Příloha I

Seznam názvů, lékových forem a sil veterinárního léčivého přípravku, druhů zvířat, způsobů podání a žadatelů v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Rakousko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Belgie	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Bulharsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Česká republika	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Dánsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Francie[1]	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání

[1] Rozhodnutí o registraci uděleno

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Německo[1]	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Řecko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Maďarsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Irsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Litva	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Lucembursko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 Mg/Ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Nizozemsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Polsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Portugalsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Romunsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine şi porcine	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Slovensko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Španělsko[1]	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání
Spojené království	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injekční suspenze	300 mg/ml	Skot a prasata	Intramuskulární podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění rozšíření registrace přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot na cílový druh prasata

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata

Úvod

Florgane 300 mg/ml injekční suspenze obsahuje léčivou složku florfenikol. Florfenikol je strukturálně blízký thiamfenikolu a má podobný farmakologický profil.

Žadatel předložil žádost o decentralizovaný postup pro přípravek Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata a související názvy. Tato žádost představuje rozšíření stávajícího přípravku 300 mg florfenikolu/ml injekční suspenze registrovaného pro použití u skotu na prasata jako cílový druh. Přípravek Florgane 300 mg/ml injekční suspenze je registrován pro použití u skotu jako hybrid přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok s použitím decentralizovaného postupu, a to s Německem jako referenčním členským státem a Belgií, Bulharskem, Českou republikou, Dánskem, Francií, Irskem, Itálií, Litvou, Lucemburskem, Maďarskem, Nizozemskem, Polskem, Portugalskem, Rakouskem, Rumunskem, Řeckem, Slovenskem, Spojeným královstvím a Španělskem jako dotčenými členskými státy.

Zamýšleným použitím u prasat je léčba respiračních infekcí způsobených bakteriálními kmeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pastereulla multocida* vnímavými vůči florfenikolu. Navrhovaná dávka je 22,5 mg florfenikolu na kg tělesné hmotnosti podávaná intramuskulárně v jediné injekci.

Tato žádost o rozšíření byla předložena decentralizovaným postupem podle čl. 13 odst. 3 směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů, výše zmíněným členským státům, jako tomu bylo u výchozí žádosti pro skot. Referenčním přípravkem byl přípravek Nuflor Swine injekční roztok 300 mg/ml.

Během decentralizovaného postupu byla Dánskem zjištěna potenciálně závažná rizika týkající se udržování koncentrace nad úrovní minimální inhibiční koncentrace (MIC) v místě infekce po nezbytnou dobu. Tyto otázky nebyly vyřešeny, a proto zahájila koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky (CMD(v)) proces přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES. Dotčené členské státy nedosáhly s ohledem na rozšíření registrace přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot na cílový druh prasata shody a žádost byla následně předána dne 19. dubna 2012 výboru CVMP.

Toto přezkoumání podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES bylo provedeno z důvodu obav, že žadatel uspokojivě neprokázal klinickou účinnost přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze při léčbě respiračního onemocnění prasat při jednorázové intramuskulární dávce 22,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Posouzení předložených údajů

K řešení otázek, jimiž se postup přezkoumání zabýval, předložil žadatel všechny dostupné údaje o účinnosti přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro cílový druh prasata. Po zvážení předložených údajů dospěl výbor u otázek vyplývajících z oznámení z Německa k následujícím závěrům.

Trvání účinku

Výbor zvážil, zda lze trvání účinné koncentrace po dobu kratší než 2 dny po jednorázovém podání považovat za dostatečné pro léčbu závažného respiračního onemocnění způsobeného bakteriemi *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* u prasat.

Pokud se týká údajů o MIC z nejnovějších izolátů získaných od prasat trpících respiračním onemocněním v posledních 5 letech, vykazoval florfenikol konzistentní MIC_{90} v rozmezí 0,25–1 µg/ml pro bakterie *A. pleuropneumoniae* a 0,5 µg/ml pro *P. multocida*. Florfenikol má bakteriostatické účinky a vykazuje účinnost závislou na čase.

