

Príloha I

**Zoznam názvov, liekových foriem, síl veterinárneho lieku,
druhov zvierat, ciest podania, žiadateľov v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Cesta podania
Rakúsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Belgicko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Bulharsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Česká republika	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Dánsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Francúzsko ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie

¹ Vydané povolenie na uvedenie lieku na trh

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Cesta podania
Nemecko ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie
Grécko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie
Maďarsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie
Írsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie
Taliansko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie
Litva	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie
Luxembursko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobyt看, ošípané	Intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Cesta podania
Holandsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Poľsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Portugalsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Rumunsko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Slovensko	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Španielsko ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injekčná suspenzia	300 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárne použitie

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenia udelenia rozšírenia povolenia
na uvedenie na trh pre liek**

**Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok
tak, aby cieľové druhy obsahovalo ošípané**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané

1. Úvod

Liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia obsahuje flórfenikol ako účinnú látku. Flórfenikol je štrukturálne príbuzný tiamfenikolu a má podobný farmakologický profil.

Žiadateľ predložil žiadosť o decentralizovaný postup pre liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané a súvisiace názvy. Táto žiadosť je žiadosťou o rozšírenie existujúceho povolenia na uvedenie injekčnej suspenzie 300 mg flórfenikolu/ml na trh schválenej na použitie u hovädzieho dobytku, o ošípané ako cieľový druh. Liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia je povolený na používanie u hovädzieho dobytku ako hybridný liek lieku Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok prostredníctvom decentralizovaného postupu, v rámci ktorého je Nemecko referenčný štát a Belgicko, Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Francúzsko, Grécko, Holandsko, Írsko, Litva, Lotyšsko, Luxembursko, Maďarsko, Malta, Poľsko, Portugalsko, Rakúsko, Rumunsko, Slovenská republika, Slovinsko, Veľká Británia, Španielsko a Taliansko sú zúčastnené členské štáty.

Plánované použitie u ošípaných je na liečbu infekcií dýchacích ciest spôsobených kmeňmi *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida* citlivými na flórfenikol. Navrhovaná dávka je 22,5 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti podaná intramuskulárne vo forme jednorazovej injekcie.

Toto rozšírenie žiadosti bolo predložené v rámci decentralizovaného postupu podľa článku 13 ods. 3 smernice č. 2001/82/ES v znení neskorších zmien a doplnení uvedeným členským štátom, pokiaľ ide o pôvodnú žiadosť pre hovädzí dobytok. Referenčným liekom bol liek Nuflor Swine injekčný roztok 300 mg/ml.

Počas decentralizovaného postupu Dánsko identifikovalo potenciálne závažné riziká týkajúce sa udržiavania koncentrácie nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) v mieste vpichu počas potrebného obdobia. Tieto problémy zostali nevyriešené, a preto sa iniciovalo predloženie podnetu Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Príslušným členským štátom sa nepodarilo dosiahnuť dohodu týkajúcu sa rozšírenia povolenia na uvedenie na trh pre liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok o ošípané ako cieľové druhy a následne bola 19. apríla 2012 vec predložená výboru CVMP.

Dôvodom tohto predloženia podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice č. 2001/82/ES boli obavy, že žiadateľ uspokojujúco nepreukázal klinickú účinnosť lieku Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia v jednorazovej intramuskulárnej dávke 22,5 mg/kg telesnej hmotnosti pri liečbe respiračného ochorenia ošípaných.

2. Hodnotenie predložených údajov

S cieľom vyriešiť obavy vznesené v rámci predloženia podnetu, žiadateľ predložil všetky dostupné údaje o bezpečnosti lieku Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre ošípané ako cieľové druhy. Vzhľadom na predložené údaje výbor dospel k nasledujúcim záverom v súvislosti s otázkami uvedenými v oznámení prijatom od Nemecka.

2.1. Trvanie účinku

Výbor zvažoval, či trvanie účinných koncentrácií kratšie ako 2 dni po jednorazovom podaní sa považuje za dostatočné na liečbu závažných respiračných ochorení spôsobených kmeňmi *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* u ošípaných.

Podľa údajov o MIC z najnovších izolátov získaných z ošípaných trpiacich respiračným ochorením počas posledných 5 rokov vykazoval flórfenikol stabilné hodnoty MIC s rozsahmi MIC₉₀ 0,25 – 1 µg/ml pre kmeň *A. pleuropneumoniae* a 0,5 µg/ml pre kmeň *H. multocida*. Flórfenikol je baktériostatický a vykazuje účinok závislý od času.

