

I pielikums

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

Dalībvalsts ES/EEZ	Iesniedzējs	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Beļģija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Dānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Francija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Vācija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Grieķija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Īrija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Itālija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri

Dalībvalsts ES/EEZ	Iesniedzējs	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Luksemburga	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Nīderlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Portugāle	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Spānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri
Apvienotā Karaliste	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Šķīdums injekcijai	300 mg/ml	Liellopi un aitas	Liellopiem – subkutāni un intramuskulāri Aitām – intramuskulāri

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta,
marķējuma un lietošanas instrukcijas grozījumu veikšanai**

Nuflor 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem un aitām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Nuflor 300 mg/ml injekciju šķīdums liellopiem un aitām kā aktīvo vielu satur florfenikolu. Florfenikols ir strukturāli saistīts ar tiamfenikolu, un tam ir līdzīgas farmakoloģiskās īpašības. Šī aktīvā viela ir pašlaik vairākās Eiropas Savienības valstīs reģistrēto, liellopiem un cūkām elpceļu slimību ārstēšanai paredzēto veterināro zāļu sastāvā. Aitām ierosinātā indikācija ir pret florfenikolu jutīgu *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) un *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) izraisītu elpceļu infekciju ārstēšana, lietojot devā pa 20 mg florfenikola/kg ķermeņa masas intramuskulāri dienā trīs dienas pēc kārtas.

Pieteikuma iesniedzējs Intervet International BV iesniedza decentralizētās procedūras (DCP) pieteikumu esošās Nuflor 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem reģistrācijas apliecības paplašināšanai (Regulas (EK) Nr. 1234/2008 19. pants), pievienojot aitas kā mērķa sugu. Pieteikums bija iesniegts, norādot Īriju kā atsauces dalībvalsti un Beļģiju, Dāniju, Franciju, Vāciju, Grieķiju, Itāliju, Luksemburgu, Nīderlandi, Portugāli, Spāniju un Apvienoto Karalisti kā iesaistītās dalībvalstis.

Decentralizētās procedūras laikā divas iesaistītās dalībvalstis konstatēja iespējami nopietnu risku saistībā ar ierosinātām indikācijām (Francija) un zāļu efektivitāti (Dānija). Šīs problēmas palika neatrisinātas, un tādēļ CMD(v) uzsāka pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu. Procedūras laikā pieteikuma iesniedzējs iesniedza papildu datus un Francijas aktualizētie jautājumi par ierosinātām indikācijām tika atrisināti. Dānijas izteiktās bažas netika novērstas, un līdz ar to lietu 2011. gada 21. septembrī nosūtīja CVMP.

Šīs pārvērtēšanas procedūras pamatā esošās bažas bija saistītas ar zāļu efektivitāti. Pamatojoties uz dosjē datiem par florfenikola minimālo inhibējošo koncentrāciju ($MIC_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) un tā farmakokinētisko/farmakodinamisko (FK/FD) plazmas profilu, iebilstošā dalībvalsts uzskatīja, ka iedarbības periods pie MIC_{90} koncentrācijas ir pārāk īss. Tāpat uzskatīja, ka nesekmīgas terapijas biežums pieteikuma iesniedzēja iesniegtajā klīniskajā lauka pētījumā ir pārāk liels. Pamatojoties uz to, iebilstošā dalībvalsts izteica bažas, ka var tikt lietota nepietiekama deva un ka var palielināties rezistences pret florfenikolu veidošanās risks.

2. Iesniegto datu novērtējums

Lai atrisinātu pārvērtēšanas laikā izteiktās bažas, pieteikuma iesniedzējs iesniedza visus datus, kas pieejami par efektivitāti aitām.

Farmakokinētikas/farmakodinamikas dati (FK/FD)

Terapijas intervāla pietiekamība bija viens no galvenajiem pārvērtēšanas procedūras laikā apspriestajiem tematiem. Bija bažas, ka florfenikola deva 20 mg/kg, ievadīta intramuskulāri ik pēc 24 stundām neuzturēs aktīvu/efektīvu florfenikola koncentrāciju injekcijas vietā injekciju starplaikā (t. i., 24 stundas).

