

Anhang I

Liste der Bezeichnung, Darreichungsform, Stärke des Tierarzneimittels, Zieltierarten, Art der Anwendung und des Antragstellers in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierarten	Art der Anwendung
Österreich	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Belgien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Bulgarien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml инжекционна сuspензия за говеда и прасета	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Tschechische Republik	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Dänemark	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Frankreich ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung

¹ Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierarten	Art der Anwendung
Deutschland ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Griechenland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Ungarn	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Irland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Italien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Litauen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Luxembourg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 Mg/MI suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierarten	Art der Anwendung
Niederlande	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Polen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Portugal	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Rumänien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Slowakei	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Spanien ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung
Vereinigtes Königreich	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Infektionssuspension	300 mg/ml	Rind und Schwein	Intramuskuläre Anwendung

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Erteilung der Erweiterung der Genehmigung für das
Inverkehrbringen von Florgane 300 mg/ml
Injektionssuspension für Rinder um die Zieltierart Schwein**

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine

1. Einführung

Der Wirkstoff von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension ist Florfenicol. Florfenicol ist strukturell mit Thiamphenicol verwandt und hat ein ähnliches pharmakologisches Profil.

Der Antragsteller beantragte ein dezentralisiertes Verfahren für Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine und zugehörige Bezeichnungen. Der Antrag betraf eine Erweiterung der bestehenden Genehmigung für das Inverkehrbringen von 300 mg Florfenicol/ml Injektionssuspension zur Anwendung bei Rindern um die Zieltierart Schwein. Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension wurde zur Anwendung bei Rindern als ein Hybridarzneimittel von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens mit Deutschland als Referenzmitgliedstaat und Belgien, Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Litauen, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn und dem Vereinigten Königreich als betroffene Mitgliedstaaten zugelassen.

Es ist bei Schweinen für die Behandlung von Atemwegsinfekten vorgesehen, die durch gegen Florfenicol empfindliche Stämme von *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida* verursacht werden. Die vorgeschlagene Dosis beträgt 22,5 mg Florfenicol/kg Körpergewicht und wird als einzelne intramuskuläre Injektion verabreicht.

Der Antrag auf Erweiterung wurde im Rahmen eines dezentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 13 Absatz 3 der geänderten Richtlinie 2001/82/EG in den o. g. Mitgliedstaaten wie beim Erstantrag gestellt. Das Referenztierarzneimittel war Nuflor Schwein 300 mg/ml Injektionslösung.

Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens wurden von Dänemark potenzielle schwerwiegende Risiken im Hinblick auf die anhaltende Konzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) an der Infektionsstelle für die erforderliche Dauer ermittelt. Diese Streitpunkte blieben ungelöst, weshalb gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren (CMD(v)) eingeleitet wurde. Die betroffenen Mitgliedstaaten konnten bezüglich der Erweiterung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder um die Zieltierart Schwein keine Einigung erzielen und so wurde das Verfahren am 19. April 2012 an den CVMP verwiesen.

Diese Befassung gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG erfolgte aufgrund von Bedenken, der Antragsteller habe die klinische Wirksamkeit von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension bei Verabreichung als einzelne intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 22,5 mg/kg KG zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen nicht ausreichend nachgewiesen.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Um die Bedenken, die im Rahmen der Befassung geäußert wurden, auszuräumen, legte der Antragsteller alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten zu Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für die Zieltierart Schwein vor. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten ist der Ausschuss bezüglich der Fragen, die in der aus Deutschland eingegangenen Mitteilung aufgeworfen wurden, zu folgenden Schlussfolgerungen gelangt.

2.1. Dauer der Wirkung

Der Ausschuss berücksichtigte, ob die Dauer der wirksamen Konzentrationen von weniger als 2 Tagen nach einer einzelnen Verabreichung für die Behandlung schwerer Atemwegserkrankungen bei Schweinen, die von *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida* verursacht werden, als ausreichend betrachtet werden kann.

Unter Berücksichtigung der MHK-Daten neuester Isolate, die von Schweinen erhalten wurden, die in den letzten 5 Jahren an Atemwegserkrankungen litten, zeigte Florfenicol übereinstimmende MHK bei MHK₉₀-Bereichen von 0,25-1 µg/ml für *A. pleuropneumoniae* und 0,5 µg/ml für *P. multocida*. Florfenicol ist bakteriostatisch und hat eine zeitabhängige Wirkung.

