

I priedas

Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir pareiškėjų valstybėse narėse sąrašas

ES /EEE valstybė narė	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Belgija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Bulgarija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Čekija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Danija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Prancūzija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis

¹ Suteikta rinkodaros teisė

ES /EEE valstybė narė	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vokietija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Graikija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Vengrija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Airija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Italija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Lietuva	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Liuksemburgas	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Nyderlandai	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Lenkija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Portugalija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Rumunija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Slovakija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošipané	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Ispanija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injekcinė suspensija	300 mg/ml	Galvijai ir kiaulės	Vartoti į raumenis

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas leisti išplėsti Florgane
300 mg / ml injekcinės suspensijos galvijams rinkodaros
leidimą, į jį įtraukiant paskirties gyvūnų rūšį kiaules**

Florgane 300 mg / ml injekcinės suspensijos galvijams ir kiaulėms mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos veiklioji medžiaga yra florfenikolis. Florfenikolis struktūriškai susijęs su tiamfenikoliu, o jų farmakologinės charakteristikos panašios.

Pareiškėjas pateikė paraišką dėl Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos galvijams ir kiaulėms ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimo suteikimo decentralizuotos procedūros būdu. Ši paraiška yra prašymas išplėsti galiojantį pagal galvijų gydymo indikaciją suteiktą florfenikolio (injekcinės suspensijos, 300 mg/ml) rinkodaros leidimą, į jį įtraukiant paskirties gyvūnų rūšį kiaules. Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos rinkodaros leidimas suteiktas pagal galvijų gydymo indikaciją, kaip Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo hibrido rinkodaros leidimas, vadovaujantis decentralizuota procedūra, kurioje Vokietija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė, o Austrija, Belgija, Bulgarija, Čekija, Danija, Prancūzija, Graikija, Vengrija, Airija, Italija, Lietuva, Liuksemburgas, Nyderlandai, Lenkija, Portugalija, Rumunija, Slovakija, Ispanija ir Jungtinė Karalystė – kaip susijusios valstybės narės.

Šis vaistas skirtas gydyti florfenikoliui jautrių padermių *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Pasteurella multocida* bakterijų sukeltomis kvėpavimo sistemos infekcijomis sergančias kiaules. Pasiūlyta dozė yra 22,5 mg florfenikolio/kg kūno svorio, kuri sušvirkščiama gyvūnui atliekant vieną injekciją į raumenis.

Pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 3 dalyje numatytą decentralizuotą procedūrą ši paraiška dėl rinkodaros leidimo išplėtimo buvo pateikta pirmiau minėtoms valstybėms narėms, kurioms buvo pateikta pirminė paraiška dėl rinkodaros leidimo suteikimo pagal galvijų gydymo indikaciją. Referencinis vaistas buvo Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml.

Decentralizuotos procedūros metu Danija nustatė galimą rimtą pavojų, susijusį su būtinybe tam tikrą laiką išlaikyti pastovią, mažiausią slopinamąją koncentraciją (MSK) viršijančią vaisto koncentraciją infekcijos vietoje. Šie probleminiai klausimai nebuvo išspręsti, todėl, vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi, buvo kreiptasi į Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(v)). Kadangi susijusioms valstybėms narėms nepavyko susitarti dėl Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos galvijams rinkodaros leidimo išplėtimo, į jį įtraukiant paskirties gyvūnų rūšį kiaules, 2012 m. balandžio 19 d. šis klausimas buvo perduotas Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra pradėta sunerimus, kad pareiškėjas tinkamai neįrodė Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos klinikinio veiksmingumo gydant kiaulių kvėpavimo ligą, į raumenis sušvirkščiant vieną 22,5 mg/kg kūno svorio dozę.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Siekdamas išspręsti rūpestį keliančius klausimus, dėl kurių buvo kreiptasi, pareiškėjas pateikė visus turimus Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos veiksmingumo duomenis, susijusius su paskirties gyvūnų rūšimi – kiaulėmis. Dėl iš Vokietijos gautame pranešime iškeltų probleminių klausimų, atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, komitetas padarė toliau pateikiamas išvadas.

2.1. Poveikio trukmė

Komitetas apsvarstė, ar atlikus vieną injekciją susidaranti ir mažiau nei dvi paras išliekančios veiksmingos vaisto koncentracijos poveikio trukmė pakankama, gydant *A. pleuropneumoniae* ir *P. multocida* sukeltomis sunkios formos kvėpavimo sistemos ligomis sergančias kiaules.

Atsižvelgiant į MSK duomenis, gautus ištyrus naujausius izoliatus, paimtus iš kvėpavimo liga sergančių kiaulių per pastaruosius 5 metus, florfenikolio MSK reikšmės buvo nuoseklios – 90 % MSK (MSK₉₀) *A. pleuropneumoniae* atveju svyravo nuo 0,25 iki 1 µg/ml, o *P. multocida* atveju siekė 0,5 µg/ml. Florfenikolis veikia bakteriostatiškai, o jo veikimas priklauso nuo laiko.