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza detalizētus farmakodinamikas un farmakokinētikas datus, lai pamatotu pieteikumā iekļautajai indikācijai ierosināto devu. Šie dati apkopojami šādā veidā:

- florfenikola MIC_{90} vērtības mērķa patogēniem *M. haemolytica* un *P. multocida* ir robežās no 0,5 līdz $1 \mu\text{g/ml}$. Izolātus, uz kuriem balstīti dati par MIC , ieguva no aitām ar elpceļu slimību laika posmā no 2006. līdz 2010. gadam.
- Pamatojoties uz iesniegtajiem farmakodinamikas datiem, var izdarīt šādu secinājumu:

- florfenikolam ir izteikta baktericīda iedarbība, un minimālā baktericīdā koncentrācija (*MBC*) ir tāda pati vai vienu atšķaidījumu augstāka nekā pārbaudīto celmu *MIC*. Florfenikola koncentrācija $4 \times MIC$ ($2 \mu\text{g/ml}$) *M. haemolytica* izolātiem izraisīja baktēriju skaita samazināšanos par 99,9 % (samazinājums par 3-Log pakāpēm) 4–8 stundu laikā. Tāpat florfenikola koncentrācija $2 \times MIC$ ($0,5\text{--}1 \mu\text{g/ml}$) *P. multocida* izolātiem izraisīja baktēriju skaita samazināšanos par 3-Log pakāpēm 10–24 stundu laikā. Pamatojoties uz datiem par *M. haemolytica*, redzams, ka laiks līdz 3-Log pakāpju samazinājuma sasniegšanai samazinājās, palielinoties florfenikola koncentrācijai, un
- jau pēc divu stundu ilgas iedarbības florfenikolam piemīt pēc antibiotiku lietošanas raksturīga ietekme ($1\text{--}3$ stundas koncentrācijā $\geq 1 \mu\text{g/ml}$). Dati liecina, ka tad, ja florfenikola koncentrācija plazmā/audos pārsniedz *MIC* ilgāk nekā divas stundas, iespējama izteikta pēc antibiotiku lietošanas raksturīga ietekme.
- Lai gan *M. haemolytica* celmiem novēroja zināmu noslieci uz atkarību no koncentrācijas, ja antibiotikas koncentrācija pārsniedz *MIC* vai ir divreiz lielāka par *MIC*, nāvējošā ietekme/kinētika būtiski nepalielinās. Līdz ar to florfenikols pamatā darbojas kā baktericīda, no laika atkarīga antibiotika. Pieejamie dati liecina, ka šai antibiotikai nozīmīgākais parametrs efektivitātes paredzēšanai ir laiks, kad koncentrācija ir augstāka par *MIC*.
- Pamatojoties uz pivotālā farmakokinētikas pētījumā apkopotiem datiem, redzams, ka pēc ierosinātās ieteicamās terapeitiskās devas intramuskulāras ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā $\sim 9\text{--}10 \mu\text{g/ml}$ tiek sasniegta aptuveni vienu stundu pēc ārstēšanas. Bija aprēķināts, ka eliminācijas pusperiods ir $13,76 \pm 6,42$ stundas. Lietojot atkārtoti 20 mg/kg vienreiz dienā trīs dienas (ierosinātā deva), bija vērojama zināma uzkrāšanās (uzkrāšanās faktors 1,48). Vidējā florfenikola koncentrācija serumā saglabājās virs $1 \mu\text{g/ml}$ (MIC_{90}) līdz 18 stundām ilgi pēc zāļu lietošanas ieteicamā terapeitiskā devā.
- Ir pieejami dažādi pētījumi par florfenikola izkliedi bronhu sekrētā cilvēkam un dažādām dzīvnieku sugām (cūkām un teļiem). Pamatojoties uz pieejamiem datiem, redzams, ka plaušu audos/bronhu sekrētā sasniegtā florfenikola koncentrācija ir vismaz tikpat augsta kā serumā. Lai gan līdzīgi dati aitām nav iegūti, ir pamats uzskatīt, ka plazmā sasniegtā florfenikola koncentrācija atspoguļo koncentrāciju, kāda tiks sasniegta plaušās.

