

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe zdravila in predlagateljev v državah članicah

Država članica EU / EGP	Predlagatelj	Ime	Mednarodno nelastniško ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot
Avstrija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Belgija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Bolgariji	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Češka republika	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Danska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Francija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba

¹ Dovoljenje za promet z zdravilom odobreno

Država članica EU / EGP	Predlagatelj	Ime	Mednarodno nelastniško ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot
Nemčija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Grčiji	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Madžarska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Irska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Italija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Litva	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Luksemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspenzija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba

Država članica EU / EGP	Predlagatelj	Ime	Mednarodno nelastniško ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot
Nizozemska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Poljska	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Portugalski	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Romunija	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Slovaška republika	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Španija ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensija za injiciranje	300 mg/ml	Govedo, Prašiče	Intramuskularna uporaba

Priloga II

**Znanstveni zaključki in razlogi za odobritev razširitve
dovoljenja za promet z zdravilom Florgane 300 mg / ml
raztopina za injiciranje za govedo na ciljno vrsto prašičev**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Florgane 300 mg / ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče

1. Uvod

Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje zdravilno učinkovino florfenikol. Florfenikol je strukturno povezan s tiamfenikolom in ima podoben farmakološki profil.

Predlagatelj je predložil vlogo za decentralizirani postopek za zdravilo Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče, in povezana imena. Ta vloga je razširitev, s katero bi prašiče dodali kot novo ciljno vrsto k obstoječemu zdravilu 300 mg florfenikol/ml raztopina za injiciranje, ki je odobreno za uporabo pri govedu. Zdravilo Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje je bilo odobreno za uporabo pri govedu kot hibrid zdravila Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje z decentraliziranim postopkom z Nemčijo kot referenčno državo članico ter Avstrijo, Belgijo, Bolgarijo, Češko, Dansko, Francijo, Grčijo, Madžarsko, Irsko, Italijo, Litvo, Luksemburgom, Nizozemsko, Poljsko, Portugalsko, Romunijo, Slovaško, Španijo in Združenim kraljestvom kot zadevnimi državami članicami.

Zdravilo je namenjeno zdravljenju prašičev z okužbami dihal, ki jih povzročajo sevi bakterij *Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*, ki so občutljive za florfenikol. Predlagani odmerek je 22,5 mg florfenikola/kg telesne mase, ki se ga daje intramuskularno z enkratnim injiciranjem.

Ta vloga za razširitev je bila, tako kot začetna vloga za govedo, zgoraj omenjenim državam članicam predložena kot decentralizirani postopek v skladu s členom 13(3) Direktive 2001/82/ES, kot je bila spremenjena. Referenčno zdravilo je bilo zdravilo Nuflor Swine 300 mg/ml raztopina za injiciranje.

Med decentraliziranim postopkom je Danska opredelila možna resna tveganja v zvezi z vzdržno koncentracijo nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) na mestu okužbe za vnaprej določeno časovno obdobje. Ker ti pomisleki še niso bili rešeni, je bila zadeva v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES napotena k skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirane postopke – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Ker zadevne države članice niso uspele doseči soglasja v zvezi z razširitvijo dovoljenja za promet z zdravilom Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo na ciljno vrsto prašičev, je bila zadeva 19. aprila 2012 napotena na odbor CVMP.

Napotitveni postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES je bil sprožen zaradi pomislekov, da predlagatelj ni v zadovoljivi meri dokazal klinične učinkovitosti zdravila Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje pri enkratnem intramuskularnem odmerku 22,5 mg/kg telesne mase za zdravljenje bolezni dihal pri prašičih.

2. Ocena predloženih podatkov

Da bi odpravili pomisleke, izpostavljene v napotitvenem postopku, je predlagatelj predložil vse razpoložljive podatke o učinkovitosti za zdravilo Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje za ciljno vrsto prašičev. Po preučitvi predloženih podatkov je Odbor glede vprašanj, ki jih je v sporočilu poslala Nemčija, podal zaključke, ki so navedeni v nadaljevanju.

2.1. Trajanje učinka

Odbor je preučil, ali trajanje učinkovitih koncentracij, ki trajajo manj kot 2 dni po enkratni aplikaciji, zadostuje za zdravljenje resnih boleznih dihal pri prašičih, ki jih povzročata patogeni *A. pleuropneumoniae* in *P. multocida*.

