

I pielikums

Nosaukumu saraksts, zāļu forma, veterināro zāļu stiprums, dzīvnieku sugas, ievadišanas veids, reģistrācijas apliecību īpašnieki / pieteicēji dalībvalstīs

ES/ EEZ dalībvalsts	Pieteicēja / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Ievadišanas veids	Dzīvnieku sugas
Austrija	Pfizer Corp. Austria G.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstraße 1 A - 1210 Wien Austrija	Cyductin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml lösung zum aufgießen für Rinder	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Beļģija	Pfizer Animal Health s.a. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	Cyductin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Dānija	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Somija	Cyductin TriclaMox	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Francija	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Docteur Lannelongue F – 75668 Paris Cedex 14 Francija	Cyductine TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml Solution pour pour-on bovins	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Vācija	Pfizer GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Vācija	Cyductin® TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml Lösung zum Aufgießen für Rinder	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Grieķija	Pfizer Hellas AE Mesogion Avenue 243 154 51 N. Psychiko Athens Grieķija	Cyductin TriclaMox	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi

ES/ EEZ dalībvalsts	Pieteicēja / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Ievadišanas veids	Dzīvnieku sugas
Īrija	Pfizer Healthcare Ireland Ringaskiddy Co Cork Īrija	Cyductin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo 71 04100 Latina Itālija	Cyductin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml soluzione Pour-on per bovini	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Luksemburga	Pfizer Animal Health s.a. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	Cyductin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugāle	Cyductin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml solução para unção contínua para bovinos	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Slovēnija	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J.F.Kennedy L-1855 Luxembourg Luksemburga	Cyductin TriclaMox	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi
Spānija	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spānija	Cyductin Triclamox 5 mg/ml + 200 mg/ml Solución Pour-on para Bovino	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi

ES/ EEZ dalībvalsts	Pieteicēja / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Ievadišanas veids	Dzīvnieku sugas
Apvienotā Karaliste	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	Cydetin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Moxidectin Triclabendazole	5.0 mg 200.0 mg	Šķīdums pilināšanai uz ādas	vietēji – uz dzīvnieka muguras	liellopi

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Cysectin TriclaMox (5 mg/ml un 200 mg/ml) šķīduma pilināšanai uz ādas liellopiem zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (*skatīt I pielikumu*)

1. Ievads

Cysectin TriclaMox šķīdums pilināšanai uz ādas ir veterinārās zāles, kas satur 5 mg/ml moksidektīna un 200 mg/ml triklabendazola. Šīs zāles lieto lokāli uz dzīvnieka muguras, un tās ir indicētas jaukto nematožu un sūcējtārpu infekciju ārstēšanai liellopiem.

Pfizer Animal Health iesniedza II tipa izmaiņu pieteikumu, lai pievienotu jaunu indikāciju pret utu sugām (*Linognathus vituli*, *Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus*), un tika norādīta atsauce uz zālēm ar vienu aktīvo vielu – Cysectin šķīdumu pilināšanai uz ādas, kura sastāvā ir tikai moksidektīns un kas jau apstiprinātas utu apkarošanai. Pieteikums tika iesniegts Francijai kā atsauces dalībvalstij un Austrijai, Beļģijai, Dānijai, Vācijai, Grieķijai, Īrijai, Itālijai, Luksemburgai, Portugālei, Slovēnijai, Spānijai un Apvienotajai Karalistei kā iesaistītajām dalībvalstīm. Izmaiņu procedūra tika uzsākta 2012. gada 16. maijā.

Izmaiņu procedūras laikā Beļģija konstatēja potenciālu nopietnu risku dzīvnieku veselībai un īpaši to, ka iedarbīgums pret utu sugām nav pietiekami pamatots.

Šis jautājums netika atrisināts, tāpēc 2013. gada 14. janvārī tika uzsākta CMD(v) procedūra atbilstīgi Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. pantam. Tā kā atsauces un iesaistītās dalībvalstis nevarēja panākt vienošanos attiecībā uz izmaiņām, 2013. gada 3. aprīlī Beļģija ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 2. punktu.

2. Iesniegto datu novērtēšana

Lai risinātu Beļģijas izvirzītās bažas, RAĪ iesniedza datus, lai pamatotu triklabendazola un moksidektīna interferences neesamību, klīnisku pētījuma par iedarbīgumu pret *Linognathus vituli* un *Bovicola bovis*, kā arī zinātniskas publikācijas par moksidektīna iedarbīgumu pret utu sugām.