CVMP atzina, ka *MIC* un farmakokinētikas dati, kā arī tas, kas zināms par florfenikola nonāvēšanas kinētiku un pēc antibiotiku lietošanas raksturīgo ietekmi (*PAE*), atbalsta ieteikto ārstēšanas intervālu (24 stundas) mērķa patogēniem ar *MIC* līdz $1 \mu\text{g/ml}$ un liecina, ka ierosinātā florfenikola deva 20 mg/kg un ierosinātais ārstēšanas starplaiks 24 stundas varētu būt piemērots pārbaudīšanai klīniskos apstākļos ar *M. haemolytica* un *P. multocida* saistītas elpceļu infekcijas ārstēšanai. Ņēma vērā, ka pašlaik aitū elpceļu slimības izraisošiem patogēniem nav starptautiski apstiprinātas robežkoncentrācijas jutības noteikšanai pret florfenikolu. (Klīniskā robežkoncentrācija ir *MIC* vērtība, ko klīnikas speciālisti izmanto, lai klasificētu baktērijas kā jutīgas vai rezistentas pret noteiktu antibakteriālu līdzekli, un tādējādi ir izmantojams kā klīniskās efektivitātes mērs.)

Devas noteikšanas pētījums

Lai atbalstītu ierosināto ieteicamo terapeitisko devu, pieteikuma iesniedzējs veica visaptverošu devas noteikšanas pētījumu, izmantojot elpceļu slimības eksperimentālu modeli un pārbaudāmos dzīvniekus inficējot ar *M. haemolytica*. Šā pētījuma rezultāti pierādīja, ka florfenikols, lietojot vienreiz dienā pa 10 , 20 vai 30 mg/kg , bija efektīvs aitām *M. haemolytica* ierosinātas pneimonijas ārstēšanai. Lineārās tendences analīzes, vērtējot 4. un 6. dienas rektālās temperatūras datus (primārais mainīgais rādītājs) liecina, ka devas un atbildes reakcijas plato tika sasniegts pie florfenikola devas 20 mg/kg . Sekundārie mainīgie (piemēram, mirstība, patogēna konstatēšana, plaušu masa, bojājuma masa) apstiprina, ka 20 mg/kg ir efektīvāka deva par 10 mg/kg . Šķiet, ka nav ieguvuma, palielinot devu līdz 30 mg/kg .

Izvēlētā deva un terapijas starplaiks atbilda par FK/FD izdarītajiem secinājumiem. Pamatojoties uz pieejamiem farmakodinamikas datiem, atzīts, ka devai, kas izvēlēta, pamatojoties uz šo pētījumu, vajadzētu liecināt arī par iespējamo efektivitāti pret *P. multocida*.

Lauka pētījums

Pieteikuma iesniedzējs veica vienu lauka pētījumu, lai noteiktu pārbaudāmo zāļu efektivitāti un drošumu, lietojot florfenikolu pa 20 mg/kg ķermeņa masas intramuskulāri vienreiz dienā trīs dienas aitām ar dabīgā veidā iegūtām elpceļu infekcijām. Pētījumu veica vairākos centros Vācijā un Spānijā. Plānojuma ziņā lauka pētījums atbilda EMA/CVMP vadlīniju ieteikumiem. Pamatojoties uz lauka pētījuma konstatējumiem, pieteikuma iesniedzējs secināja, ka, ņemot vērā primāro efektivitātes parametru – nesekmīgas terapijas biežumu, *Nuflor* var uzskatīt par efektīvāku (4. dienā) vai līdzvērtīgu (11. dienā) pozitīvam kontroles līdzeklim, kas satur 100 mg/ml oksitetraciklīna, lietojot ar *M. haemolytica* vai *P. multocida* saistītas elpceļu slimības ārstēšanai aitām. Pētījuma secinājumi ir apstiprināti. Lai gan bija daži iebildumi par oksitetraciklīna kā pozitīva kontroles līdzekļa izmantošanu, ir apstiprināts, ka salīdzināšanai izvēlētais līdzeklis ir lietojams aitām elpceļu slimības ārstēšanai un to bieži izmanto kā pirmās rindas terapiju, kas, visticamāk, tiks lietota bez informācijas par slimību izraisošo mikroorganismu jutību. Tādēļ tā izmantošana par pozitīvo kontroles līdzekli atbilst spēkā esošiem norādījumiem un tiek atzīta par pareizu.

