

I. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény neve, gyógyszerformája, hatáserőssége, célállat fajok, alkalmazás módja és a kérelmezők listája a tagállamokban

Tagállam EU/EGT	Kérelmező	Termék neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat fajok	Az alkalmazás módja
Ausztria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Belgium	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Bulgária	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Cseh Köztársaság	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Dánia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Franciaország ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás

¹ Forgalomba hozatali engedély megadva

Tagállam EU/EGT	Kérelmező	Termék neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat fajok	Az alkalmazás módja
Németország ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Görögország	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Magyarország	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Írország	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Olaszország	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Litvánia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Luxemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás

Tagállam EU/EGT	Kérelmező	Termék neve	Nemzetközi szabadnév (INN)	Gyógyszerforma	Hatásereősség	Célállat fajok	Az alkalmazás módja
Hollandia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Lengyelország	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Portugália	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Romania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Szlovákia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Spanyolország ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspensión injectable para bovino y porcino	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás
Egyesült Királyság	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Szuszpenziós injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és sertés	Intramuscularis alkalmazás

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a
Florgane 300 mg / ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák
számára forgalomba hozatali engedélyének a sertés célfajra
történő kiterjesztésére vonatkozó engedély indoklása**

A Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció hatóanyagként florfenikolt tartalmaz. A florfenikol szerkezetileg hasonló a tiamfenikolhoz, és hasonló farmakológiai tulajdonságokat mutat.

A kérelmező decentralizált eljárás iránti kérelmet nyújtott be a 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára és a kapcsolódó nevek tárgyában. A kérelem a szarvasmarháknál történő használatra engedélyezett 300 mg florfenikol/ml szuszpenziós injekció készítmény forgalomba hozatali engedélyének kiterjesztésére irányul, és a sertéseket kéri célfajként hozzáadni. A 300 mg/ml szuszpenziós injekciót szarvasmarháknál történő használatra engedélyezték a Nuflor 300 mg/ml injekciós oldaton alapuló hibrid kérvény és decentralizált eljárás útján. Az eljárásban Németország volt a referencia-tagállam, az érintett tagállamok pedig Ausztria, Belgium, Bulgária, a Cseh Köztársaság, Dánia, Franciaország, Görögország, Magyarország, Írország, Olaszország, Litvánia, Luxemburg, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Spanyolország és az Egyesült Királyság voltak.

Sertéseknél a készítményt a florfenikolra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida* törzsek által okozott légúti fertőzések kezelésére szánják. A javasolt dózis 22,5 mg florfenikol/testtömegkg intramuscularis úton, egyetlen injekcióként adva.

Ezt a kiterjesztési kérelmet, a szarvasmarhákra vonatkozó kezdeti kérelemhez hasonlóan, a módosított 2001/82/EK irányelv 13(3) cikkelye szerinti decentralizált eljárásként nyújtották be a felsorolt tagállamoknak. A referencia készítmény a Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml volt.

A decentralizált eljárás során Dánia súlyos potenciális kockázatokat azonosított a minimális gátló koncentrációt (MIC) meghaladó koncentrációnak a fertőzés helyén a szükséges időtartamig történő fenntartására vonatkozó bizonytalanság miatt. Ezek a problémák megoldatlanok maradtak, és ezért a 2001/82/EK irányelv 33(1) cikkelye szerinti beterjesztést indítottak a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Állatgyógyászati készítmények (CMD(v), Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Veterinary) felé. Az érintett tagállamok nem jutottak megegyezésre a Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák számára forgalomba hozatali engedélyének a sertés célfajra történő kiterjesztésére vonatkozóan, és következésképpen az ügyet 2012. április 19-én a CVMP (Állatgyógyászati készítmények bizottsága) elé terjesztették.

Ezt a 2001/82/EK irányelv 33(4) cikkelye szerinti beterjesztést abbéli aggályok miatt indították, hogy a kérelmező nem igazolta megfelelően a sertések légzőszervi betegségének kezelésére intramuscularisan alkalmazott 22,5 mg/testtömegkg egyszeri dózisé Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció klinikai hatásosságát.

2. A benyújtott adatok értékelés

A beterjesztésben kifejezett aggályok elosztatása érdekében a kérelmező benyújtotta a sertés célfajnál alkalmazott Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekcióra vonatkozóan rendelkezésre álló összes hatásossági adatot. A benyújtott adatokat figyelembe véve a Bizottság az alábbi megállapításokra jutott a Németország által küldött értesítésben felvetett problémák ügyében.

2.1. A hatás időtartama

A Bizottság megfontolta, hogy az egyszeri alkalmazást követően 2 napnál rövidebb ideig fennálló hatásos koncentráció időtartama elégségesnek tekinthető-e a sertések *A. pleuropneumoniae* és *P. multocida* okozta súlyos légzőszervi fertőzéseinek kezelésére.