Kedže flórfenikol je podľa definície antimikrobiálna látka závislá od času, najlepším náhradným farmakokinetickým/farmakodynamickým ukazovateľom je $T > MIC$. K dispozícii však nie sú žiadne údaje založené na dôkaze o tom, ako dlho by mala byť koncentrácia vyššia ako MIC pre flórfenikol a cieľové organizmy súvisiace s respiračným ochorením ošípaných. Vzťahuje sa to na trvanie potrebné na to, aby bola koncentrácia vyššia ako MIC v rámci celého intervalu dávkovania, aj na celkový počet následných dávok potrebných na účinnú liečbu. Farmakokinetické/farmakodynamické analýzy preto môžu poskytnúť približné údaje pre štúdie zamerané len na zistenie dávky a klinické štúdie sú zásadné na potvrdenie navrhovaného režimu dávkovania.

Na základe štúdie zameranej na titráciu dávok v súlade so správnou laboratórnou praxou pomocou ošípaných umelo infikovaných patogénom *A. pleuropneumoniae* boli vybraté dve dávky flórfenikolu pre ďalšie hodnotenie v klinických terénnych štúdiách, čo podporili aj farmakokinetické/farmakodynamické analýzy.

V randomizovanej zaslepenej kontrolovanej klinickej terénnej štúdii vykonávanej v súlade so správnou klinickou praxou sa preukázalo, že liek Florgane 300 mg/ml je neinferiórny pri liečbe respiračného ochorenia ošípaných súvisiaceho s patogénmi *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* pri oboch intramuskulárnych dávkach – 22,5 mg/kg a 30 mg/kg telesnej hmotnosti v porovnaní s kontrolným liekom, ktorý obsahoval 300 mg flórfenikolu/ml podávaného v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti intramuskulárne dvakrát s odstupom 48 hodín. Ošípané zaradené do štúdie trpeli miernym až stredne ťažkým respiračným ochorením, ktoré sa považuje za stabilné v situácii v teréne, kde sa zvieratá liečia čo možno najsôr pred tým, ako sa príznaky respiračného ochorenia ošípaných stanú závažnými. Dávka 30 mg/kg neposkytla v porovnaní s dávkou 22,5 mg/kg telesnej hmotnosti žiaden ďalší prínos v súvislosti s účinnosťou a preto sa táto nižšia dávka považuje za odporúčanú liečebnú dávku.

2.2. Význam dávky pre rozvoj antimikrobiálnej rezistencie

Výbor zvažoval, či navrhovaná jednorazová dávka 22,5 mg/kg intramuskulárne môže viesť k dlhému subterapeutickému obdobiu (napr. pod hranicou MIC), a teda k rozvoju rezistencie voči flórfenikolu.

Rezistencia voči flórfenikolu zostáva medzi patogénmi spôsobujúcimi respiračné ochorenie ošípaných aj naďalej veľmi nízka, pričom sa účinná látka používala viac ako desať rokov u ošípaných s respiračným ochorením ošípaných. Rezistencia sprostredkovaná plazmidmi bola identifikovaná v prípade patogénov spôsobujúcich respiračné ochorenie u ošípaných len zriedkavo bez pozorovaného rozširovania. Použitie flórfenikolu u ošípaných nevedlo k žiadnej významnej rezistencii cieľových patogénov.

Farmakokinetické údaje nasvedčujú tomu, že eliminácia účinnej látky je nezávislá od zloženia a dávkovania, pokiaľ sa dokončí fáza absorpcie. Nie sú však k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o konečných fázach, ktoré by umožnili rozsiahle porovnanie lieku Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia s konvenčnými prípravkami, pokiaľ ide o trvanie subterapeutických koncentrácií. Preto možno len ťažko odhadnúť vplyv lieku na rozvoj rezistencie voči flórfenikolu pri používaní v navrhovanej jednorazovej dávke 22,5 mg/kg telesnej hmotnosti intramuskulárne v porovnaní

s povolenými dávkovacími režimami. V tomto prípade nemožno na základe dostupných údajov dospieť k záveru, či by pomer rozvoja rezistencie závisel od dávky.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia obsahuje flórfenikol ako účinnú látku. Flórfenikol je štrukturálne príbuzný tiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Účinná látka sa nachádza vo veterinárnych liekoch, ktoré majú v súčasnosti vo viacerých krajinách Európskej únie povolenie na použitie u dobytka a ošípaných na liečbu respiračných ochorení.

Príslušná žiadosť predložená prostredníctvom decentralizovaného postupu sa tiež nazýva „hybridná žiadosť“ podľa článku 13 ods. 3 smernice č. 2001/82/ES. Referenčným veterinárnym liekom bol liek Nuflor Swine injekčný roztok 300 mg/ml. Liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia sa líši od referenčného veterinárneho lieku jednorazovým podaním, odlišnou liekovou formou a zložením.

