

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu un pieteikuma iesniedzēju saraksts dalībvalstīs

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Beļģija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Bulgārija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Čehijas Republika	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Dānija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Francija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai

¹ Izsniegta reģistrācijas apliecība.

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Vācija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Grieķija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Ungārija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Īrija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Itālija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Lietuva	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Luksemburga	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 Mg/MI suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Nīderlande	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Polija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Portugāle	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Rumānija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Slovākija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Spānija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensija injekcijai	300 mg/ml	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai lietošanai

II. pielikums

Zinātniskie secinājumi un *Florgane* 300 mg / ml suspensijas injekcijām liellopiem reģistrācijas apliecības paplašināšanas lietošanai cūkām kā mērķa sugai pamatojums

Florgane 300 mg / ml suspensijas injekcijām liellopiem un cūkām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Florgane 300 mg/ml suspensija injekcijām kā aktīvo sastāvdaļu satur florfenikolu. Florfenikols ir strukturāli radniecīgs tiamfenikolam, un tiem ir līdzīgs farmakoloģiskais profils.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza *Florgane* 300 mg/ml suspensijas injekcijām liellopiem un cūkām un sinonīmisku nosaukumu zāļu pieteikumu decentralizētai procedūrai. Šis pieteikums ir paplašinājums, lai pievienotu cūkas kā mērķa sugu esošai reģistrētai 300 mg/ml florfenikola suspensijas injekcijām lietošanai liellopiem. *Florgane* 300 mg/ml suspensija injekcijām bija reģistrēta lietošanai liellopiem kā *Nuflor* 300 mg/ml suspensijas injekcijām hibrīdzāles, izmantojot decentralizēto procedūru un Vāciju kā atsaucē dalībvalsti, bet iesaistītās dalībvalstis bija Austrija, Beļģija, Bulgārija, Čehijas Republika, Dānija, Francija, Grieķija, Ungārija, Īrija, Itālija, Lietuva, Luksemburga, Nīderlande, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovākija, Spānija un Apvienotā Karaliste.

Paredzētais izmantojums cūkām ir pret florfenikolu jutīgu *Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida* celmu izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai. Piedāvātā deva ir 22,5 mg florfenikola uz kilogramu ķermeņa masas, ko ievada intramuskulāri vienreizējas injekcijas veidā.

Paplašinājuma pieteikumu, līdzīgi kā sākotnējo pieteikumu par lietošanu liellopiem, iesniedza decentralizētas procedūras veidā iepriekš minētajās dalībvalstīs saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 3. punktu. Atsaucē zāles bija *Nuflor Swine* šķīdums injekcijām 300 mg/ml.

Decentralizētās procedūras laikā Dānija konstatēja iespējamu nopietnu risku attiecībā uz nepieciešamo laiku, kādu infekcijas vietā tiek uzturēta par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIC) augstāka koncentrācija. Šie jautājumi palika neatrisināti, un tādēļ Savstarpējās atziņas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMD(v)) sāka pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu. Iesaistītās dalībvalstis nespēja panākt vienošanos par *Florgane* 300 mg/ml suspensijas injekcijām liellopiem reģistrācijas apliecības paplašināšanu, kā mērķa sugu norādot arī cūkas, un tādēļ 2012. gada 19. aprīlī lietu nosūtīja CVMP.

Šo pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu veica, jo bija bažas, ka pieteikuma iesniedzējs nav apmierinošā veidā pierādījis *Florgane* 300 mg/ml suspensijas injekcijām klīnisko iedarbīgumu cūku respiratorās slimības ārstēšanā, ievadot devu 22,5 mg/kg ķermeņa masas vienreizējas intramuskulāras injekcijas veidā.

2. Iesniegto datu novērtējums

Lai novērstu pārvērtēšanas procedūras laikā izteiktās bažas, pieteikuma iesniedzējs iesniedza visus pieejamos datus par *Florgane* 300 mg/ml suspensijas injekcijām iedarbīgumu cūkām kā mērķa sugai. Ņemot vērā iesniegtos datus un atbildot uz jautājumiem, kas bija uzdoti no Vācijas saņemtajā ziņojumā, Komiteja izdarīja turpmāk minētos secinājumus.

2.1. Darbības ilgums

Komiteja vērtēja, vai efektīvās koncentrācijas saglabāšanās mazāk nekā divas dienas pēc vienreizējas lietošanas ir pietiekama smagu *A. pleuropneumoniae* un *P. multocida* ierosinātu respiratoro slimību ārstēšanai cūkām.

Nemot vērā MIC datus jaunākajiem izolātiem, kas iegūti no cūkām, kas slimojušas ar respiratoru slimību pēdējo piecu gadu laikā, florfenikola MIC bija vienvērtīgas, un MIC₉₀ bija 0,25–1 µg/ml *A. pleuropneumoniae* un 0,5 µg/ml *P. multocida*. Florfenikols ir bakteriostatisks un darbojas no laika atkarīgā veidā.