Secinājums

Ņemot vērā visus datus, kas iesniegti rakstveidā un ko pieteikuma iesniedzējs paudis mutiski skaidrojumu sniegšanas laikā, CVMP secināja, ka pieejamie dati ir atbilstoši, lai apliecinātu *Nuflor* 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem un aitām efektivitāti, lietošanas veids ir pa 20 mg/kg dienā intramuskulāri trīs dienas pēc kārtas ar *M. haemolytica* un *P. multocida* saistītas elpceļu slimības ārstēšanai. Tomēr CVMP atzina, ka jāveic grozījumi zāļu apraksta 4.9. apakšpunktā, lai paskaidrotu, ka aitām ieteicamā terapeitiskā deva un terapijas starplaiks ir noteikts, pamatojoties uz laiku, kad vidējā florfenikola koncentrācija ir virs MIC90 (skatīt III pielikumu).

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Nuflor 300 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un aitām kā aktīvo vielu satur florfenikolu. Florfenikols ir strukturāli saistīts ar tiamfenikolu, un tam ir līdzīgas farmakoloģiskās īpašības. Šī aktīvā viela ir pašlaik vairākās Eiropas Savienības valstīs reģistrēto, liellopiem un cūkām elpceļu slimību ārstēšanai paredzēto veterināro zāļu sastāvā.

Konkrētais pieteikums, kas iesniegts decentralizētas procedūras veidā, ir *Nuflor* 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem esošās reģistrācijas apliecības paplašinājums, lai pievienotu aitas kā mērķa sugu.

Tiešie terapeitiskie ieguvumi

Florfenikola ieguvums ir iespēja efektīvi ārstēt ar jutīgu *M. haemolytica* un *P. multocida* saistītu elpceļu slimību aitām.

Papildu ieguvumi

Nav.

Riska novērtējums

Kvalitāti, drošumu lietotājam, risku apkārtējai videi un atliekvielas šajā pārvērtēšanas procedūrā nevērtēja.

Drošums mērķa dzīvniekiem

Šo dosjē daļu šajā pārvērtēšanas procedūrā nevērtēja, jo atsaucis dalībvalsts neizteica bažas, un bažas neradās arī procedūras laikā, jo deva paliek tāda pati, kā ierosināts un apstiprināts no atsaucis dalībvalsts puses.

Riska pārvaldības vai riska mazināšanas pasākumi

Zāļu aprakstā iekļautie brīdinājumi aizvien ir piemēroti, veicot tālāk 2.4. apakšpunktā norādīto izmaiņu. Šīs pārvērtēšanas procedūras rezultātā papildu riska pārvaldības vai riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami. Bažas saistībā ar lielo nesekmīgas terapijas biežumu un iespējamo neefektivitāti ir iztirzātas pie ieguvuma novērtējuma.

Ieguvumu un riska attiecības novērtēšana

Kopumā *Nuflor* 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem un aitām ieguvumu un riska attiecību uzskata par pozitīvu. Bažas, kas saistītas ar zāļu efektivitāti, jo īpaši ar lielo nesekmīgas terapijas biežumu, tika novērtētas, un ir apstiprināts, ka zālēm ir pierādīta efektivitāte *M. haemolytica* un *P. multocida* ierosinātas elpceļu slimības ārstēšanā aitām, lietošanas veids ir pa 20 mg/kg ķermeņa masas vienreiz dienā intramuskulāri trīs dienas.

