

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy dawki
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, wnioskodawców w państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Austria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
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	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Bułgaria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Republika Czeska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Dania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Francja ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe

¹ Przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Niemcy ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Grecja	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Węgry	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Litwa	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Luksemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Holandia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Polska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Portugalia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Rumania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Słowacja	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Hiszpania ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Wielka Brytania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Zawiesina do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku

Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u bydła, polegającego na uwzględnieniu świń jako gatunku docelowego

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej leku Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u bydła i świń

1. Wstęp

Produkt Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań zawiera florfenikol jako składnik czynny. Florfenikol posiada strukturę podobną do tiamfenikolu i ma podobny profil farmakologiczny.

Wnioskodawca wystąpił z wnioskiem o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej zawiesiny do wstrzykiwań Florgane 300 mg/ml, przeznaczonej do stosowania u bydła i świń, oraz nazw produktów związanych. Niniejszy wniosek obejmuje rozszerzenie zakresu stosowania istniejącej zawiesiny do wstrzykiwań, zawierającej 300 mg florfenikolu/ml i zatwierdzonej do stosowania u bydła, o świnię jako gatunek docelowy. Produkt Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań został zatwierdzony do stosowania u bydła jako hybryda produktu Nuflor 300 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań w drodze procedury zdecentralizowanej, z udziałem Niemiec w roli referencyjnego państwa członkowskiego oraz Austrii, Belgii, Bułgarii, Republiki Czeskiej, Danii, Francji, Grecji, Węgier, Irlandii, Włoch, Litwy, Luksemburga, Holandii, Polski, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii jako zainteresowanych państw członkowskich.

Produkt ten jest przeznaczony do stosowania u świń w leczeniu zakażeń układu oddechowego wywołanych przez szczepy bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida* wrażliwe na florfenikol. Proponowana dawka wynosi 22,5 mg florfenikolu/kg masy ciała, podawana domięśniowo w postaci pojedynczego wstrzyknięcia.

Niniejszy wniosek o rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożono w drodze procedury zdecentralizowanej, na mocy art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami, wyżej wymienionym państwom członkowskim, podobnie jak w przypadku pierwszego wniosku dotyczącego stosowania leku u bydła. Produktem referencyjnym był lek Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml.

Podczas procedury zdecentralizowanej Dania zidentyfikowała potencjalne poważne zagrożenia dotyczące utrzymania stężenia leku powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimum Inhibitory Concentration, MIC) w miejscu zakażenia przez wymagany okres. Kwestie te pozostały nierozwiązane, w związku z tym zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE skierowano procedurę arbitrażową do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i procedur zdecentralizowanych (leki weterynaryjne) (CMD(v)). Państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia dotyczącego rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u bydła, polegającego na uwzględnieniu świń jako gatunku docelowego, i w związku z tym w dniu 19 kwietnia 2012 r. poddano tę kwestię arbitrażowi CVMP.

Procedurę arbitrażową wszczęto zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE z powodu obaw, iż wnioskodawca nie wykazał w zadowalający sposób skuteczności klinicznej zawiesiny do wstrzykiwań Florgane 300 mg/ml, podawanej domięśniowo w pojedynczej dawce wynoszącej 22,5 mg/kg masy ciała, w leczeniu chorób układu oddechowego u świń.

2. Ocena przedłożonych danych

W odpowiedzi na wątpliwości sformułowane w procedurze arbitrażowej wnioskodawca przedstawił wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności produktu Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do

wstrzykiwań u świń jako gatunku docelowego. Po rozważeniu przedłożonych danych Komitet stwierdził co następuje w sprawie kwestii poruszonych w powiadomieniu wystosowanym przez Niemcy.

2.1. Czas trwania efektu leczniczego

Komitet rozważył, czy okres poniżej dwóch dni, w trakcie którego utrzymuje się skuteczne stężenie leku po pojedynczym podaniu, może być uznany za wystarczający do leczenia poważnych chorób układu oddechowego wywołanych przez bakterie *A. pleuropneumoniae* i *P. multocida* u świń.

Biorąc pod uwagę wyniki analiz MIC uzyskane z użyciem najnowszych izolatów bakterii, pochodzących od świń cierpiących na choroby układu oddechowego w ciągu ostatnich 5 lat, florfenikol wykazywał stałe wartości MIC₉₀ mieszczące się w zakresie 0,25–1 µg/ml w przypadku bakterii *A. pleuropneumoniae* oraz 0,5 µg/ml w przypadku bakterii *P. multocida*. Florfenikol jest bakteriostatykiem i wykazuje skuteczność zależną od czasu działania.