Tā kā florfenikols pēc būtības ir no laika atkarīgs antibakteriāls līdzeklis, T>MIC ir vispiemērotākais farmakokinētikas/farmakodinamikas surogātrādītājs. Tomēr nav pieejami uz pierādījumiem balstīti dati par to, cik ilgi florfenikolam jāpārsniedz MIC ar cūku respiratoro slimību saistītiem mērķa mikroorganismiem. Tas attiecas gan uz to, cik ilgi koncentrācijai jāpārsniedz MIC visā dozēšanas intervālā, gan uz kopējo turpmāk efektīvai ārstēšanai nepieciešamo devu skaitu. Līdz ar to farmakokinētikas/farmakodinamikas analīzes var sniegt tikai aptuvenu informāciju par devu, un klīniskie pētījumi ir būtiski ierosinātās dozēšanas shēmas apstiprināšanai.

Pamatojoties uz GLP principiem atbilstošu devas titrēšanas pētījumu, izmantojot mākslīgi ar *A. pleuropneumoniae* inficētas cūkas, turpmākai novērtēšanai klīniskā lauka pētījumā izvēlējās divas florfenikola devas, ko atbalstīja farmakokinētikas/farmakodinamikas analīze.

GCP principiem atbilstošā nejaušinātā maskētā kontrolētā klīniskā lauka pētījumā pierādīja, ka *Florgane* 300 mg/ml ar *A. pleuropneumoniae* un *P. multocida* saistītas cūku respiratorās slimības ārstēšanā, vienreizēji intramuskulāri ievadot gan 22,5 mg/kg, gan 30 mg/kg devu, ir līdzvērtīgs kontroles zālēm, kas satur 300 mg florfenikola/ml un ko ievada intramuskulāri devā pa 15 mg/kg ķermeņa masas divas reizes ar 48 stundu starplaiku. Pētījumā iekļautās cūkas slimoja ar vieglu vai vidēji smagu respiratoro slimību, ko uzskata par atbilstošu lauka apstākļiem, kad dzīvniekus ārstē cik ātri vien iespējams, kamēr cūku respiratorās slimības pazīmes nav kļuvušas smagas. Devai 30 mg/kg nekonstatēja papildu ieguvumu attiecībā uz iedarbīgumu, salīdzinot ar devu 22,5 mg/kg ķermeņa masas, tādēļ devu 22,5 mg/kg ķermeņa masas atzina par ieteicamo ārstēšanai izmantojamo devu.

2.2. Devas nozīme mikrobu rezistences attīstībā

Komiteja izvērtēja, vai piedāvātā vienreizējā deva 22,5 mg/kg ķermeņa masas intramuskulāri var izraisīt ilgu subterapeitisko periodu (piemēram, zem MIC) un tādējādi veicināt rezistences veidošanos pret florfenikolu.

Rezistence pret florfenikolu cūku respiratoro patogēnu vidū aizvien ir ļoti neliela, lai gan aktīvā viela cūkām respiratorās slimības ārstēšanai ir lietota vairāk nekā desmit gadu. Plazmīdu mediētā rezistence cūku respiratoro patogēnu vidū konstatēta reti, bez norādes par tās izplatīšanos. Florfenikola lietošana cūkām neradīja nozīmīgu mērķa patogēnu rezistenci. Farmakokinētikas dati liecina, ka aktīvās sastāvdaļas eliminācija nav atkarīga no zāļu formas un devas, kamēr vien tiek izpildīta absorbcijas fāze. Taču nav pieejami farmakokinētikas dati par terminālām fāzēm, kas varētu ļaut precīzi salīdzināt *Florgane* 300 mg/ml suspensiju injekcijām un tradicionālās zāļu formas attiecībā uz subterapeitiskās koncentrācijas ilgumu. Tādēļ ietekmi uz rezistences veidošanos pret florfenikolu, intramuskulāri lietojot piedāvāto vienreizējo devu 22,5 mg/kg ķermeņa masas, salīdzinājumā ar reģistrētām dozēšanas shēmām var noteikt ar grūtībām. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, šajā gadījumā nav iespējams secināt, vai rezistences veidošanās risks būtu atkarīgs no devas.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Florgane 300 mg/ml suspensija injekcijām kā aktīvo sastāvdaļu satur florfenikolu. Florfenikols ir strukturāli radniecīgs tiamfenikolam, un tiem ir līdzīgs farmakoloģiskais profils. Šī aktīvā viela ir

iekļauta veterinārajās zālēs, kas pašlaik reģistrētas vairākās Eiropas Savienības valstīs liellopiem un cūkām elpceļu slimību ārstēšanai.

Norādītais pieteikums, iesniegts decentralizētās procedūras ietvaros, ir tā dēvētais "hibrīdpieteikums" saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 3. punktu. Atsauces veterinārās zāles ir *Nuflor Swine* 300 mg/ml šķīdums injekcijām. *Florgane* 300 mg/ml suspensija injekcijām atšķiras no atsauces veterinārā zālēm ar vienreizēju lietošanu, zāļu formu un sastāvu.

