

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичните форми, количеството на активната субстанция в дозова единица от ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение, заявителите в държавите членки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител	Наименование	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Австрия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
България	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Чешка република	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Франция ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение

¹ Издаден лиценз за употреба

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител	Наименование	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Германия ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Унгария	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Ирландия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Литва	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Люксембург	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 Mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител	Наименование	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Нидерландия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Португалия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Румъния	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Словакия	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Испания ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Суспензия Инжекционна	300 mg/ml	говеда и прасета	Интрамускулно приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за издаване на разширение на лиценза за употреба за Florgane 300 mg / ml инжекционна суспензия за говеда и добавянето на свине като вид животни, за които е предназначен ВМП

Общо резюме на научната оценка на Florgane 300 mg / ml инжекционна суспензия за говеда и свине

1. Въведение

Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия съдържа флорфеникол (*florfenicol*) като активна съставка. Флорфеникол е структурно свързан с тиамфеникол и има подобен фармакологичен профил.

Заявителят подава заявление за децентрализирана процедура за Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и свине и свързани с него имена. Настоящото заявление е за разширяване на лиценза с цел добавянето на свине като вид животни, за които е предназначен настоящият продукт 300 mg флорфеникол/ml инжекционна суспензия, лицензиран за употреба при говеда. Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия е лицензиран за употреба при говеда като хибрид на Nuflor 300 mg/ml инжекционен разтвор по децентрализираната процедура, като Германия е референтната държава членка, а Австрия, Белгия, България, Чешката република, Дания, Франция, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Литва, Люксембург, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Испания и Обединеното кралство – засегнатите държави членки.

Предназначението за употреба при свине е за лечение на респираторни инфекции, причинени от щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*, податливи към флорфеникол. Предложената доза е 22,5 mg флорфеникол/kg телесно тегло чрез интрамускулно приложение като еднократна инжекция.

Настоящото заявление за разширение е подадено чрез децентрализирана процедура по член 13, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО, както е изменена, до горепосочените държави членки, както първоначалното заявление за говеда. Референтният продукт е Nuflor Swine 300 mg/ml инжекционен разтвор.

По време на децентрализираната процедура Дания идентифицира потенциални сериозни рискове по отношение на необходимата продължителност на устойчивата концентрация над минималната инхибираща концентрация (MIC) на мястото на инфекцията. Тези въпроси остават нерешени и затова е започната процедура за сезиране по член 33, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – ветеринарни продукти (CMD (V)). Засегнатите държави членки не успяват да постигнат съгласие по отношение на разширението на лиценза за употреба на Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда с цел добавянето на свине като вид животни, за които е предназначен ВМП, и затова CVMP е сезиран по въпроса на 19 април 2012 г.

Сезирането по член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО е предприето поради опасения, че заявителят не е доказал по удовлетворителен начин клиничната ефикасност на Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия като еднократна интрамускулна доза от 22,5 mg/kg телесно тегло при лечението на респираторни заболявания при свине.

2. Оценка на предоставените данни

За да отговори на въпросите, повдигнати при сезирането, заявителят представя всички налични данни за ефикасността на Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за свине като вид животни, за които е предназначен ВМП. Като взема предвид предоставените данни, Комитетът

направи следните заключения по въпросите, повдигнати в получената от Германия нотификация.

2.1. Продължителност на ефекта

Комитетът разглежда дали продължителността на ефикасните концентрации под 2 дни след еднократно приложение се счита за достатъчна за лечение на тежки респираторни заболявания, причинени от *A. pleuropneumoniae* и *P. multocida*, при свине.

Като се отчетат данните за MIC от последните изолати, получени от свине, страдащи през последните 5 години от респираторни заболявания, флорфеникол показва приемливи MIC с MIC₉₀ диапазон от 0,25 – 1 µg/ml за *A. pleuropneumoniae* и 0,5 µg/ml за *P. multocida*. Флорфеникол е бактериостатик и оказва време-зависима активност.

