

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og ansøger om markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrati- onsvej
Østrig	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Belgian	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Bulgarien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
France ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse

¹ Markedsføringstilladelse udstedt.

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrati- onsvej
Tyskland ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Ungarn	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Liauen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Luxembourg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrati- onsvej
Nederlandene	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Portugal	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Rumænien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Slovakiet	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Spanien ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektionsvæske, suspension	300 mg/ml	Kvæg og svin	Intramuskulær anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for udvidelse af markedsføringstilladelsen for Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg / ml, til kvæg, til at omfatte måldyrearten svin

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, til kvæg og svin

1. Indledning

Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, indeholder florfenicol som aktivt indholdsstof. Florfenicol er strukturelt beslægtet med thiamphenicol og har en tilsvarende farmakologisk profil.

Ansøgeren har indgivet en ansøgning via den decentrale procedure for Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, og relaterede navne for kvæg og svin. Ansøgningen vedrører en udvidelse gennem tilføjelse af måldyrearten svin for det eksisterende produkt, florfenicol, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, der er godkendt til anvendelse hos kvæg. Florfenicol er som hybrid til Nuflor, injektionsvæske, opløsning, 300 mg/ml, godkendt til anvendelse hos kvæg ved den decentrale procedure med Tyskland som referencemedlemsstat og Belgien, Bulgarien, Danmark, Det Forenede Kongerige, Frankrig, Grækenland, Irland, Italien, Litauen, Luxembourg, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Spanien, Tjekkiet, Ungarn og Østrig som berørte medlemsstater.

Produktet påtænkes anvendt til behandling af luftvejsinfektioner hos svin forårsaget af florfenicolfølsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*. Den ansøgte dosis er 22,5 mg florfenicol/kg kropsvægt, indgivet som en enkelt intramuskulær injektion.

Ligesom den oprindelige ansøgning for kvæg blev denne udvidelsesansøgning indgivet til ovennævnte medlemsstater ved den decentrale procedure i henhold til artikel 13, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF, som ændret. Referenceproduktet var Nuflor Swine injektionsvæske, opløsning, 300 mg/ml.

Under den decentrale procedure udpegede Danmark potentielle alvorlige risici vedrørende den nødvendige varighed af en vedholdende koncentration på infektionsstedet over den mindste hæmmende koncentration (MIC). Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev indledt en indbringelse i medfør af artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, til CMD(v) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – veterinær). De berørte medlemsstater var ikke i stand til at nå til enighed om udvidelse af markedsføringstilladelsen for Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, for kvæg til måldyrearten svin. Den 19. april 2012 blev sagen derfor indbragt for CVMP.

Indbringelsen i medfør af artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF skyldtes betænkelighed ved, at ansøgeren ikke tilfredsstillende havde godtgjort den kliniske virkning af Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, til behandling af luftvejssygdom hos svin ved indgift af en enkelt intramuskulær dosis på 22,5 mg/kg kropsvægt.

2. Vurdering af de forelagte data

Til imødegåelse af de betænkeligheder, der var rejst i forbindelse med indbringelsen, fremlagde ansøgeren alle foreliggende data om virkningen af Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, hos måldyrearten svin. Efter gennemgang af de forelagte oplysninger konkluderede udvalget nedenstående i forbindelse med de spørgsmål, der var rejst i anmeldelsen fra Tyskland.

2.1. Virkningsvarighed

Udvalget vurderede, om en varighed af effektive koncentrationer på mindre end to døgn efter enkeltindgift er tilstrækkelig til behandling af svær luftvejssygdom forårsaget af *A. pleuropneumoniae* og *P. multocida* hos svin.

Af MIC-værdierne for de isolater, der de seneste fem år er indsamlet fra svin med luftvejssygdom, ses, at florfenicol vedholdende har haft MIC-værdier på 0,25-1 µg/ml over for hver stamme af *A. pleuropneumoniae* og 0,5 µg/ml for *P. multocida*. Florfenicol er bakteriostatisk, og dets aktivitet er tidsafhængig.

