõendid selle levimise kohta puuduvad. Florfenikooli kasutamine ei ole kaasa toonud sihtpatogeenide resistentsuse olulist suurenemist. Farmakokineetilised andmed näitavad, et toimeaine eritumine on ravimvormist ja annusest sõltumatu imendumisfaasi lõpuni. Samas puuduvad farmakokineetilised andmed terminaalsete faaside kohta, mis võimaldaksid Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni ja tavapäraseid ravimvorme subterapeutilise kontsentratsiooni püsimise aja aspektist usaldusväärselt võrrelda. Seetõttu ei saa hinnata võimalikku mõju florfenikooli vastase resistentsuse tekkimisele võrreldes seni heakskiidetud annustamisskeemidega, kui ravimit kasutatakse soovitatud annuses 22,5 mg/kg üks kord intramuskulaarselt. Olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik otsustada, kas resistentsuse tekkeriski määr sõltub praegusel juhul ravimi annusest.

Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni toimeaine on florfenikool. Florfenikool on nii keemilise struktuuri kui ka farmakoloogilise profiili poolest sarnane tiamfenikooliga. Florfenikooli kasutatakse toimeainena paljudes veterinaarravimites, millel on mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis müügiluba veiste ja sigade hingamisteede infektsioonide raviks.

Käesolev müügiloa taotlus, mis esitati detsentraliseeritud menetluse kaudu, on muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 3 kohaselt esitatud hübriidtaotlus. Võrdlusveterinaarravim on Nuflor Swine 300 mg/ml süstelahus. Florgane 300 mg/ml süstesuspensioon erineb võrdlusveterinaarravimist ühekordse manustamise, ravimvormi ja koostise poolest.

Veterinaarravim on mitmeannuselistes viaalides neljas suuruses: 50 ml, 100 ml, 250 ml ja 500 ml.

Otsene terapeutiline kasulikkus

Sigade hingamisteede infektsioonid on üks levinumaid haigusi seakasvatustes, mida põhjustab infektsioonidele vastuvõtlike sigade nakatumine viiruste ning obligatoorsete ja fakultatiivsete patogeensete bakteritega ja mis nõuab efektiivset ravi.

Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni on kasulik, sest sellega saab ravida florfenikooli suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida* tüvede põhjustatud hingamisteede infektsioone. Veterinaarravim ei olnud uuringute alusel vähem efektiivne kui juba kasutuses olev florfenikooli sisaldav ravim, mida manustatakse kaks korda, jättes süstimise vahele 48 tundi.

Kaudne või täiendav kasulikkus

Looma üheannuselisel raviviisil on eeliseid (ravimi manustajal on vähem tööd, tekib vähem ravivigu, sigade käitlemist ja sellest tulenevat stressi on vähem) võrreldes mitmeannuselise raviviisi ja/või suukaudse grupiviisilise raviga.

Riski hindamine

Käesolevas esildismenetluses ei hinnatud veterinaarravimi kvaliteeti, sihtloomaliigi ohutust, kasutajaohutust, keskkonnaohutusi ega ravimijääke.

Resistentsus

Sigade hingamisteede infektsioone põhjustavate patogeensete mikroobide resistentsus florfenikooli suhtes on endiselt väga väike, samas kui süstelahust Nuflor Swine 300 mg/ml on sigade hingamisteede infektsioonide raviks kasutatud juba üle 20 aasta. Sihtpatogeenid on florfenikooli suhtes väga tundlikud, kusjuures MIC₉₀ väärtus *A. pleuropneumoniae* tüvede ja *P. multocida* tüvede korral oli 0,5 µg/ml.

Plasmiidi vahendatud resistentsust on sigade hingamisteede infektsioone põhjustavatel patogeensetel mikroobidel täheldatud üksnes harvadel juhtudel ja tõendid selle levimise kohta puuduvad. Florfenikooli kasutamine sigadel ei ole tekitanud sihtpatogeenide resistentsuse olulist suurenemist. Florgane 300 mg/ml ei erine plasma eritumisfaasi ega subterapeutiliste perioodide poolest senistest florfenikooli ravimvormidest.

Riskijuhtimis- või vähendamismeetmed

Ravimiteabes toodud hoiatused on asjakohased. Täiendavaid riskijuhtimis- või vähendamismeetmeid ei ole selle esildismenetluse järgi vaja võtta.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine ning järelalus

Üldkokkuvõttes on müügiloo taotleja esitatud andmete pakett piisav, võttes arvesse, et see on olemasoleva müügiloo laiendamise taotlus (hübriidtaotlus). Veterinaaravimite komitee otsustas, et Florgane 300 mg/ml süstesuspensiooni kasulikkuse ja riski suhe veistel ning sigadel on positiivne.

Veistele ettenähtud süstesuspensiooni Florgane 300 mg / ml müügiloo laiendamise alused sihtliigile sead

Võttes arvesse, et:

- veterinaaravimite komitee tutvus müügiloo taotleja esitatud andmetega veterinaaravimi kasutamise kohta sihtliigil sead florfenikooli suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida* tüvede põhjustatud hingamisteede infektsioonide raviks annuses 22,5 mg florfenikooli kehamassi kg kohta, mis manustatakse ühekordse intramuskulaarse süstina;
- müügiloo taotleja esitatud andmete pakett on piisav, võttes arvesse, et see on olemasoleva müügiloo laiendamise taotlus (hübriidtaotlus);
- veterinaaravimi kasutamisega seoses puudub mikroobide resistentsuse suurenemise risk;

otsustas veterinaaravimite komitee, et efektiivsusandmed on üldkokkuvõttes piisavad kinnitamaks veterinaaravimi efektiivsust sihtliigil sead florfenikooli suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida* tüvede põhjustatud hingamisteede infektsioonide raviks annuses 22,5 mg/kg, mis manustatakse ühekordse intramuskulaarse süstina.

Seetõttu soovitas veterinaaravimite komitee laiendada I lisas toodud veterinaaravimite müügilubasid ravimi kasutamiseks sihtliigil sead. Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht jäävad sellisteks, nagu on kooskõlastusrühma menetluse jooksul kooskõlastatud lõppversioon (märgitud III lisas).

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht jäävad sellisteks, nagu on kooskõlastusrühma menetluses kokku lepitud lõppversioonid.