Az elmúlt 5 év folyamán légzőszervi betegségben szenvedő sertésektől vett legfrissebb izolátumok MIC adatait figyelembe véve a florfenikol MIC értékei összhangban voltak a kórokozók 0,25-1 µg/ml-es, ill. 0,5 µg/ml-es MIC₉₀ tartományával (*A. pleuropneumoniae*, ill. *P. multocida*). A florfenikol bakteriosztatikus hatású és időfüggő aktivitást mutat.

Mivel definíció szerint a florfenikol egy időfüggő antimikrobiális szer, a MIC értéket meghaladó expozíció időtartama a legmegfelelőbb helyettesítő farmakokinetikai/farmakodinámiás mutató. Nem állnak rendelkezésre azonban bizonyítékon alapuló adatok arra vonatkozóan, hogy a florfenikol és a sertések légzőszervi betegségeihez kapcsolható célorganizmusok esetében mennyi ideig kell a MIC fölött maradni. Ez egyaránt érvényes a teljes adagolási intervallum folyamán a MIC fölött töltendő időtartamra és a hatásos kezeléshez szükséges további dózis(ok) teljes számára. Ennélfogva a farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzések csak a dóziskereséshez nyújthatnak megközelítő értéket, a javasolt adagolási rend megerősítéséhez pedig a klinikai vizsgálatok alapvető fontosságúak.

Az *A. pleuropneumoniae* kórokozóval mesterségesen megfertőzött sertéseken a GLP elvek betartásával végzett dózisztitrálási vizsgálat alapján két florfenikol dózist választottak ki egy klinikai helyszíni vizsgálatban végzendő további értékeléshez, melyet farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzéssel támasztottak alá.

A GCP elvek betartásával végzett randomizált, vak, kontrolllos klinikai helyszíni vizsgálatban az egyszeri intramuscularis 22,5 mg/ttkg és 30 mg/ttkg dózisban alkalmazott Florgane 300 mg/ml legalább olyan hatásosnak bizonyult a sertések *A. pleuropneumoniae* és *P. multocida* kórokozókkal járó légzőszervi betegségének kezelésében, mint a 300 mg/ml florfenikolt tartalmazó kontrollkészítmény 48 óra különbséggel kétszer, intramuscularisan alkalmazott 15 mg/ttkg dózisa. A vizsgálatba bevont sertések enyhe vagy mérsékelt légzőszervi betegségben szenvedtek, ami vélhetőleg megfelel a helyszíni szituációnak, amelyben az állatok a lehető legkorábban, a súlyos légzőszervi betegség jeleinek megjelenése előtt kapnak kezelést. A hatásosságot tekintve a 30 mg/ttkg dózis nem járt további előnnyel a 22,5 mg/ttkg dózishoz képest, ezért indokolt az utóbbi dózis javasolt terápiás dózisként történő választása.

2.2. A dózis jelentősége az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának szempontjából

A Bizottság fontolóra vette, hogy a javasolt egyszeri intramuscularis 22,5 mg/ttkg dózis vajon hosszú szubterápiás (pl. MIC alatti) időszakhoz, és Ennélfogva florfenikol rezisztenciához vezethet-e.

A florfenikol elleni rezisztencia továbbra is nagyon alacsony szintű a sertések légzőszervi patogénjei között, bár a hatóanyagot több mint egy évtizede használják sertések légzőszervi betegségeinek kezelésére. A sertések légzőszervi patogénjei között nagyon ritkán azonosítottak plazmid által mediált rezisztenciát, és nincs olyan jel, amely terjedésére utalna. A sertéseknél alkalmazott florfenikol nem idézett elő jelentős rezisztenciát a célpatogénekben. A farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy az abszorpciós fázis befejeződését követően a hatóanyag eliminációja független a készítménytől és a dózistól. Nem állnak rendelkezésre azonban farmakokinetikai adatok a terminális fázisokról, melyek segítségével meggyőző összehasonlítást végezhetnének a Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció és a hagyományos készítmények között a szubterápiás koncentrációk időtartama tekintetében. Ennélfogva gyakorlatilag nem becsülhető meg, hogy az engedélyezett adagolási rendekhez viszonyítva a javasolt egyszeri intramuscularis 22,5 mg/ttkg florfenikol dózis milyen hatást gyakorol a florfenikol

elleni rezisztencia kialakulására. A jelen esetben a rendelkezésre álló adatok alapján nem vonható le következtetés arra vonatkozóan, hogy a rezisztencia kifejlődésének kockázata a dózistól függne-e.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció hatóanyagként florfenikolt tartalmaz. A florfenikol szerkezetileg hasonló a tiamfenikolhoz, és hasonló farmakológiai tulajdonságokat mutat. A hatóanyag a szarvasmarhák és sertések légzőszervi betegségeinek kezelésére több európai uniós országban jelenleg engedélyezett állatgyógyászati készítmények része.