Glede na podatke o MIK, pridobljenih iz najnovejših izoliranih patogenov prašičev z boleznimi dihal v zadnjih 5 letih, so za florfenikol veljale enakomerne MIK z razponom MIK_{90} od 0,25 do 1 µg/ml za patogen *P. A. pleuropneumoniae* ter 0,5 µg/ml za patogen *P. multocida*. Florfenikol deluje bakteriostatično in v odvisnosti od časa.

Ker je florfenikol po definiciji časovno odvisen antimikrob, je $T > MIK$ najprimernejši farmakokinetični/farmakodinamični nadomestek. Kljub temu pa ni na voljo nobenih podatkov na podlagi dokazov o tem, koliko časa nad MIK je treba pustiti za florfenikol in ciljne organizme, povezane z boleznimi dihal pri prašičih. To velja tako za čas, ki je potreben nad MIK znotraj celotnega intervala odmerjanja, kot tudi za skupno število naknadnih odmerkov, potrebnih za učinkovito zdravljenje. Farmakokinetične/farmakodinamične analize lahko zato zagotovijo zgolj približek za določitev odmerka, klinične študije pa so ključnega pomena za potrditev predlagane sheme odmerjanja.

Na podlagi študije titracije odmerka, skladne z DLP, na prašičih, umetno okuženih s patogenom *A. pleuropneumoniae*, so izbrali dva odmerka florfenikola za nadaljnje vrednotenje v klinični terenski študiji, ki je bila podprta s farmakokinetično/farmakodinamično analizo.

V randomizirani slepi kontrolirani klinični terenski študiji, skladni z DLP, se je zdravilo Florgane 300 mg/ml izkazalo kot neinferiorno pri zdravljenju boleznih dihal pri prašičih, povezanih s patogenoma *A. pleuropneumoniae* in *P. multocida*, pri obeh enkratnih intramuskularnih odmerkih 22,5 mg/kg in 30 mg/kg telesne mase v primerjavi s kontrolnim zdravilom s 300 mg florfenikola/ml, ki je bilo injicirano intramuskularno v odmerku 15 mg/kg dvakrat v razmiku 48 ur. Prašiči, vključeni v študijo, so imeli blago do zmerno bolezen dihal, ki se šteje kot skladna s situacijo na terenu, kjer se živali zdravi čim prej, preden znaki boleznih dihal pri prašičih postanejo resni.

Odmerek 30 mg/kg ni pokazal dodatne koristi v zvezi z učinkovitostjo v primerjavi z odmerkom 22,5 mg/kg telesne mase, zato je 22,5 mg/kg telesne mase upravičeno priporočen odmerek za zdravljenje.

2.2. Pomen odmerka za razvoj antimikrobske odpornosti

Odbor je proučil, ali lahko predlagani enkratni intramuskularni odmerek 22,5 mg/kg telesne mase povzroči dolgotrajne koncentracije pod terapevtsko ravno (npr. pod MIK) in s tem razvoj odpornosti na florfenikol.

Odpornost prašičjih respiratornih patogenov na florfenikol ostaja zelo nizka, čeprav se zdravilna učinkovina že več kot eno desetletje uporablja za zdravljenje boleznih dihal pri prašičih. Med prašičjimi respiratornimi patogeni so le redko poročali o odpornosti, pridobljeni s plazmidi, brez sledu širjenja. Uporaba florfenikola pri prašičih ni povzročila nobene pomembne odpornosti ciljnih patogenov. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov je mogoče sklepati, da izločitev zdravilne učinkovine ni odvisna od sestave in odmerka, v kolikor je bila faza absorpcije zdravila uspešna. Vendar pa ne obstajajo nobeni farmakokinetični podatki o končnih fazah, na podlagi katerih bi lahko zanesljivo primerjali sestavo zdravila Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje z drugimi običajnimi pripravki glede trajanja koncentracij pod terapevtsko ravno. Zato je skoraj nemogoče oceniti, kako predlagani enkratni intramuskularni odmerki 22,5 mg/kg telesne mase vplivajo na razvoj odpornosti na florfenikol v primerjavi z odobrenimi načini odmerjanja. Na podlagi razpoložljivih podatkov je nemogoče ugotoviti, ali bi bila v tem primeru stopnja razvoja odpornosti odvisna od odmerka.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje zdravilno učinkovino florfenikol. Florfenikol je strukturno povezan s tiamfenikolom in ima podoben farmakološki profil. Zdravilno učinkovino vsebujejo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v več državah Evropske unije za zdravljenje bolezni dihal pri govedu in prašičih.

Obravnavana vloga, predložena po decentraliziranem postopku, je v skladu s členom 13(3) Direktive 2001/82/ES „hibridna vloga“. Referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je Nuflor Swine 300 mg/ml raztopina za injiciranje. Zdravilo Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje se od referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini razlikuje po enkratnem dajanju, drugačni farmacevtski obliki in sestavi.