Farmakokinētiskie dati

Moksidektīna/ triklabendazola kombinēto preparātu pilināšanai uz ādas (Cysectin TriclaMox) salīdzināja ar atsevišķi, bet ar to pašu nesējvielu lietotu moksidektīnu vienā farmakokinētiskajā pētījumā. Dati neuzrādīja pārliecinošas norādes, vai iespējamā mijiedarbība starp aktīvajām vielām varētu būtiski samazināt iedarbīgumu. Tā kā pārliecinošas norādes netika konstatētas, šos datus var uzskatīt par datiem, kas pamato tālāk tekstā analizētos klīniskos datus.

Iedarbīgums pret utīm

Tika iesniegts apstiprinošs pētījums, kurā tika pētīts moksidektīna/ triklabendazola kombinētā preparāta pilināšanai uz ādas liellopiem iedarbīgums, lietojot ieteikto Cysectin TriclaMox devu (0,5 mg moksidektīna/20 mg triklabendazola/kg ķermeņa svara), pret sūcējutu un/ vai grauzējutu dabisko invāziju, liekot uzsvaru galvenokārt uz *Linognathus vituli* un sekundāri uz *Bovicola bovis*, salīdzinot ar kontroles grupu, kas saņēma placebo.

Rezultāti uzrādīja iedarbīgumu, kas augstāks par 95%, izņemot 7. dienā (94,5%) un 28. dienā (87,5%). Pēdējā gadījumā zemākais iedarbīgums sakrita ar acīmredzamo oliņu izšķīlšanos vienam no ārstētajiem dzīvniekiem, kuram tika konstatētas 50 utis. Tas nebija neparasts konstatējums, jo oliņu izšķīlšanās notiek ātri un tā rezultātā utu skaits var būt ļoti liels. Laikposmā pirms 28. dienas un tūlīt pēc tam iedarbīgums šim dzīvniekam bija absolūts, neliecinot par iedarbīguma trūkumu.

Iedarbīgums tika novērots arī attiecībā uz *Bovicola bovis*, taču zemāka invāzijas līmeņa un atsevišķās dienās izdarīto konstatējumu nekonsekvenču dēļ šos datus var izmantot tikai kā papildu informāciju.

Atzīstot, ka šā pētījuma ierobežojums ir nenotikuši dzīvnieku sajaukšanās, kas ir sliktākais iespējamais scenārijs saskaņā ar CVMP vadlīnijām par īpašajām iedarbīguma prasībām attiecībā uz liellopu ektoparazīticiem (EMA/CVMP/625/03)¹, CVMP uzskatīja, ka pētījums veikts labi.

CVMP secināja, ka otrās devas apstiprinošais pētījums attiecībā uz *Linognathus vituli* vai citām utu sugām nav nepieciešams, pamatojoties uz datiem, kas iegūti apstiprinošajā pētījumā, un moksidektīna iedarbīgumu, kas pierādīts attiecībā uz visām citām utu sugām, kā arī zinātniskajās publikācijās, neskatoties uz to, ka *Linognathus vituli* neuzskata par devu ierobežojošu sugu.

CVMP pamatoja preparāta iedarbīguma pret *Linognathus vituli* ekstrapolāciju uz divām citām ierosinājumā minētajām utu sugām (*Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus*) ar devas noteikšanas pētījumu ar zālēm, kura sastāvā bija tikai moksidektīns kā aktīvā viela, kurā tika pierādīts, ka ar pusi (0,25 mg/kg ķermeņa masas 0,5 mg/kg ķermeņa masas vietā) šo zāļu devas tiek kontrolētas trīs ierosinājumā norādītās utu sugas (>95 %, izņemot pieaugušas *Solenopotes capillatus* pirms 21. dienas), ko apstiprina farmakokinētiskais konstatējums, kas nenorāda uz ievērojamu mijiedarbību starp abām *Cydectin TriclaMox* aktīvajām vielām.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Pamatojoties uz (i) salīdzināmiem farmakokinētiskajiem profiliem, lietojot moksidektīnu kā kombinētu preparātu, salīdzinājumā ar atsevišķi, bet ar to pašu nesējvielu lietotu moksidektīnu, (ii) konstatējumiem apstiprinošajā pētījumā ar *Linognathus vituli* un (iii) datiem no oriģinālā moksidektīna 0,5 % līdzekļa pilināšanai uz ādas dokumentācijas, kur parādīts, ka *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus* ir jutīgas pret moksidektīnu, lietojot pusi no ieteicamās devas (0,25 mg/kg), CVMP uzskatīja, ka lauka apstākļos sagaidāms apmierinošs *Cydectin TriclaMox* iedarbīgums pret *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus*.