Pagal apibrėžtį florfenikolis yra antimikrobinė medžiaga, kurios veikimas priklauso nuo laiko, todėl laikas, kurį vaisto koncentracija viršija MSK ($t > \text{MSK}$), yra tinkamiausias pakaitinis farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių santykio rodiklis. Tačiau jokių įrodymais pagrįstų duomenų apie tai, kiek laiko florfenikolio koncentracija turėtų viršyti MSK su kiaulių kvėpavimo liga susijusių tikslinių organizmų atveju nėra. Tai pasakytina ir apie laiką, kurį vaisto koncentracija turi viršyti MSK intervalu nuo vienos injekcijos iki kitos, ir apie bendrą reikiamų tolesnių injekcijų skaičių gydymo veiksmingumui užtikrinti. Todėl farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių santykio analizės gali padėti nustatyti tik apytikslę vaisto dozę, o siekiant patvirtinti pasiūlytą dozavimo schemą, esminį vaidmenį atlieka klinikiniai tyrimai.

Remiantis geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkančiu dozės titravimo tyrimu, kurio metu kiaulių buvo dirbtinai užkrėstos *A. pleuropneumoniae*, pasirinktos dvi florfenikolio dozės, kurios toliau vertintos natūraliomis sąlygomis atlikto klinikinio tyrimo metu, vertinimą patvirtinant farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių santykio analizę.

Natūraliomis sąlygomis atlikus geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimus atitinkantį, atsitiktinių imčių, akla, kontroliuojamą klinikinį tyrimą, įrodyta, kad gydant su *A. pleuropneumoniae* ir *P. multocida* susijusią kiaulių kvėpavimo ligą, į raumenis po vieną 22,5 mg/kg arba 30 mg/kg dozę švirkščiamas Florgane 300 mg/ml yra ne prastesnis už kontrolinį 300 mg/ml stiprumo florfenikolį, kuris 15 mg/kg kūno svorio dozėmis švirkščiamas į raumenis du kartus 48 valandų intervalu. Į tyrimą įtrauktos kiaulių sergo lengvos formos arba vidutinio sunkumo kvėpavimo liga, todėl manoma, kad tai atitinka natūralias sąlygas, kuriomis gyvūnus pradedama gydyti kuo anksčiau, nelaukiant kol kiaulių kvėpavimo ligos požymiai pasieks sunkios formos stadiją. Nustatyta, kad 30 mg/kg dozė nėra veiksmingesnė už 22,5 mg/kg kūno svorio, todėl pastaroji dozė patvirtinta kaip rekomenduojama gydomoji dozė.

2.2. Vaisto dozės tiesioginis ryšys su atsparumo antimikrobinėms medžiagoms išsivystymu

Komitetas apsvarstė, ar į raumenis vieną kartą sušvirkštus pasiūlytą 22,5 mg/kg kūno svorio dozę, gyvūno organizme ilgai išliktų subterapinė (pvz., mažesnė už MSK) florfenikolio koncentracija ir, ar dėl to negali išsivystyti bakterijų atsparumas florfenikoliui.

Kiaulių kvėpavimo ligų sukėlėjų atsparumas florfenikoliui tebėra labai nedidelis, nors šia veikliąja medžiaga kiaulių kvėpavimo liga sergančios kiaulių gydamos jau daugiau kaip dešimtmetį. Nustatyti vos keli plazmidžių perduodamo kiaulių kvėpavimo sistemos ligų sukėlėjų atsparumo atvejai, be jokių jo plitimo požymių. Florfenikolio naudojimas gydant kiaules didelio tikslinių ligų sukėlėjų atsparumo nesukėlė. Atsižvelgiant į farmakokinetinius duomenis, galima teigti, kad pasibaigus absorbcijos etapui, veikliosios medžiagos eliminacija nuo vaisto formos ir dozės nepriklauso. Tačiau duomenų apie florfenikolio farmakokinetines savybes galutiniuose metabolizmo etapuose, pagal kuriuos būtų galima patikimai palyginti Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos ir įprastų vaistų subterapinės koncentracijos trukmę, nėra. Todėl, įvertinti pasiūlytos 22,5 mg/kg florfenikolio dozės, kuri švirkščiamą

į raumenį vieną kartą, poveikį bakterijų atsparumo išsivystymui, lyginant su patvirtintais dozavimo režimais, iš esmės neįmanoma. Remiantis turimais duomenimis nustatyti, ar atsparumo išsivystymo rizika ar greitis priklausytų nuo vaisto dozės, šiuo atveju neįmanoma.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Įvadas

Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos sudėtyje yra veikliosios medžiagos florfenikolio. Florfenikolis struktūriškai susijęs su tiamfenikoliu, o jų farmakologinės charakteristikos panašios. Šios veikliosios medžiagos yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti keliose Europos Sąjungos šalyse pagal kvėpavimo sistemos ligomis sergančių galvijų ir kiaulių gydymo indikaciją.