A decentralizált eljárás keretében benyújtott szóban forgó kérelem a 2001/82/EK irányelv 13(3) cikkelye szerinti ún. hibrid kérelem. Az állatgyógyászati referenciakészítmény a Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml. Az állatgyógyászati referenciakészítménytől a Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció az egyszeri alkalmazásban, a gyógyszerformában és az összetételben tér el.

A terméket négyféle, több dózist tartalmazó kiszerelésben állítják elő: 50, 100, 250 vagy 500 ml-es ampullában.

Közvetlen terápiás előny

A sertés légzőszervi betegség a sertésstenyésztes egyik legfontosabb betegsége, amelyet az érzékeny sertéseket megfertőző vírusok, illetve obligát és fakultatív patogén baktériumok okoznak, melyek ellen hatékony terápiára van szükség.

A Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció előnye az, hogy az érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida* kórokozók által kiváltott sertés légzőszervi betegség kezelhető. A készítmény legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint a florfenikolt tartalmazó, 48 óra különbséggel kétszer adott kontrollkészítmény.

Közvetett vagy további előnyök

Az állatok egyedi, egyszeri dózissal végzett kezelése előnyökkel (kevesebb munka a felhasználó számára, kevesebb kezelési hiba, kevesebbet kell kezelni a sertéseket, ezért kevesebb az őket érő stressz) jár a több dózissal végzett kezeléshez és/vagy a csoportos belsőleges terápiához képest.

Kockázatértékelés

A minőséget, a célállatok biztonságát, a felhasználói biztonságot, a környezeti kockázatot és a maradékanyagokat nem értékelték ebben a betérjesztési eljárásban.

Rezisztencia

A florfenikollal szembeni rezisztencia továbbra is nagyon alacsony szintű a sertésel légzőszervi patogénjei között, bár a Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml készítményt több mint egy évtizede használják sertéseknél a sertés légzőszervi betegség kezelésére. A kérelemben szereplő baktériumfajok jó érzékenységet mutattak a florfenikollal szemben: a MIC₉₀ érték a *P. multocida* és az *A. pleuropneumoniae* esetében 0,5 µg/ml volt.

A sertések légzőszervi patogénjei között nagyon ritkán azonosítottak plazmid által mediált rezisztenciát, és nincs olyan jel, amely terjedésére utalna. A sertéseknél alkalmazott florfenikol nem idézett elő jelentős rezisztenciát a célpatógéneknél. A plazma eliminációs fázis és a szubterápiás időtartamok szempontjából nem lesz különbség a Florgane 300 mg/ml és a korábbi florfenikol készítmények között.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A terméktájékoztatóban foglalt figyelmeztetések továbbra is érvényesek. A jelen beterjesztési eljárás következményeképpen további kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések nem szükségesek.

Az előny-kockázat profil értékelése és következtetések

Figyelembe véve, hogy ez a kérelem a forgalomba hozatali engedély kiterjesztésére irányul (hibrid kérelem), összességében véve a kérelmező által benyújtott adatcsomag megfelelőnek tekinthető. Összefoglalva, a Florgane 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára kockázat-előny profilja pozitívnak tekinthető.

A Florgane 300 mg / ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák számára forgalomba hozatali engedélyének a sertés célfajra történő kiterjesztésére vonatkozó engedély kiadásának indoklása

Mivel:

- a CVMP áttekintette a rendelkezésre álló adatokat, melyeket a kérelmező a sertés célfajnál a florfenikolra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida* törzsek által okozott légzőszervi fertőzések egyszeri intramuscularis injekció formájában, 22,5 mg florfenikol/testtömegkg dózisban végzett alkalmazásának alátámasztása céljából nyújtott be;
- figyelembe véve, hogy ez a kérelem a forgalomba hozatali engedély kiterjesztésére irányul (hibrid kérelem), a kérelmező által benyújtott adatcsomag megfelelőnek tekinthető.
- a Bizottság úgy véli, hogy az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának kockázatában nincs növekedés;

Az általános következtetés az, hogy a hatásossági adatok egésze megfelelően alátámasztja a készítmény egyszeri intramuscularis injekcióban, 22,5 mg florfenikol/testtömegkg dózisban történő alkalmazását a sertés célfajnál a florfenikolra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida* törzsek által okozott légzőszervi fertőzések kezelésére.

Ezért a CVMP javasolta a forgalomba hozatali engedélynek a sertés célfajra történő kiterjesztését az I. mellékletben meghatározott állatgyógyászati gyógyszerkészítmények számára; az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a használati utasítás nem változnak a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során kidolgozott, és a III. mellékletben leírt végső változathoz képest.

III. MELLÉKLET

Alkalmazási előírás, címkeszöveg és használati utasítás

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és használati utasítás a koordinációs csoport eljárás során elfogadott végleges változat.