Тъй като по дефиниция флорфеникол е време-зависимо антимикробно средство, $T > MIC$ е най-подходящият фармакокинетичен/фармакодинамичен заместител. Липсват обаче налични данни, основани на доказателства, за необходимата продължителност на периода от време над MIC за флорфеникол и целевите организми, свързани с респираторни заболявания при свинете. Това се отнася както за продължителността на времето, необходимо да бъде над MIC в рамките на целия дозов интервал, така и за общия брой на последващото(-ите) дозиране(-ия), необходимо(-и) за ефикасно лечение. Следователно фармакокинетичните/фармакодинамични анализи могат да осигурят само приблизителна точност за определяне на дозата, а за потвърждение на предложената схема на дозиране от съществено значение са клиничните проучвания.

Въз основа на проучване с титриране на дозата, съвместимо с ДЛП, което използва изкуствено заразени с *A. pleuropneumoniae* свине, са избрани две дози от флорфеникол за допълнителна оценка в клинично полево проучване, което е подкрепено от фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ.

В съвместимото с ДКП рандомизирано сляпо контролирано клинично полево проучване е доказано, че Florgane 300 mg/ml е не по-лош за лечение на респираторни заболявания при свине, свързани с *A. pleuropneumoniae* и *P. multocida*, при приложение на единични интрамускулни дози от 22,5 mg/kg и 30 mg/kg телесно тегло в сравнение с контролния продукт, съдържащ 300 mg флорфеникол/ml, приложен в доза от 15 mg/kg телесно тегло интрамускулно два пъти през 48 часа. Свинете, участващи в проучването, са страдали от лека до умерена форма на респираторно заболяване, което се счита в съответствие с полевата ситуация, при която животните се третират възможно най-рано преди симптомите на респираторното заболяване при свинете да станат тежки. Дозата от 30 mg/kg не оказва допълнителна полза по отношение на ефикасността в сравнение с дозата от 22,5 mg/kg телесно тегло, затова последната е приета като препоръчителна доза за лечение.

2.2. Значение на дозата за развитието на антимикробна резистентност

Комитетът разглежда дали предложената доза от 22,5 mg/kg телесно тегло интрамускулно еднократно може да доведе до дълъг субтерапевтичен период (напр. под MIC) и по този начин до развитието на резистентност към флорфеникол.

Резистентността към флорфеникол остава много ниска сред респираторните патогени при свине, като се има предвид, че активната субстанция се използва при респираторно заболяване при свине в продължение на повече от едно десетилетие. Сред респираторните патогени при свине плазмид-медирана резистентност е идентифицирана само в редки случаи, без индикация за разпространение. Употребата на флорфеникол при свине не е генерирала значителна

резистентност към целевите патогени. Фармакокинетичните данни показват, че елиминирането на активната съставка не зависи от формата и дозата, доколкото абсорбционната фаза е завършена. Няма обаче налични фармакокинетични данни за крайните фази, което би позволило ясно сравнение между Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия и конвенционалните форми по отношение на продължителността на субтерапевтичните концентрации. Следователно трудно може да се определи влиянието върху развитие на резистентност към флорфеникол, когато се използва в предложената доза от 22,5 mg/kg телесно тегло интрамускулно еднократно в сравнение с разрешените схеми на дозиране. Въз основа на наличните данни в този случай не е възможно да се направи заключението дали рискът за степента на развитие на резистентност ще бъде зависим от дозата.

3. Оценка полза-риск

Въведение

Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия съдържа флорфеникол като активна съставка. Флорфеникол е структурно свързан с тиамфеникол и има подобен фармакологичен профил. Активната субстанция е включена във ветеринарномедицински продукти, лицензирани понастоящем в няколко страни в Европейския съюз, за употреба при говеда и свине за лечение на респираторни заболявания.

Въпросното заявление, подадено чрез децентрализираната процедура, е т.нар. „хибридно заявление“ по член 13, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО. Референтният ветеринарномедицински продукт е Nuflor Swine 300 mg/ml инжекционен разтвор. Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия се различава от референтния ветеринарномедицински продукт по своето еднократно приложение, различна фармацевтична форма и състав.