Zdravilo je na voljo v štirih večodmernih vialah po 50 ml, 100 ml, 250 ml in 500 ml.

Neposredna terapevtska korist

Bolezen dihal pri prašičih je ena najpomembnejših bolezni pri prašičereji, do katere pride zaradi okužbe občutljivih prašičev z virusom ter obveznimi in fakultativnimi patogenimi bakterijami, ki zahteva učinkovito terapevtsko zdravljenje.

Korist zdravila Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje je, da je mogoče bolezni dihal pri prašičih, povezane z občutljivima patogenoma *Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*, zdraviti. Zdravilo se je pokazalo kot neinferiorno odobrenemu kontrolnemu zdravilu s florfenikolom, ki se injicira dvakrat v razmiku 48 ur.

Neposredne ali dodatne koristi

Zdravljenje posamezne živali z enkratnim odmerkom je koristnejše (manj dela za uporabnika, manj napak pri zdravljenju, manj ravnanja s prašiči, torej manj stresa) od zdravljenja z več odmerki in/ali peroralnega skupinskega zdravljenja.

Ocena tveganja

V tem napotitvenem postopku kakovost, varnost zdravila za ciljno živalsko vrsto, varnost zdravila za uporabnika, okoljska tveganja in ostanki niso bili obravnavani.

Odpornost

Odpornost prašičjih respiratornih patogenov na florfenikol ostaja zelo nizka, čeprav se zdravilo Nuflor Swine 300 mg/ml raztopina za injiciranje že več kot eno desetletje uporablja za zdravljenje bolezni dihal pri prašičih. Pri zadevnih vrstah bakterij so zabeležili dobro občutljivost za florfenikol z vrednostmi MIK_{90} 0,5 µg/ml za patogene *P. multocida* in *A. pleuropneumoniae*.

Med prašičjimi respiratornimi patogeni so le redko poročali o odpornosti, pridobljeni s plazmidi, brez sledu širjenja. Uporaba florfenikola pri prašičih ni povzročila nobene pomembne odpornosti ciljnih patogenov. Kar zadeva fazo plazemske eliminacije in koncentracije pod terapevtsko ravnijo, se zdravilo Florgane 300 mg/ml ne bo razlikovalo od prejšnjih pripravkov s florfenikolom.

Obvladovanje tveganja ali omilitveni ukrepi

Opozorila v navodilih za uporabo zdravila so ustrezna. V tem napotitvenem postopku Odbor ni ugotovil, da bi bili potrebni dodatni ukrepi za obvladovanje tveganja ali omilitveni ukrepi.

Vrednotenje in zaključek o razmerju med koristmi in tveganji

Upoštevač naravo predložene vloge, sveženj podatkov, ki ga je predložil predlagatelj, v splošnem zadostuje za razširitev dovoljenja za promet z zdravilom (hibridna vloga). V zaključku je Odbor presodil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila Florgane 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče pozitivno.

Razlogi za odobritev razširitve dovoljenja za promet z zdravilom Florgane 300 mg / ml raztopina za injiciranje za govedo na ciljno vrsto prašičev

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je ponovno proučil vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil predlagatelj v podporo uporabi zdravila pri ciljnih vrstah prašičev za zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročajo sevi bakterij *Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*, ki so občutljive za florfenikol pri odmerku 22,5 mg florfenikola/kg telesne mase, ki se ga daje intramuskularno z enkratnim injiciranjem;
- upoštevač naravo predložene vloge, sveženj podatkov, ki jih je predložil predlagatelj, zadostuje za razširitev dovoljenja za promet z zdravilom (hibridna vloga);
- Odbor meni, da tveganje za razvoj antimikrobne odpornosti ni povečano.

Splošni zaključek Odbora je, da je podatkovni niz kot celota primeren za podporo učinkovitosti zdravila pri ciljnih vrstah prašičev pri odmerku 22,5 mg florfenikola/kg telesne mase, ki se daje intramuskularno z enkratnim injiciranjem za zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročajo sevi bakterij *Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*, ki so občutljive za florfenikol.

Odbor CVMP je zato priporočil odobritev razširitve dovoljenja za promet z zdravilom na ciljno vrsto prašičev za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, navedena v Prilogi I, katerih veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom skupine za usklajevanje, kakor je omenjeno v Prilogi III.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so končne različice, ki so nastale med postopkom skupine za usklajevanje.