Da florfenicol pr. definition er et tidsafhængigt antimikrobielt stof, er $T > MIC$ det mest velegnede farmakokinetiske/farmakodynamiske surrogat. Der foreligger imidlertid ikke evidensbaserede oplysninger om, hvor længe koncentrationen af florfenicol skal være over MIC for målorganismerne ved luftvejssygdom hos svin. Dette gælder både det tidsrum inden for et helt doseringsinterval, hvor koncentrationen skal være over MIC, og det antal efterfølgende doseringer, der er nødvendige for effektiv terapeutisk virkning. Derfor er farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser kun tilnærmelser til dosisfastsættelse, og kliniske undersøgelser er uundværlige for at bekræfte et påtænkt doseringsskema.

På grundlag af en GLP-overensstemmende dosistitreringsundersøgelse hos svin, der var kunstigt inficeret med *A. pleuropneumoniae*, valgtes to doser af florfenicol til nærmere vurdering i en klinisk feltundersøgelse, hvilket støttedes af farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse.

I en GCP-overensstemmende randomiseret, kontrolleret, blindet klinisk feltundersøgelse af luftvejssygdom hos svin forårsaget af *A. pleuropneumoniae* og *P. multocida* blev Florgane, 300 mg/ml – indgivet som intramuskulære enkelt doser på såvel 22,5 mg/kg som 30 mg/kg kropsvægt – påvist at være non-inferiørt over for et kontrolprodukt, der indeholdt 300 mg florfenicol/ml og blev indgivet i en dosis på 15 mg/kg kropsvægt to gange intramuskulært med 48-timers mellemrum. De svin, der var omfattet af undersøgelsen, havde let til moderat luftvejssygdom, hvilket anses for at svare til feltsituationen, hvor dyrene behandles så tidligt som muligt, inden de får svære tegn på luftvejssygdom. 30 mg/kg dosen gav ingen ekstra fordel i virkning i forhold til dosen 22,5 mg/kg kropsvægt, hvilket begrundes, at sidstnævnte er den anbefalede terapeutiske dosis.

2.2. Relevansen af dosis for udviklingen af antimikrobiel resistens

Udvalget vurderede, om den ansøgte engangsdosis på 22,5 mg/kg kropsvægt im kan medføre langvarig subterapeutisk koncentration (dvs. under MIC) og dermed resistensudvikling over for florfenicol.

Der er fortsat meget lav forekomst af resistens over for florfenicol blandt porcine luftvejspatogener, skønt det aktive stof er blevet anvendt i mere end ti år ved luftvejssygdom hos svin. Der er kun fundet sparsom plasmidmedieret resistens blandt porcine luftvejspatogener, og der er ikke tegn på spredning. Anvendelse af florfenicol hos svin har ikke medført nævneværdig resistens over for målpatogenerne. De farmakokinetiske data viser, at udskillelsen af det aktive stof er uafhængig af formuleringen og doseringen, så længe absorptionsfasen fuldføres. Der foreligger dog ikke farmakokinetiske data fra slutfasen, der muliggør en pålidelig sammenligning mellem Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, og konventionelle formuleringer hvad angår varigheden af subterapeutiske koncentrationer. Det er derfor vanskeligt at vurdere, hvordan den ansøgte dosering på en enkelt intramuskulær injektion af 22,5 mg/kg kropsvægt indvirker på resistensudviklingen over for florfenicol sammenlignet med godkendte doseringsregimer. Hvorvidt risikoen for resistensudvikling i dette tilfælde afhænger af dosis, kan ikke afgøres ud fra de foreliggende data.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, indeholder florfenicol som aktivt indholdsstof. Florfenicol er strukturelt beslægtet med thiamphenicol og har en tilsvarende farmakologisk profil. Det aktive indholdsstof er indeholdt i veterinærlægemidler, der på nuværende tidspunkt er godkendt i flere EU-lande til behandling af luftvejssygdomme hos kvæg og svin.