Продуктът е представен в четири размера мултидозови флакони от 50 ml, 100 ml, 250 ml и 500 ml.

Директна терапевтична полза

Респираторните заболявания при свинете са едни от най-важните при отглеждането на свине вследствие на инфекция на податливи свине с вирус и задължително и факултативно патогенни бактерии, която изисква ефективно терапевтично лечение.

Ползата от Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия е, че могат да бъдат лекувани респираторни заболявания при свине, свързани с податливи *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*. Продуктът се оказва не по-лош от установения контролен продукт, съдържащ флорфеникол, който се прилага два пъти през 48 часа.

Индиректни или допълнителни ползи

Лечение с еднократна доза на отделното животно има предимства (по-малко работа за потребителя, по-малко грешки на лечение, по-малко манипулации върху свинете, което води до по-малко стрес) пред многодозова терапия и/или перорално групово лечение.

Оценка на риска

При тази процедура по сезиране не са оценени качеството, безопасността на видовете животни, за които е предназначен ВМП, безопасността на потребителя, риска за околната среда и остатъчните количества.

Резистентност

Резистентността към флорфеникол остава много ниска сред респираторните патогени при свинете, а Nuflor Swine 300 mg/ml инжекционен разтвор се използва при свине от повече от едно десетилетие за респираторни заболявания. За заявените бактериални видове е определена добра чувствителност срещу флорфеникол с MIC₉₀ стойности от 0,5 µg/ml за *P. multocida* и *A. pleuropneumoniae*.

Сред респираторни патогени при свинете плазмид-медирана резистентност е идентифицирана само в редки случаи, без индикация за разпространение. Употребата на флорфеникол при свинете не е генерирала значителна резистентност към целевите патогени. Florgane 300 mg/ml няма да се различава от предишните флорфеникол формулировки по отношение на фазата на плазмено елиминиране и субтерапевтичните периоди.

Мерки за управление или за облекчаване на риска

Предупрежденията в литературата за продукта остават оправдани. Не се изискват допълнителни мерки за управление или за облекчаване на риска като следствие от тази процедура по сезиране.

Оценка и заключение относно съотношението полза/риск

Като цяло, представеният от заявителя пакет с данни се счита за достатъчен предвид естеството на това заявление за разширение на лиценза за употреба (хибридно заявление). В заключение съотношението полза/риск се счита за положително за Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и свине.

Основания за издаване на разширение на лиценза за употреба за Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и свине като вид животни, за които е предназначен ВМП

Като се има предвид, че:

- CVMP разглежда всички налични данни, представени от заявителя в подкрепа на употребата на продукта при свинете като вид животни, за които е предназначен ВМП, за лечение на респираторни инфекции, причинени от щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*, възприемчиви към флорфеникол, в доза от 22,5 mg флорфеникол/kg телесно тегло, прилагана интрамускулно като еднократна инжекция;
- представеният от заявителя пакет с данни се счита за достатъчен предвид естеството на това заявление за разширение на лиценза за употреба (хибридно заявление);
- се счита, че няма увеличение на риска от развитие на антимикробна резистентност;

Общото заключение е, че като цяло наборът от данни за ефикасността е достатъчен, за да подкрепи ефикасността на продукта при свине като вид животни, за които е предназначен ВМП, в доза от 22,5 mg флорфеникол/kg телесно тегло, прилагана интрамускулно като еднократна инжекция за лечение на респираторни инфекции, причинени от чувствителни към флорфеникол щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*.

Поради това CVMP препоръчва издаване на разширение на лиценза за употреба за включване на свинете като вид животни, за които е предназначен ВМП, за ветеринарномедицинските продукти, посочени в приложение I, за които валидните кратка характеристика на продукта,

означения върху етикета и листовка за употреба остават окончателните текстове, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в приложение III.

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба

Валидната кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба са окончателните текстове, постигнати по време на процедурата на Координационната група.