

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimestä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja hakijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Itävalta	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Belgia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Bulgaria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Tšekki	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Tanska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Ranska ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen

¹ Myyntilupa myönnetty

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Saksa ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Kreikka	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Unkari	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Irlanti	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Italia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Liettua	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Luxemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Alankomaat	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Puola	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Portugali	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Romania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Slovakia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Espanja ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektioneste, suspensio	300 mg/ml	Naudat, Siat	Lihakseen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet laajennetun myyntiluvan myöntämiselle Florgane 300 mg / ml suspension for injection for cattle -lääkevalmistetta varten (kohde-eläinlaji sika)

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs -valmistetta

1. Johdanto

Florgane 300 mg/ml suspension for injection -valmisteen vaikuttava aine on florfenikoli. Florfenikoli on rakenteellisesti samankaltaista kuin tiamfenikoli, ja sen farmakologinen profiili on samanlainen.

Hakija toimitti Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs -valmistetta ja muita kauppanimiä koskevan myyntilupahakemuksen hajautettua menettelyä varten. Kyseisellä hakemuksella halutaan laajentaa naudoilla käytettäväksi hyväksytyn valmisteen (300 mg/ml florfenikolia sisältävä injektioneste, suspensio) nykyistä myyntilupaa siten, että siihen lisätään sika uudeksi kohde-eläinlajiksi. Florgane 300 mg/ml suspension for injection -valmiste on hyväksytty käytettäväksi naudoilla Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille -valmisteen hybridinä hajautetussa menettelyssä, jonka viitejäsenvaltio oli Saksa ja asianosaiset jäsenvaltiot olivat Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Espanja, Irlanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Liettua, Luxemburg, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Slovakia, Tanska, Tšekki, Unkari ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Sikojen osalta valmisteen käyttötarkoitus on sellaisten hengitystieinfektioiden hoito, joiden aiheuttajia ovat *Actinobacillus pleuropneumoniae*- ja *Pasteurella multocida* -bakteereiden florfenikolille herkkä kannat. Ehdotettu annos on 22,5 mg florfenikolia painokiloa kohti kertainjektiona lihakseen.

Tämä laajennushakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 13 artiklan 3 kohdan mukaiseen hajautettuun menettelyyn edellä mainituille jäsenvaltioille alkuperäisen, nautoja koskevan hakemuksen osana. Vertailuvalmiste oli Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml.

Hajautetun menettelyn aikana Tanska tunnisti mahdollisia vakavia riskejä, jotka liittyivät siihen, että lääkeaineen pitoisuus infektiokohdassa oli jatkuvasti suurempi kuin pienin bakteerien kasvua estävä lääkepitoisuus (MIC) tarvittavan keston ajan. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistua, ja direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan mukainen menettely asian siirtämisestä keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMD(v)) käsiteltäväksi aloitettiin. Jäsenvaltiot eivät päässeet yksimielisyyteen sian lisäämisestä Florgane 300 mg/ml -valmisteen myyntiluvan kohde-eläinlajiksi, joten asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsiteltäväksi 19. huhtikuuta 2012.

Tämän direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen menettelyn syynä olivat huolenaiheet siitä, ettei hakija ollut osoittanut Florgane 300 mg/ml -valmisteen kliinistä tehoa lihakseen annettavana kerta-annoksena (22,5 mg painokiloa kohti) sikojen hengitystiesairauksien hoidossa riittävästi.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Menettelyssä havaittujen huolenaiheiden käsittelemiseksi hakija esitti kaikki saatavilla olevat tiedot Florgane 300 mg/ml -valmisteen tehosta sikojen hoidossa. Toimitettujen tietojen perusteella komitea teki jäljempänä olevat päätelmät Saksalta saadussa ilmoituksessa esitetyistä huolenaiheista.

2.1. Vaikutuksen kesto

Komitea arvioi, voidaanko yhden kerta-annoksen jälkeisten vaikuttavien pitoisuuksien kesto pitää riittävänä, jos se on alle kaksi päivää, kun hoidetaan sikojen vaikeita hengitystiesairauksia, joiden aiheuttajia ovat *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocida*.

Kun otetaan huomioon MIC-tiedot uusimmista isolaateista, joita on eristetty hengitystiesairauksista kärsiviltä sioilta viiden viime vuoden aikana, florfenikolin MIC-arvot olivat yhdenmukaisia MIC₉₀-arvojen vaihteluvälin kanssa, joka oli 0,25–1 µg/ml *A. pleuropneumoniae* osalta ja 0,5 µg/ml *P. multocida* osalta. Florfenikoli on bakteerien lisääntymistä estävä aine, ja sen vaikutus on aikariippuvainen.