Šīs zāles ir pieejamas četru lielumu vairākdevu flakonos pa 50 ml, 100 ml, 250 ml un 500 ml.

Tiešs terapeitisks ieguvums

Cūku respiratorā slimība ir viena no nozīmīgākajām slimībām cūkkopībā, ko izraisa uzņēmīgu cūku inficēšanās ar vīrusu un obligāti un fakultatīvi patogēnām baktērijām un kurai nepieciešama efektīva terapija.

Florgane 300 mg/ml suspensijas injekcijām ieguvums ir tas, ka ar to var ārstēt cūku respiratoro slimību, kas saistīta ar jutīgu *Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida*. Pierādīts, ka šīs zāles ir līdzvērtīgas apstiprinātām florfenikolu saturošām kontroles zālēm, kas lietojamas divreiz ar 48 stundas ilgu starplaiku.

Netiešie vai papildu ieguvumi

Vienreizējas devas terapija konkrētam dzīvniekam sniedz ieguvumus (mazāk darba zāļu lietotājam, mazāk ārstēšanas kļūdu, mazāk darbību ar cūkām, kas rada mazāk stresa), salīdzinot ar vairākdevu terapiju un/vai perorālu grupu terapiju.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā nevērtēja kvalitāti, lietotāja drošumu mērķa dzīvniekiem, risku apkārtējai videi un vielas atlikumus.

Rezistence

Rezistence pret florfenikolu cūku respiratoro patogēnu vidū aizvien ir ļoti neliela, lai gan *Nuflor Swine* 300 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām respiratorās slimības ārstēšanai ir lietots vairāk nekā desmit gadu. Pieteikumā norādītajām baktēriju sugām pierādīta laba jutība pret florfenikolu, MIC90 pret *P. multocida* un *A. pleuropneumoniae* ir 0,5 µg/ml.

Plazmīdu mediētā rezistence cūku respiratoro patogēnu vidū konstatēta reti, bez norādes par tās izplatīšanos. Florfenikola lietošana cūkām neradīja nozīmīgu mērķa patogēnu rezistenci. *Florgane* 300 mg/ml neatšķirsies no iepriekšējām florfenikola zāļu formām attiecībā uz eliminācijas fāzi no plazmas un subterapeitiskiem periodiem.

Riska pārvaldība vai riska mazināšanas pasākumi

Zāļu aprakstā tiek saglabāti atbilstoši brīdinājumi. Šīs pārskatīšanas procedūras rezultātā nav nepieciešami plašāki riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi.

Ieguvumu un riska attiecības novērtēšana un secinājumi

Kopumā uzskata, ka pieteikuma iesniedzēja iesniegtā datu pakete ir pietiekama, ņemot vērā šī reģistrācijas apliecības paplašināšanas pieteikuma raksturu (hibrīdpieteikums). Uzskata, ka *Florgane* 300 mg/ml suspensijas injekcijām liellopiem un cūkām ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Zinātniskie secinājumi un *Florgane* 300 mg / ml suspensijas injekcijām liellopiem reģistrācijas apliecības paplašināšanas lietošanai cūkām kā mērķa sugai pamatojums

Tā kā:

- CVMP pārskatīja visus pieejamos datus, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis, lai atbalstītu šo zāļu lietošanu cūkām kā mērķa sugai pret florfenikolu jutīgu *Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida* celmu izraisītu respiratoro infekciju ārstēšanai, lietojot 22,5 mg florfenikola/kg ķermeņa masas intramuskulāri vienreizējas injekcijas veidā;
- uzskata, ka pieteikuma iesniedzēja iesniegtā datu pakete ir pietiekama, ņemot vērā šī reģistrācijas apliecības paplašināšanas pieteikuma raksturu (hibrīdpieteikums);
- uzskata, ka nepalielinās antibakteriālās rezistences veidošanās risks;

izdarīts vispārējs secinājums, ka iedarbīguma datu kopums ir atbilstošs, lai apliecinātu zāļu iedarbīgumu cūkām kā mērķa sugai, lietojot 22,5 mg florfenikola/kg ķermeņa masas intramuskulāri vienreizējas injekcijas veidā pret florfenikolu jutīgu *Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida* celmu izraisītu respiratoro infekciju ārstēšanai.

Tādēļ CVMP ieteica paplašināt 1. pielikumā minēto veterināro zāļu reģistrācijas apliecības, norādot cūkas kā mērķa sugu. Šo zāļu apraksti, marķējuma teksti un lietošanas instrukcijas saglabājas atbilstoši galīgajai redakcijai, par ko panākta vienošanās Koordinācijas grupas procedūras gaitā, kā norādīts 3. pielikumā.

III. pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Derīgs zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgajās versijās, kas ir izstrādātas Koordinācijas grupas procedūras gaitā.