Nagrinėjama paraiška, kuri pateikta decentralizuotos procedūros būdu, yra vadinamoji paraiška dėl hibrido, pateikta pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 3 dalį. Referencinis veterinarinis vaistas yra Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml. Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija skiriasi nuo referencinio veterinarinio vaisto savo sudėtimi, vaisto forma ir tuo, kad naudojant šį vaistą pakanka vienos injekcijos.

Vaistas tiekiamas keturių dydžių – 50, 100, 250 ir 500 ml – daugiadoziuose buteliukuose.

Tiesioginė terapinė nauda

Kiaulių kvėpavimo liga yra viena svarbiausių tarp kiaulininkystės ūkiuose auginamų kiaulių plintančių ligų, kurias lemia ligų sukėlėjams jautrių kiaulių virusinės arba ligas sukeliančių obligacinių ar fakultatyvinių bakterijų sukeltos infekcijos, ir kurioms būtina veiksmingas gydymas.

Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija yra naudinga tuo, kad šiuo vaistu galima gydyti su jautriomis *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* bakterijomis susijusią kiaulių kvėpavimo ligą. Tyrimais įrodyta, kad šis vaistas ne prastesnis už plačiai naudojamą kontrolinį vaistą su florfenikoliu, kuris švirkščiamas gyvūnams du kartus 48 valandų intervalu.

Netiesioginė arba papildoma nauda

Vienadozė pavienių gyvūnų terapija yra pranašesnė už daugiadozė ir (arba) peroralinę grupinę terapiją (mažiau darbo naudotojui, mažiau gydymo klaidų, mažiau sąlyčio su kiaulėmis, o kartu ir streso gyvūnams).

Rizikos vertinimas

Kokybė, paskirties gyvūnų rūšių ir naudotojų saugumas, pavojus aplinkai ir likučiai nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu

Atsparumas

Kiaulių kvėpavimo ligų sukėlėjų atsparumas florfenikoliui tebėra labai nedidelis, nors Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml kiaulių kvėpavimo liga sergančios kiaulės gydomos jau daugiau kaip dešimtmetį. Nustatyta, kad paraiškoje nurodytų rūšių bakterijos yra jautrios florfenikoliui – *P. multocida* ir *A. pleuropneumoniae* MSK₉₀ yra 0,5 µg/ml.

Nustatyti vos keli plazmidžių perduodamo kiaulių kvėpavimo sistemos ligų sukėlėjų atsparumo atvejai, be jokių jo plitimo požymių. Florfenikolio naudojimas gydant kiaules didelio tikslinių ligų sukėlėjų atsparumo nesukėlė. Pagal eliminacijos iš plazmos etapą ir subterapinės koncentracijos laiką Florgane 300 mg/ml nesiskirs nuo anksčiau užregistruotų florfenikolio vaistų.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Vaisto dokumentuose pateikti įspėjimai tebėra aktualūs. Dėl šios kreipimosi procedūros papildomų rizikos valdymo ar mažinimo priemonių įgyvendinti nereikia.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvada

Apskritai laikomasi nuomonės, kad atsižvelgiant į šios paraiškos išplėsti rinkodaros leidimą pobūdį (paraiška dėl hibrido), pareiškėjo pateiktas duomenų paketas tenkina nustatytus reikalavimus. Taigi, komitetas laikosi nuomonės, jog Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos galvijams ir kiaulėms naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Pagrindas leisti išplėsti Florgane 300 mg/ml injekcinės suspensijos galvijams rinkodaros leidimą, į jį įtraukiant paskirties gyvūnų rūšį kiaules

Kadangi

- CVMP peržiūrėjo visus turimus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė siekdamas pagrįsti šio vaisto naudojimą gydant florfenikoliui jautrių padermių *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* bakterijų sukeltomis kvėpavimo sistemos infekcijomis sergančius paskirties gyvūnus kiaules, į raumenis sušvirkščiant vieną 22,5 mg florfenikolio/kg kūno svorio dozę;
- komiteto nuomone, atsižvelgiant į šios paraiškos išplėsti rinkodaros leidimą pobūdį (paraiška dėl hibrido), pareiškėjo pateiktas duomenų paketas tenkina nustatytus reikalavimus;
- laikomasi nuomonės, jog atsparumo antimikrobinėms medžiagoms išsivystymo rizika nepadidėjusi;

Prieita prie bendros išvados, kad viso veiksmingumo duomenų rinkinio pakanka, siekiant patvirtinti šio vaisto veiksmingumą gydant florfenikoliui jautrių padermių *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida* bakterijų sukeltomis kvėpavimo sistemos infekcijomis sergančius paskirties gyvūnus kiaules, į raumenis sušvirkščiant vieną 22,5 mg florfenikolio/kg kūno svorio dozę.

Todėl CVMP rekomendavo leisti išplėsti I priede nurodytų veterinarinių vaistų rinkodaros leidimą, į jį įtraukiant paskirties gyvūnų rūšį kiaules; galiojančios šių vaistų aprašo, ženklinimo ir informacinio lapelio versijos paliekamos tokios, kokios buvo suderintos kaip galutinės versijos Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta III priede.

III priedas

Vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis

Galioja Koordinavimo grupės procedūros metu suderintos galutinės vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio versijos.