Ponieważ florfenikol z definicji jest środkiem przeciwdrobnoustrojowym, którego skuteczność zależy od czasu działania, najbardziej odpowiednim substytutem parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych w tym przypadku jest wartość T>MIC. Jednak brak jest danych opartych na wynikach badań, w których wykazano by okres, w jakim florfenikol powinien występować w stężeniu wyższym od wartości MIC w celu zwalczania organizmów docelowych wywołujących choroby układu oddechowego u świń. Dotyczy to zarówno okresu, w jakim lek powinien mieć stężenie wyższe od wartości MIC w trakcie całego odstępu w dawkowaniu, jak i całkowitej liczby kolejnych dawek koniecznych do skutecznego wyleczenia. W związku z tym na podstawie analiz farmakokinetycznych/farmakodynamicznych możliwe jest ustalenie jedynie przybliżonej dawki, ale do potwierdzenia proponowanego schematu dawkowania konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych.

W oparciu o zgodne z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) badanie obejmujące dostosowanie dawki u świń sztucznie zakażonych bakteriami *A. pleuropneumoniae* wybrano dwie dawki florfenikolu do dalszej oceny w populacyjnym badaniu klinicznym, uzupełnionym analizą farmakokinetyczną/farmakodynamiczną.

W trakcie zgodnego z zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP), randomizowanego, populacyjnego badania klinicznego, prowadzonego metodą ślepej próby z użyciem grupy kontrolnej wykazano, że produkt Florgane 300 mg/ml w dawkach wynoszących 22,5 mg/kg i 30 mg/kg masy ciała, podawanych domięśniowo, jest nie mniej skuteczny w leczeniu chorób układu oddechowego u świń, wywołanych przez bakterie *A. pleuropneumoniae* i *P. multocida*, niż produkt kontrolny zawierający 300 mg florfenikolu/ml, podawany domięśniowo w dwóch dawkach wynoszących 15 mg/kg m.c. w odstępie 48 godzin. U świń uwzględnionych w badaniu występowały choroby układu oddechowego o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, co uznano za zgodne z sytuacją w populacji, w której rozpoczyna się leczenie zwierząt tak szybko, jak to możliwe, zanim objawy chorób układu oddechowego ulegną pogorszeniu. Dawka wynosząca 30 mg/kg nie przyniosła dodatkowej korzyści w odniesieniu do skuteczności w porównaniu z dawką wynoszącą 22,5 mg/kg m.c., w związku z tym zasadne jest uznanie tej drugiej dawki za zalecaną dawkę leczniczą.

2.2. Znaczenie dawki dla pojawienia się oporności na lek u bakterii

Komitet rozważył, czy proponowana pojedyncza, podawana domięśniowo dawka wynosząca 22,5 mg/kg masy ciała może prowadzić do wystąpienia długiego okresu subterapeutycznego (tj. ze stężeniami poniżej wartości MIC), a w konsekwencji do pojawienia się oporności na florfenikol.

Choć florfenikol jest stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego u świń od ponad dekady, oporność na tę substancję czynną wśród patogenów dróg oddechowych występujących u tych zwierząt

utrzymuje się na bardzo niskim poziomie. Oporność przenoszona przez plazmidy wśród patogenów dróg oddechowych występujących u świń zidentyfikowano w niewielu przypadkach i nie wykryto oznak jej rozprzestrzeniania się. Stosowanie florfenikolu u świń nie spowodowało pojawienia się istotnego poziomu oporności u patogenów docelowych. Dane farmakokinetyczne sugerują, że eliminacja składnika czynnego jest niezależna od preparatu i dawkowania, o ile zakończona została faza wchłaniania. Jednak brak jest dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących faz końcowych, które pozwoliłyby na przeprowadzenie niepodważalnego porównania zawiesiny do wstrzykiwań Florgane 300 mg/ml i preparatów konwencjonalnych w odniesieniu do długości okresu z subterapeutycznym stężeniem leku. W związku z tym trudno oszacować wpływ dawkowania na rozwój oporności na florfenikol w przypadku stosowania pojedynczej, podawanej domięśniowo dawki 22,5 mg/kg masy ciała w porównaniu z zatwierdzonymi sposobami dawkowania. Na podstawie dostępnych danych w tym przypadku nie jest możliwe stwierdzenie, czy ryzyko pojawienia się oporności w określonym czasie byłoby zależne od dawki.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Produkt Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań zawiera florfenikol jako składnik czynny. Florfenikol posiada strukturę podobną do tiamfenikolu i ma podobny profil farmakologiczny. Ta substancja czynna jest składnikiem weterynaryjnych produktów leczniczych zatwierdzonych w kilku krajach Unii Europejskiej i jest przeznaczona do stosowania u bydła i świń w leczeniu chorób układu oddechowego.