Koske florfenikoli on aikariippuvainen mikrobilääke, T>MIC (aika, jolloin vapaa lääkeainepitoisuus veressä ylittää organismin MIC-arvon) on sopivin farmakokinetiikkaa/farmakodynamiikkaa kuvaava suure. Saatavilla ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvaa tietoa siitä, kuinka pitkä MIC-arvon ylittävän ajan pitäisi olla florfenikolin ja sikojen hengitystiesairauksiin liittyvien kohdeorganismien osalta. Tämä koskee sekä sen ajan kestoa, jolloin florfenikolipitoisuuden on oltava MIC-arvoa suurempi koko annosteluvälin ajan, että tehokkaan hoidon edellyttämän seuraavan annoksen (seuraavien annosten) kokonaismäärää. Farmakokineettisistä/farmakodynaamisista analyyseistä saadaan siis vain arvioita annostuksen määrittämiseen, ja kliiniset tutkimukset ovat tärkeitä, jotta ehdotettu annostus voidaan vahvistaa.

Hyvien laboratoriokäytäntöjen mukaisen annostitraustutkimuksen (jossa käytetyille sioille oli aiheutettu *A. pleuropneumoniae* -infektio keinotekoisesti) perusteella kliiniseen kenttätutkimukseen valittiin lisäarviointeja varten kaksi florfenikoliannosta. Annostuksen tukemiseksi tehtiin myös farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi.

Kliinisessä kenttätutkimuksessa, joka oli hyvien laboratoriokäytäntöjen mukainen, satunnaistettu, sokkoutettu ja kontrolloitu, Florgane 300 mg/ml osoittautui sekä 22,5 mg/kg:n että 30 mg/kg:n suuruisena lihakseen annettavana kerta-annoksena vähintään yhtä hyväksi sikojen hengitystiesairauden (aiheuttajina *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocida*) hoidossa kuin verrokkivalmiste, joka sisälsi 300 mg/ml florfenikolia ja jota annettiin 15 mg painokiloa kohti lihakseen kahdesti 48 tunnin välein. Tutkimuksessa käytetyillä sioilla oli lievä tai keskivaikea hengitystiesairaus. Tätä pidetään kentällä vallitsevan tilanteen mukaisena, sillä eläimet pyritään hoitamaan mahdollisimman varhain, ennen kuin hengitystiesairauden oireet muuttuvat vaikeammiksi. Tutkimus osoitti, ettei 30 mg:n annos painokiloa kohti lisännyt lääkkeen tehoa verrattuna 22,5 mg:n suuruiseen annokseen painokiloa kohti, joten jälkimmäinen annos on perusteltu suositelluksi hoitoannokseksi.

2.2. Annoksen merkitys mikrobilääkeresistenssin kehittymisen kannalta

Komitea arvioi, voiko ehdotettu annos (kerta-annos 22,5 mg/kg lihakseen) aiheuttaa pitkän subterapeuttisen pitoisuuden (eli MIC-arvoa pienemmän pitoisuuden) jakson ja siis florfenikoliresistenssin kehittymisen.

Sikojen hengitystiesairauksia aiheuttavien patogeenien keskuudessa florfenikoliresistenssi on hyvin vähäistä, vaikka vaikuttavaa ainetta on käytetty yli kymmenen vuotta sikojen hengitystiesairauksien hoidossa. Plasmidivälitteistä resistenssiä on havaittu vain hyvin harvoin sikojen hengitystiesairauksia aiheuttavien patogeenien keskuudessa, eikä merkkejä resistenssin lisääntymisestä ole. Florfenikolin käyttö sioilla ei ole aiheuttanut kohdepatogeenissä merkittävää vastustuskykyä. Farmakokineettisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että vaikuttavan ainesosan eliminaatio määräytyy koostumuksen ja annostuksen perusteella, kun imeytymisvaihe on päättynyt. Käytettävissä ei kuitenkaan ole terminaalivaihetta koskevia farmakokineettisiä tietoja, joiden perusteella Florgane 300 mg/ml suspension for injection -valmistetta ja tavanomaisia valmisteita voitaisiin vertailla subterapeuttisten pitoisuuksien keston osalta yksityiskohtaisesti. Kun florfenikolia käytetään ehdotettuna kerta-annoksena, joka on siis 22,5 mg painokiloa kohti lihakseen, vaikutusta florfenikoliresistenssin kehittymiseen ei juuri voi arvioida hyväksytyihin annostuksiin verrattuna. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida tehdä päätelmiä siitä, onko resistenssin kehittymisen riski annosriippuvainen tässä tapauksessa.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Johdanto

Florgane 300 mg/ml suspension for injection -valmisteen vaikuttava aine on florfenikoli. Florfenikoli on rakenteellisesti samankaltaista kuin tiamfenikoli, ja sen farmakologinen profiili on samanlainen. Vaikuttavaa ainetta sisältyy eläinlääkevalmisteisiin, jotka on tällä hetkellä hyväksytty useissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa käytettäväksi nautojen ja sikojen hengitystiesairauksien hoitoon.