Da Florfenicol per Definition ein zeitabhängiges antimikrobielles Mittel ist, ist eine T>MHK das geeignetste pharmakokinetische/pharmakodynamische Surrogat. Allerdings liegen keine evidenzbasierten Daten darüber vor, wie lange die Zeit oberhalb der MHK für Florfenicol und die mit Atemwegserkrankungen beim Schwein in Zusammenhang stehenden Zielorganismen sein sollte. Die gilt sowohl für die erforderliche Dauer der Zeit oberhalb der MHK innerhalb eines gesamten Dosierungsintervalls als auch für die Gesamtanzahl folgender Dosierungen, die für eine wirksame Behandlung benötigt werden. Daher können pharmakokinetische/pharmakodynamische Analysen nur eine Annäherung für die Dosisfindung liefern und klinische Studien sind unerlässlich, um ein vorgeschlagenes Dosierungsschema zu bestätigen.

Basierend auf einer GLP-konformen Dosistitrierungsstudie an Schweinen, die künstlich mit *A. pleuropneumoniae* infiziert wurden, wurden zwei Dosen Florfenicol zur weiteren Untersuchung in einer klinischen Feldstudie ausgewählt, die von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Analysen unterstützt wurde.

In einer GCP-konformen randomisierten, verblindeten, kontrollierten klinischen Feldstudie erwies sich Florgane 300 mg/ml bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen im Zusammenhang mit *A. pleuropneumoniae* und *P. multocida* in einzelnen intramuskulären Dosen sowohl von 22,5 mg/kg als auch 30 mg/kg KG im Vergleich zu einem Kontrolltierarzneimittel, das 300 mg Florfenicol/ml enthält und in einer Dosis von 15 mg/kg KG mit einem Abstand von 48 Stunden zweimal intramuskulär verabreicht wird, als nicht unterlegen. Die in die Studie aufgenommenen Schweine litten an leichten bis mittelschweren Atemwegserkrankungen, was als mit der Feldsituation übereinstimmend betrachtet wird, in der die Tiere so früh wie möglich behandelt werden, bevor die Zeichen der Atemwegserkrankung als schwer einzustufen sind. Die Dosis von 30 mg/kg erwies sich in Bezug auf die Wirksamkeit im Vergleich zur Dosis von 22,5 mg/kg KG nicht als zusätzlich nutzbringend. Daher wurde die letztere als empfohlene Behandlungsdosis gewählt.

2.2. Relevanz der Dosis für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen

Der Ausschuss prüfte, ob die vorgeschlagene Dosis von 22,5 mg/kg KG einmal intramuskulär zu einem langen Zeitraum mit subtherapeutischer Konzentration (z. B. unter der MHK) und so zur Entwicklung von Resistzenzen gegen Florfenicol führen kann.

Resistenzen gegen Florfenicol sind bei den Krankheitserregern von Atemwegserkrankungen beim Schwein noch immer sehr gering, obgleich der Wirkstoff seit mehr als einem Jahrzehnt bei Atemwegserkrankungen bei Schweinen angewendet wird. Plasmidvermittelte Resistzenzen wurden bei den Krankheitserregern von Atemwegserkrankungen beim Schwein nur selten und ohne Hinweise auf Ausbreitung ermittelt. Die Anwendung von Florfenicol bei Schweinen hat keine signifikanten Resistzenzen bei den Zielkrankheitserregern hervorgerufen. Pharmakokinetische Daten lassen vermuten, dass die Elimination des Wirkstoffs unabhängig von der Formulierung und der Dosis erfolgt, sofern die Resorptionsphase abgeschlossen ist. Von der Endphase liegen jedoch keine

pharmakokinetischen Daten vor, die hinsichtlich der Dauer des Vorliegens subtherapeutischer Konzentrationen einen belastbaren Vergleich zwischen Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension und konventionellen Formulierungen erlauben würden. Daher kann der Einfluss auf die Entwicklung von Resistenzen gegen Florfenicol, das in der vorgeschlagenen Dosis von 22,5 mg/kg KG einmal intramuskulär angewendet wird, im Vergleich zu den zugelassenen Dosisregimes kaum abgeschätzt werden. Ob das Risiko für die Rate der Entwicklung von Resistenzen von der Dosis abhängen würde, kann in diesem Fall auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht gefolgert werden.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

Der Wirkstoff von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension ist Florfenicol. Florfenicol ist strukturell mit Thiamphenicol verwandt und hat ein ähnliches pharmakologisches Profil. Der Wirkstoff ist in Tierarzneimitteln enthalten, die zurzeit in verschiedenen Ländern der EU zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Rindern und Schweinen zugelassen sind.

Bei dem fraglichen Antrag, der im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens eingereicht wurde, handelt es sich um einen sogenannten Hybridantrag gemäß Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EC. Das Referenztierarzneimittel war Nuflor Schwein 300 mg/ml Injektionslösung. Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension unterscheidet sich vom Referenztierarzneimittel dadurch, dass es in einer einzelnen Dosis verabreicht wird und eine andere Darreichungsform und Zusammensetzung aufweist.