Rozpatrywany wniosek, przedłożony w drodze procedury zdecentralizowanej, nazywany jest również „wnioskiem hybrydowym” zgodnie z art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE. Referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym jest lek Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml. Produkt Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań różni się od referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego tym, że jest podawany w jednej dawce, a także posiada inną postać farmaceutyczną oraz skład.

Produkt przedstawiono w fiolkach o czterech rozmiarach — 50 ml, 100 ml, 250 ml oraz 500 ml — przeznaczonych do wielokrotnego pobierania dawek.

Bezpośrednia korzyść lecznicza

Choroby układu oddechowego u świń są jedną z najbardziej istotnych w produkcji tych zwierząt grupą chorób, której przyczyną jest zakażenie wrażliwych osobników przez wirusa i obligatoryjne lub fakultatywne patogeny bakteryjne, wymagające skutecznego leczenia.

Korzyść ze stosowania zawiesiny do wstrzykiwań Florgane 300 mg/ml polega na tym, że może ona być stosowana w leczeniu chorób układu oddechowego u świń, wywołanych przez podatne szczepy bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*. Wykazano, że produkt ten jest nie mniej skuteczny niż produkt kontrolny zawierający florfenikol, podawany dwukrotnie w odstępie 48 godzin.

Korzyści pośrednie lub dodatkowe

Leczenie z zastosowaniem pojedynczej dawki u pojedynczego zwierzęcia ma przewagę (mniejszy nakład pracy, mniej błędów popełnionych podczas leczenia, mniejsza konieczność bezpośredniej pracy ze swinia, co zmniejsza jej stres) nad terapiami opartymi o dawki wielokrotne i/lub doustnym podawaniem leku grupie zwierząt.

Ocena ryzyka

W niniejszej procedurze nie oceniano jakości produktu, bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i użytkownika, zagrożenia dla środowiska ani pozostałości.

Oporność

Choć od ponad dekady w leczeniu chorób układu oddechowego u świń stosowany jest produkt Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml, oporność na florfenikol wśród patogenów dróg oddechowych występujących u tych zwierząt utrzymuje się na bardzo niskim poziomie. U wspomnianych bakterii wykazano wysoką podatność na florfenikol, przy czym wartość MIC₉₀ w przypadku bakterii *P. multocida* i *A. pleuropneumoniae* wynosi 0,5 µg/ml.

Oporność przenoszona przez plazmidy wśród patogenów dróg oddechowych występujących u świń zidentyfikowano w niewielu przypadkach i nie wykryto oznak jej rozprzestrzeniania się. Stosowanie florfenikolu u świń nie spowodowało pojawienia się istotnego poziomu oporności u patogenów docelowych. Produkt Florgane 300 mg/ml nie różni się od wcześniejszych preparatów zawierających florfenikol w odniesieniu do fazy eliminacji substancji czynnej z osocza oraz okresu subterapeutycznego.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Ostrzeżenia zawarte w dokumentacji produktu pozostają aktualne. Nie ma dodatkowych wymagań dotyczących zarządzania ryzykiem ani działań służących zminimalizowaniu ryzyka po przeprowadzeniu niniejszej procedury arbitrażowej.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Ogólnie pakiet danych przedłożony przez wnioskodawcę uznano za wystarczający, biorąc pod uwagę charakter tego wniosku, obejmującego rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (wniosek hybrydowy). Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u bydła i świń uznano za pozytywny.

Podstawy rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Florgane 300 mg/ml w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u bydła, polegającego na uwzględnieniu świń jako gatunku docelowego

Zważywszy, że:

VMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu uzasadnienia stosowania produktu u świń jako gatunku docelowego w leczeniu zakażeń układu oddechowego wywołanych przez szczepy bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida* wrażliwe na florfenikol w dawce wynoszącej 22,5 mg florfenikolu/kg masy ciała, podawanej domięśniowo w postaci jednorazowego wstrzyknięcia;

akiet danych przedłożony przez wnioskodawcę uznano za wystarczający, biorąc pod uwagę charakter tego wniosku, obejmującego rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (wniosek hybrydowy);

☐ 松平義重(梧)の知見から、
znano, że nie występuje zwiększone ryzyko pojawienia się oporności na środek przeciwdrobnoustrojowy u bakterii.

We wniosku ogólnym stwierdzono, że całość danych jest wystarczająca do wykazania skuteczności produktu w dawce wynoszącej 22,5 mg/kg masy ciała, podawanej domięśniowo w postaci pojedynczego wstrzyknięcia, u świń jako gatunku docelowego w leczeniu zakażeń układu oddechowego wywołanych przez szczepy bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida* wrażliwe na florfenikol.

W związku z tym CVMP zalecił przyznanie rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, polegającego na uwzględnieniu świń jako gatunku docelowego, dla weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w Aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla użytkownika

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla użytkownika są ostatecznymi wersjami ustalonymi w przebiegu procedury grupy koordynacyjnej.