Tässä lausunnossa käsiteltävä hakemus, joka on toimitettu hajautetun menettelyn kautta, on direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 3 kohdan mukainen sekamuotoinen hakemus. Vertailuvalmiste on Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml. Florgane 300 mg/ml suspension for injection -valmiste eroaa vertailuvalmisteesta siinä, että sitä annetaan kerta-annos ja sen lääkeumuoto ja koostumus ovat erilaiset.

Valmistetta on saatavana neljä erikokoista ampullia (50 ml, 100 ml, 250 ml ja 500 ml), jotka sisältävät useita annoksia.

Suorat hoidolliset hyödyt

Sikojen hengitystiesairaus on yksi tärkeimmistä sikataloutta koettelevista sairauksista. Infektioalttiit siat sairastuvat virusten sekä ehdottomasti ja ehdollisesti happea tarvitsevien bakteereiden aiheuttamaan infektiin, joka vaatii tehokasta lääkehoitoa.

Florgane 300 mg/ml suspension for injection -valmisteesta koitua hyöty on siinä, että *Actinobacillus pleuropneumoniae*- ja *Pasteurella multocida* -bakteerien florfenikolille herkkien kantojen aiheuttama sikojen hengitystiesairaus voidaan hoitaa. Valmiste osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin vakiintunut florfenikolia sisältävä vertailuvalmiste, jota annettiin kaksi kertaa 48 tunnin välein.

Epäsuorat tai muut hyödyt

Yksittäisen eläimen hoidosta kerta-annoksella koituu myös muuta hyötyä (esimerkiksi vähemmän työtä käyttäjälle, vähemmän hoitovirheitä ja vähemmän sikojen käsittelyä, mikä vähentää stressiä) moniannoshoitoon ja/tai suun kautta annettavaan ryhmähoitoon nähden.

Riskien arviointi

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu laatua, kohde-eläimen turvallisuutta, käyttäjän turvallisuutta, ympäristöriskiä eikä jäämiä.

Resistenssi

Sikojen hengitystiesairauksia aiheuttavien patogeenien keskuudessa florfenikoliresistenssi on hyvin vähäistä, vaikka Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml -valmistetta on käytetty yli kymmenen vuotta sikojen hengitystiesairauksien hoidossa. Hakemuksessa mainittujen bakteerilajien määriteltiin olevan hyvin herkkiä florfenikolille: *P. multocida* ja *A. pleuropneumoniae* MIC₉₀-arvot olivat 0,5 µg/ml.

Sikojen hengitystiesairauksia aiheuttavien patogeenien keskuudessa plasmidivälitteistä resistenssiä on tunnistettu vain hyvin harvoin, eikä merkkejä resistenssin lisääntymisestä ole. Florfenikolin käyttö sioilla ei ole muuttanut kohdepatogeeneja erityisen vastustuskykyisiksi. Florgane 300 mg/ml ei eroa aiemmista florfenikolivalmisteista plasmassa tapahtuvan eliminaatiovaiheen ja subterapeuttisten jaksojen osalta.

Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet

Valmistetiedoissa olevat varoitukset ovat edelleen asianmukaisia. Tämän lausuntomenettelyn perusteella ei edellytetä muita riskinhallinta- tai lieventämistoimia.

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset

Kokonaisuutena hakijan toimittamia tietoja pidetään riittävinä, kun otetaan huomioon, että kyseessä on myyntiluvan laajennushakemus (sekamuotoinen hakemus). Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs -valmisteen hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana.

Perusteet laajennetun myyntiluvan myöntämiselle Florgane 300 mg / ml suspension for injection for cattle - lääkevalmistetta varten (kohde-eläinlaji sika)

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka hakija oli toimittanut valmisteen käytön vahvistamiseksi sikojen hoidossa. Valmisteella on tarkoitus hoitaa sikojen hengitystieinfektioita, joiden aiheuttajina ovat *Actinobacillus pleuropneumoniae*- ja *Pasteurella multocida* -bakteerien florfenikolille herkät kannat. Lääke annetaan kertainjektiona lihakseen, ja annos on 22,5 mg florfenikolia painokiloa kohti;
- Hakijan toimittamia tietoja pidetään riittävinä, kun otetaan huomioon, että kyseessä on myyntiluvan laajennushakemus (sekamuotoinen hakemus);
- Mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskin ei katsota suurenevan.

Näin ollen päätelmä on, että lääkkeen tehoa koskevat tiedot ovat kokonaisuudessaan riittävät valmisteen tehon vahvistamiseksi sikojen hoidossa. Suositeltu annos on 22,5 mg florfenikolia painokiloa kohti lihakseen annettavana kertainjektiona, ja käyttöaihe on sellaisten hengitystiesairauksien hoito, joiden aiheuttajia ovat *Actinobacillus pleuropneumoniae*- ja *Pasteurella multocida* -bakteerien florfenikolille herkät kannat.

Lääkevalmistekomitea suositteli, että liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupaa laajennetaan lisäämällä siihen kohde-eläinlajiksi sika. Voimassa olevan valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

Voimassa olevat valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.