Protože florfenikol je již z definice antimikrobiální přípravek závislý na čase, je nejvhodnějším farmakokinetickým/farmakodynamickým zástupným parametrem T>MIC. Pro florfenikol a cílové organismy související s respiračním onemocněním prasat nejsou nicméně k dispozici žádné údaje založené na důkazech, které by se týkaly časového období, po které by koncentrace měla přesahovat MIC. To platí jak pro trvání časového období, po které by měla být koncentrace nad MIC v rámci celého dávkovacího intervalu, tak pro celkový počet následných dávek potřebných k účinné léčbě. Farmakokinetické/farmakodynamické analýzy tak poskytují pouze přibližný odhad pro nalezení dávky a pro potvrzení navrhovaného dávkovacího schématu jsou zásadní klinické studie.

Na základě studie titrace dávky v souladu se správnou laboratorní praxí s použitím prasat uměle infikovaných bakterií *A. pleuropneumoniae* byly vybrány dvě dávky pro další hodnocení v klinické terénní studii, které byly dále podpořeny farmakokinetickými/farmakodynamickými analýzami.

V randomizované zaslepené kontrolované klinické terénní studií provedené v souladu se správnou klinickou praxí pro přípravek Florgane 300 mg/ml bylo prokázáno, že přípravek není inferiorní v léčbě respiračního onemocnění prasat spojeného s bakteriemi *A. pleuropneumoniae* a P*. multocida* v jednorázové intramuskulární dávce jak 22,5 mg/kg, tak 30 mg/kg oproti kontrolnímu přípravku obsahujícímu 300 mg florfenikolu/ml podávanému intramuskulárně v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát v rozmezí 48 hodin. Prasata zařazená do studie trpěla mírným až středně závažným respiračním onemocněním, což je považováno za konzistentní se situací v terénu, kde jsou zvířata léčena co nejdříve, než dojde u prasat ke zhoršení příznaků respiračního onemocnění. U dávky 30 mg/kg nebyl prokázán další přínos s ohledem na účinnost ve srovnání s dávkou 22,5 mg/kg tělesné hmotnosti, proto je druhá dávka opodstatněná jako doporučená léčebná dávka.

Význam dávky pro rozvoj antimikrobiální rezistence

Výbor zvážil, zda navrhovaná intramuskulární dávka 22,5 mg/kg tělesné hmotnosti nemůže vést k dlouhému subterapeutickému období (tj. pod úrovní MIC), a tudíž k rozvoji rezistence vůči florfenikolu.

Rezistence vůči florfenikolu zůstává u respiračních patogenů prasat velmi nízká, přičemž léčivá látka se u respiračního onemocnění prasat používá po více než desetiletí. Rezistence zprostředkovaná plazmidy byla mezi respiračními patogeny prasat bez udání přenosu zjištěna pouze vzácně. Použití florfenikolu u prasat nevede u cílových patogenů ke vzniku významné rezistence. Farmakokinetické údaje naznačují, že poté, co je dokončena fáze absorpce, je eliminace léčivé složky nezávislá na lékové formě a dávkování. Neexistují nicméně farmakokinetické údaje týkající se terminálních fází, které by umožňovaly přímo porovnat přípravek Florgane 300 mg/ml s běžnými lékovými formami z hlediska přetrvávání subterapeutických koncentrací. Vliv na rozvoj rezistence vůči florfenikolu při jeho podání v navrhované jedné intramuskulární dávce 22,5 mg/kg tělesného hmotnosti v porovnání s registrovanými dávkovacími režimy lze tedy odhadnout jen obtížně. Na základě dostupných údajů není možné učinit závěr, zda je riziko rozvoje rezistence v tomto případě závislé na dávce.

Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Florgane 300 mg/ml injekční suspenze obsahuje léčivou složku florfenikol. Florfenikol je strukturálně blízký thiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Léčivá látka je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti povoleny v několika zemích Evropské unie k léčbě onemocnění dýchacího ústrojí skotu a prasat.

Předmětná žádost, předložená decentralizovaným postupem, představuje tzv. „hybridní žádost" podle čl. 13 odst. 3 směrnice 2001/82/ES. Referenčním veterinárním léčivým přípravkem je přípravek Nuflor Swine injekční roztok 300 mg/ml. Přípravek Florgane 300 mg/ml injekční suspenze se od referenčního veterinárního léčivého přípravku liší jednorázovým podáním, odlišnou lékovou formou a složením.