Liek je dostupný v štyroch veľkostiach viacdávkových injekčných liekoviek 50 ml, 100 ml, 250 ml a 500 ml.

Priamy terapeutický prínos

Respiračné ochorenie ošípaných je jedným z najvýznamnejších ochorení v produkcii ošípaných, ktoré je výsledkom infekcie citlivých ošípaných vírusom a obligatórными a fakultatívnymi patogénnymi baktériami, ktoré si vyžadujú účinnú liečbu.

Prínos lieku Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia spočíva v tom, že respiračné ochorenie ošípaných súvisiace s citlivými kmeňmi *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida* možno liečiť. Liek sa preukázal ako neinferiórny v porovnaní so stanoveným kontrolným liekom obsahujúcim flórfenikol, ktorý sa podáva dvakrát s odstupom 48 hodín.

Nepriame alebo ďalšie prínosy

Liečba jednotlivých zvierat jednorazovou dávkou má výhody (menej práce pre používateľa, menej chýb pri liečbe, znížená manipulácia s ošípanými vedúca k menšiemu stresu) v porovnaní s liečbou viacerými dávkami a/alebo perorálnou skupinovou liečbou.

Posúdenie rizík

Kvalita, bezpečnosť cieľového zvierata, bezpečnosť u používateľa, riziká pre životné prostredie a rezíduá sa v rámci tohto postupu pri predložení podnetu neposudzovali.

Rezistencia

Rezistencia voči flórfenikolu zostáva medzi patogénmi spôsobujúcimi respiračné ochorenie ošípaných aj naďalej veľmi nízka, pričom sa liek Nuflor Swine injekčný roztok 300 mg/ml používal viac ako desať rokov u ošípaných s respiračným ochorením ošípaných. V prípade uvedených druhov baktérií bola stanovená dostatočná citlivosť na flórfenikol, pričom bola stanovená hodnota MIC₉₀ 0,5 µg/ml v prípade kmeňov *P. multocida* a *A. pleuropneumoniae*.

Rezistencia sprostredkovaná plazmidmi bola identifikovaná v prípade patogénov spôsobujúcich respiračné ochorenie u ošípaných len zriedkavo bez pozorovaného rozširovania. Použitie flórfenikolu u ošípaných nevedlo k žiadnej významnej rezistencii cieľových patogénov. Liek Florgane 300 mg/ml nebude líšiť od predchádzajúcich foriem flórfenikolu, pokiaľ sa zväži fáza eliminácie z plazmy a subterapeutické obdobie.

Opatrenia na riadenie alebo zníženie rizík

Upozornenia uvedené v informáciách o lieku sú aj naďalej primerané. V dôsledku tohto postupu pri predložení podnetu nie je potrebné prijať žiadne ďalšie opatrenia na riadenie alebo zníženie rizík.

Hodnotenie a záver vzhľadom na pomer prínosu a rizika

Celkovo sa súhrn údajov predložených žiadateľom považuje za dostatočný s prihliadnutím na povahu tejto žiadosti o rozšírenie povolenia na uvedenie na trh (hybridná žiadosť). Na záver možno povedať, že pomer prínosu a rizika sa v prípade lieku Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané považuje za pozitívny.

Odôvodnenie udelenia rozšírenia povolenia na uvedenie na trh pre liek Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok tak, aby ako cieľové druhy obsahovalo ošípané

Kedže:

- výbor CVMP prehodnotil všetky dostupné údaje predložené žiadateľom na podporu použitia lieku u cieľového druhu ošípaných na liečbu respiračných infekcií spôsobených kmeňmi *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida* citlivými na flórfenikol v dávke 22,5 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti podávanej intramuskulárne vo forme jednorazovej injekcie;
- súhrn údajov predložených žiadateľom sa považuje za dostatočný s prihliadnutím na povahu tejto žiadosti o rozšírenie povolenia na uvedenie na trh (hybridná žiadosť);
- dospelo sa k záveru, že nie je vyššie riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie.

Celkovým záverom je, že účinnosť súboru údajov ako celku je dostatočná na podporu účinnosti lieku u cieľových druhov ošípaných v dávke 22,5 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti podávanej intramuskulárne vo forme jednorazovej injekcie na liečbu infekcií dýchacích ciest spôsobených kmeňmi *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida* citlivými na flórfenikol.

Výbor CVMP preto odporúča udeliť rozšírenie povolenia na uvedenie na trh tak, aby sa vzťahovalo aj na cieľový druh ošípané, pre veterinárne lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré zostáva platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie vypracované počas postupu koordinačnej skupiny podľa prílohy III.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov predstavujú konečné verzie vypracované počas postupu koordinačnej skupiny.