Das Tierarzneimittel ist in Mehrdosen-Durchstechflaschen in vier Größen, 50 ml, 100 ml 250 ml und 500 ml, erhältlich.

Direkter therapeutischer Nutzen

Atemwegserkrankungen bei Schweinen gehören zu den wichtigsten Erkrankungen der Schweineproduktion, die durch die Infektion empfindlicher Schweine mit Viren und obligatorischen und fakultativen pathogenen Bakterien entstehen und eine wirksame Behandlung erfordern.

Der Nutzen von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension ist, dass Atemwegserkrankungen bei Schweinen im Zusammenhang mit empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida* behandelt werden können. Das Tierarzneimittel erwies sich im Vergleich zu einem etablierten Kontrolltierarzneimittel, das Florfenicol enthält und im Abstand von 48 Stunden zweimal verabreicht wird, als nicht unterlegen.

Indirekter oder zusätzlicher Nutzen

Eine Einzeldosistherapie eines einzelnen Tieres hat Vorteile (weniger Arbeit für den Anwender, weniger Behandlungsfehler, weniger Handhabung der Schweine, was zu weniger Stress führt) gegenüber Mehrfachdosis-Therapien und/oder oralen Gruppentherapien.

Risikobewertung

Qualität, Sicherheit bei der Zieltierart, Anwendersicherheit, Umweltrisiken und Rückstände wurden in diesem Befassungsverfahren nicht beurteilt.

Resistenz

Resistenzen gegen Florfenicol sind bei den Krankheitserregern von Atemwegserkrankungen beim Schwein noch immer sehr gering, obgleich Nuflor Schwein 300 mg/ml Injektionslösung seit mehr als einem Jahrzehnt bei Atemwegserkrankungen bei Schweinen angewendet wird. Für die beanspruchten Bakterienspezies wurde eine gute Empfindlichkeit gegen Florfenicol mit MHK₉₀-Werten für *P. multocida* und *A. pleuropneumoniae* von 0,5 µg/ml bestimmt.

Plasmidvermittelte Resistenzen wurden bei den Krankheitserregern von Atemwegserkrankungen beim Schwein nur geringfügig und ohne Hinweise auf Ausbreitung ermittelt. Die Anwendung von Florfenicol bei Schweinen hat keine signifikanten Resistenzen bei den Zielkrankheitserregern hervorgerufen. Florgane 300 mg/ml unterscheidet sich von anderen Florfenicol-Formulierungen bezüglich der Plasmaeliminationsphase und des Zeitraums mit subtherapeutischer Konzentration nicht.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Die Warnhinweise in der Produktliteratur sind weiterhin angemessen. Weitere Risikomanagement- oder -minderungsmaßnahmen infolge dieses Befassungsverfahrens sind nicht erforderlich.

Bewertung und Schlussfolgerung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Insgesamt wird das vom Antragsteller eingereichte Datenpaket unter Berücksichtigung der Art dieses Antrags auf Erweiterung der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Hybridantrag) als hinreichend betrachtet. Als Schlussfolgerung wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine als positiv erachtet.

Gründe für die Erteilung der Erweiterung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder um die Zieltierart Schweine

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP überprüfte alle verfügbaren Daten, die vom Antragsteller zur Unterstützung der Anwendung des Tierarzneimittels in einer Dosis von 22,5 mg Florfenicol/kg Körpergewicht verabreicht als einzelne intramuskuläre Injektion bei der Zieltierart Schwein zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die durch gegen Florfenicol empfindliche Stämme von *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida* verursacht werden, eingereicht wurden.
- Das vom Antragsteller eingereichte Datenpaket wird unter Berücksichtigung der Art dieses Antrags auf Erweiterung der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Hybridantrag) als hinreichend betrachtet.
- Man ist der Ansicht, dass kein Anstieg des Risikos der Entwicklung einer Antibiotikumresistenz vorliegt –

gelangte man zu der übergreifenden Schlussfolgerung, dass der Datensatz zur Wirksamkeit als Ganzes angemessen ist, um die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart Schwein in einer Dosis von 22,5 mg Florfenicol/kg Körpergewicht verabreicht als einzelne intramuskuläre Injektion zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die durch gegen Florfenicol empfindliche Stämme von *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida* verursacht werden, zu unterstützen.

Daher empfahl der CVMP die Erteilung der Erweiterung der Genehmigung für das Inverkehrbringen um die Zieltierart Schwein für die in Anhang I angeführten Tierarzneimittel, für welche die gültige Fassung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endfassung entspricht und in Anhang III enthalten sind.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Die gültige Fassung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage entspricht der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endfassung.