Přípravek je předkládán ve vícedávkových injekčních lahvičkách o čtyřech velikostech – 50 ml, 100 ml, 250 ml a 500 ml.

Přímý terapeutický přínos

Respirační onemocnění prasat je jedním z nejvýznamnějších onemocnění v chovu prasat, přičemž vzniká infekcí vnímavých prasat virem a obligátními či fakultativními bakteriálními patogeny, které vyžadují účinnou terapii.

Přínos přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze spočívá v tom, že jím lze léčit respirační onemocnění prasat související s vnímavými bakteriemi *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pastereulla multocida*. U přípravku nebyla prokázána inferiorita vůči zavedenému kontrolnímu přípravku obsahujícímu florfenikol, který se podává dvakrát v rozmezí 48 hodin.

Nepřímé nebo další přínosy

Jednorázová terapie jednotlivých zvířat má oproti vícedávkové terapii a/nebo perorální skupinové terapii výhody (méně práce pro personál, méně léčebných pochybení, méně manipulace s prasaty vedoucí ke stresu).

Vyhodnocení rizika

Kvalita, bezpečnost cílového živočišného druhu, bezpečnost uživatele, riziko pro životní prostředí ani otázka reziduí nebyly v rámci tohoto postupu přezkoumání posuzovány.

Rezistence

Rezistence vůči florfenikolu zůstává u respiračních patogenů prasat velmi nízká, i když se přípravek Nuflor Swine 300 mg/ml injekční roztok používá u respiračního onemocnění prasat už více než deset let. Pro uvedené bakteriální druhy byla stanovena dobrá vnímavost vůči florfenikolu u hodnot MIC_{90} pro bakterie *P. multocida* a *A. pleuropneumoniae* 0,5 µg/ml.

Rezistence zprostředkovaná plazmidy byla mezi respiračními patogeny prasat bez udání přenosu zjištěna pouze vzácně. Použití florfenikolu u prasat nevede u cílových patogenů ke vzniku významné rezistence. Co se týče fáze eliminace z plazmy a subterapeutických období, přípravek Florgane 300 mg/ml se neliší od předchozích lékových forem s florfenikolem.

Řízení nebo zmírňování rizik

Upozornění v literatuře o přípravku je i nadále přiměřené. Z tohoto postupu přezkoumání nevyplynulo žádné další potřebné řízení ani zmírňování rizik.

Hodnocení a závěr týkající se poměru přínosů a rizik

Celkově je soubor údajů předložený žadatelem považován vzhledem k povaze této žádosti o rozšíření registrace (hybridní žádost) za dostatečný. Závěrem lze říct, že poměr přínosů a rizik přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata je považován za příznivý.

Zdůvodnění rozšíření registrace přípravku Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot na cílový druh prasata

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené žadatelem na podporu užívání přípravku u cílového druhu prasata pro léčbu respiračních infekcí způsobených bakteriálními kmeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pastereulla multocida* vnímavými vůči florfenikolu v dávce 22,5 mg florfenikolu/kg tělesné hmotnosti podávané intramuskulárně ve formě jednorázové injekce;
- soubor údajů předložený žadatelem je považován vzhledem k povaze této žádosti o rozšíření registrace (hybridní žádost) za dostatečný;
- je konstatováno, že nedochází k vzestupu rizika rozvoje antimikrobiální rezistence.

Celkový závěr je, že současná sada údajů o účinnosti je celkově adekvátní pro podporu účinnosti přípravku u cílového druhu prasata v dávce 22,5 mg florfenikolu/kg tělesné hmotnosti podávané intramuskulárně ve formě jednorázové injekce pro léčbu respiračních infekcí způsobených bakteriálními kmeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pastereulla multocida* vnímavými vůči florfenikolu.

Výbor CVMP proto doporučil rozšířit registraci na cílový druh prasata u veterinárních léčivých přípravků uvedených v příloze I, u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako konečné verze, které byly získány v rámci postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnými verzemi získanými během postupu koordinační skupiny.