Secinājums

Pamatojoties uz datiem, kas iesniegti saistībā ar bažām, kas ir pamatā šai pārvērtēšanas procedūrai, Veterināro zāļu komiteja (CVMP) secināja, ka ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga.

Zāļu apraksta grozījumu veikšanas pamatojums

Nemot vērā visus datus, kas sniegti rakstiski un mutiski skaidrojumu sniegšanas laikā, CVMP secināja, ka:

- MIC un farmakokinētikas dati, kā arī tas, kas ir zināms par florfenikola nonāvēšanas kinētiku un pēc antibiotiku lietošanas raksturīgo ietekmi, apliecina ieteikto terapijas starplaiku (24 stundas) mērķa elpceļu patogēniem ar MIC līdz 1 µg/ml, lietojot zāles aitām ierosinātajā devā pa 20 mg florfenikola/kg ķermeņa masas;
- ierosināto dozēšanas shēmu apstiprina arī devas noteikšanas pētījums, izmantojot eksperimentālu elpceļu slimības modeli, kad dzīvnieki inficēti ar *Mannheimia haemolytica*, un
- lauka pētījums, kas veikts saskaņā ar EMA/CVMP vadlīniju ieteikumiem, parādīja, ka *Nuflor*, lietots saskaņā ar ierosināto dozēšanas shēmu, bija līdzvērtīgs reģistrētām atsaucis zālēm *Terramycin* 100 mg/ml, lietojot ar *Mannheimia haemolytica* vai *Pasteurella multocida* saistītas elpceļu slimības ārstēšanai aitām.

Vispārējais secinājums ir tāds, ka efektivitātes datu kopa kopumā ir atbilstoša, lai apliecinātu *Nuflor* 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem un aitām efektivitāti, lietošanas veids ir pa 20 mg/kg dienā intramuskulāri trīs dienas pēc kārtas ar *M. haemolytica* un *P. multocida* saistītas elpceļu slimības ārstēšanai aitām. CVMP atzina, ka jāveic grozījumi zāļu apraksta 4.9. apakšpunktā, lai paskaidrotu, ka aitām ieteicamā terapeitiskā deva un terapijas starplaiks ir noteikts, pamatojoties uz laiku, kad vidējā florfenikola koncentrācija ir virs MIC₉₀.

Tādēļ CVMP secināja, ka Dānijas izteiktiem iebildumiem nevajadzētu būt par iemeslu *Nuflor* 300 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem un aitām reģistrācijas apliecības neizsniegšanai, jo zāļu kopējā ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā, kas izklāstītas III pielikumā.

III pielikums

Grozījumi attiecīgajās zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas nodaļās

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija ir galīgā versija, kas sasniegta Koordinācijas grupas procedūras laikā ar šādiem grozījumiem:

Pievienot šādu tekstu attiecīgajās produkta informācijas nodaļās:

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

.....

Aitām:

.....

Farmakokinētiskie pētījumi pierāda, ka vidējā plazmas koncentrācija paliek virs MIK_{90} ($1 \mu\text{g/ml}$) līdz 18 stundām ilgi, lietojot ieteiktās ārstēšanas devas. Iesniegtie pirmsklīniskie dati atbalsta ieteicamo ārstēšanas intervālu (24 stundas) pret patogēnajiem ierosinātājiem ar MIK līdz $1 \mu\text{g/ml}$.

Lietošanas instrukcija

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

.....

Aitām:

.....

Farmakokinētiskie pētījumi pierāda, ka vidējā plazmas koncentrācija paliek virs MIK_{90} ($1 \mu\text{g/ml}$) līdz 18 stundām ilgi, lietojot ieteiktās ārstēšanas devas. Iesniegtie pirmsklīniskie dati atbalsta ieteicamo ārstēšanas intervālu (24 stundas) pret patogēnajiem ierosinātājiem ar MIK līdz $1 \mu\text{g/ml}$.