Denne ansøgning er indgivet via den decentrale procedure som en såkaldt "hybrid ansøgning" i henhold til artikel 13, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF. Referenceproduktet er Nuflor Swine, injektionsvæske, opløsning, 300 mg/ml. Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, afviger fra referenceproduktet ved at skulle gives som enkelt dosis og ved sin lægemiddelform og sammensætning.

Produktet dispenseres i flerdosis hætteglas i de fire størrelser 50 ml, 100 ml, 250 ml og 500 ml.

Direkte terapeutisk fordel

Luftvejssygdom er blandt de vigtigste sygdomme i svineproduktion og forårsages af infektion af modtagelige svin med virus og obligate og fakultative patogene bakterier, som kræver effektiv behandling.

Fordelen ved Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, er, at det giver mulighed for behandling af luftvejssygdom hos svin forårsaget af følsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*. Produktet blev påvist at være non-inferiørt i forhold til et anerkendt kontrolprodukt, der indeholder florfenicol og administreres to gange med 48-timers mellemrum.

Indirekte eller supplerende fordele

Enkelt dosisbehandling af det enkelte dyr har fordele frem for flerdosisbehandling og/eller oral gruppebehandling (mindre arbejde for brugeren, færre behandlingsfejl, mindre håndtering af svinene resulterende i mindre stress).

Risikovurdering

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed, miljørisiko eller restkoncentrationer.

Resistens

Der er fortsat meget lav resistensforekomst over for florfenicol blandt porcine luftvejspatogener, skønt Nuflor Swine, injektionsvæske, 300 mg/ml, er blevet anvendt ved luftvejssygdom hos svin i mere end ti år. Der er fundet god følsomhed for florfenicol af de ansøgte bakteriearter, med MIC₉₀-værdier på 0,5 µg/ml over for *P. multocida* og *A. pleuropneumoniae*.

Der er kun fundet sporadisk plasmidmedieret resistens blandt porcine luftvejspatogener, og der er ingen tegn på spredning. Anvendelse af florfenicol hos svin har ikke ført til nævneværdig resistens over for målpatogenerne. Florgane, 300 mg/ml, vil ikke adskille sig fra de tidligere formuleringer af florfenicol hvad angår plasmaeliminationsfase og subterapeutiske perioder.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse

Advarslerne i produktinformationen er fortsat passende. Der er ikke behov for yderligere foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse som konsekvens af denne indbringelsesprocedure.

Vurdering og konklusion om benefit/risk-forholdet

Overordnet fandtes dokumentationen i ansøgningen tilstrækkelig i betragtning af, at ansøgningen gælder udvidelse af en markedsføringstilladelse (hybrid ansøgning). Som konklusion anses benefit/risk-forholdet for positivt for Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg/ml, til kvæg og svin.

Begrundelse for udvidelse af markedsføringstilladelsen for Florgane, injektionsvæske, suspension, 300 mg / ml, til kvæg, til at omfatte måldyrearten svin.

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP gennemgik alle foreliggende data, der var forelagt af ansøgeren til støtte for produktets anvendelse til måldyrearten svin ved behandling af luftvejssygdomme, der forårsages af florfenicolfølsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*, i en dosis af 22,5 mg florfenicol/kg kropsvægt, indgivet som en enkelt intramuskulær injektion
- den af ansøgeren forelagte dokumentation findes tilstrækkelig i betragtning af, at ansøgningen vedrører udvidelse af en markedsføringstilladelse (hybrid ansøgning)
- der menes ikke at være en stigning i risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens

er den samlede konklusion, at dokumentationen af virkningen som helhed er tilstrækkelig til støtte for produktets anvendelse til måldyrearten svin ved behandling af luftvejssygdomme, der forårsages af florfenicolfølsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*, i en dosis af 22,5 mg florfenicol/kg kropsvægt, indgivet som en enkelt intramuskulær injektion.

CHMP anbefalede derfor godkendelse af udvidelsen af markedsføringstilladelsen med måldyrearten svin for de i bilag I anførte lægemidler, for hvilke det gældende produktresumé og den gældende etikettering og indlægsseddel fortsat er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.