Ieguvumu un riska novērtējums tiek uzskatīts par pozitīvu, lai apstiprinātu izmaiņas *Cydectin TriclaMox* reģistrācijas apliecību nosacījumos attiecībā uz *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus* invāziju, ko izraisa pret moksidektīnu jutīgi celmi, ārstēšanu.

Pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Nemot vērā, ka

- CVMP izskatīja visus pieejamos datus, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai pamatotu indikāciju *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus* izraisītas utu invāzijas ārstēšanai;
- CVMP, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, uzskatīja, ka lauka apstākļos sagaidāms apmierinošs iedarbīgums pret *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis* un *Solenopotes capillatus*,

CVMP ieteica apstiprināt I pielikumā norādīto veterināro zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas. Ieteiktās izmaiņas attiecīgajās zāļu apraksta iedaļās ir izklāstītas III pielikumā.

¹ CVMP guideline on specific efficacy requirements for ectoparasiticides in cattle (EMA/CVMP/625/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004643.pdf

III pielikums

Izmaiņas attiecīgajos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos

ZĀĻU APRAKSTS

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Liellopi:

Jaukto trematodu (cērmju) un nematodu infekciju, kā arī noteiktu posmkāju invāziju, ko izraisījuši šādi moksidektīna un triklabendazola jutīgie celmi, ārstēšanai:

Parazīts	Pieaudzis		Kavētas stadijas
NEMATODES		L4	
Kuņģa-zarnu nematodes:			
<i>Haemonchus placei</i>	•	•	
<i>Ostertagia ostertagi</i>	•	•	•
<i>Trichostrongylus axei</i>	•	•	
<i>Nematodirus helvetianus</i>	•	•	
<i>Cooperia oncophora</i>	•	•	
<i>Cooperia punctata</i>	•		
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	•		
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	•		
Elpceļu nematode:			
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	•		
TREMATODES			
Aknu parazīts:		6–8 nedēļas nenobriedis	
<i>Fasciola hepatica</i>	•	•	
EKTOPARAZĪTI			
<i>Linognathus vituli</i>	•		
<i>Bovicola bovis</i>	•		
<i>Solenopotes capillatus</i>	•		

Marķējums:

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

6. INDIKĀCIJA(-S)

Liellopi:

Jaukto trematodu (cērmju) un nematodu infekciju, kā arī noteiktu posmkāju invāziju, ko izraisījuši šādi moksidektīna un triklabendazola jutīgie celmi, ārstēšanai:

Parazīts	Pieaudzis		Kavētas stadijas
NEMATODES		L4	
Kuņģa-zarnu nematodes:			
<i>Haemonchus placei</i>	•	•	
<i>Ostertagia ostertagi</i>	•	•	•
<i>Trichostrongylus axei</i>	•	•	
<i>Nematodirus helvetianus</i>	•	•	
<i>Cooperia oncophora</i>	•	•	
<i>Cooperia punctata</i>	•		
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	•		
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	•		
Elpceļu nematode:			
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	•		
TREMATODES			
Aknu parazīts:		6–8 nedēļas nenobriedis	
<i>Fasciola hepatica</i>	•	•	
EKTOPARAZĪTI			
<i>Linognathus vituli</i>	•		
<i>Bovicola bovis</i>	•		
<i>Solenopotes capillatus</i>	•		

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

6. INDIKĀCIJA(-S)

Liellopi:

Jaukto trematodu (cērmju) un nematodu infekciju, kā arī noteiktu posmkāju invāziju, ko izraisījuši moksidektīna un triklabendazola jutīgie celmi, ārstēšanai.

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija:

4. INDIKĀCIJA(-S)

Jaukto trematodu (cērmju) un nematodu infekciju, kā arī noteiktu posmkāju invāziju, ko izraisījuši šādi moksidektīna un triklabendazola jutīgie celmi, ārstēšanai:

Parazīts	Pieaudzis		Kavētas stadijas
NEMATODES		L4	
Kuņģa-zarnu nematodes:			
<i>Haemonchus placei</i>	•	•	
<i>Ostertagia ostertagi</i>	•	•	•
<i>Trichostrongylus axei</i>	•	•	
<i>Nematodirus helvetianus</i>	•	•	
<i>Cooperia oncophora</i>	•	•	
<i>Cooperia punctata</i>	•		
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	•		
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	•		
Elpceļu nematode:			
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	•		
TREMATODES			
Aknu parazīts:		6–8 nedēļas nenobriedis	
<i>Fasciola hepatica</i>	•	•	
EKTOPARAZĪTI			
<i>Linognathus vituli</i>	•		
<i>Bovicola bovis</i>	•		
<i>Solenopotes capillatus</i>	•		