

Annexe I

Liste reprenant le nom, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le demandeur dans les États membres

État membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Belgique	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Bulgarie	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
République Tchèque	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Danemark	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
France ¹	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire

¹ Autorisation de mise sur le marché accordée

État membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne ¹	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Grèce	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Hongrie	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Irlande	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Italie	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Lituanie	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Luxembourg	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Pologne	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Portugal	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Roumanie	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Slovaquie	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Espagne ¹	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Emdoka bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspension injectable	300 mg/ml	Bovins et porcs	Voie intramusculaire

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de l'extension
de l'autorisation de mise sur le marché pour
Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins visant
à ajouter les porcins comme nouvelle espèce cible**

Résumé général de l'évaluation scientifique de Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins

1. Introduction

Florgane 300 mg/ml suspension injectable contient le principe actif florfénicol. Le florfénicol est structurellement apparenté au thiamphénicol et présente un profil pharmacologique similaire.

Le demandeur a déposé une demande de procédure décentralisée pour Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins et noms associés. Cette demande est une extension visant à ajouter les porcins en tant que nouvelle espèce cible au produit existant, une suspension injectable contenant 300 mg de florfénicol/ml, autorisé pour une utilisation chez les bovins. Florgane 300 mg/ml suspension injectable a été autorisé pour une utilisation chez les bovins en tant que médicament hybride de Nuflor 300 mg/ml solution injectable via la procédure décentralisée, l'Allemagne étant l'État membre de référence et l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, le Danemark, l'Espagne, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni et la Slovaquie étant les États membres concernés.

Ce produit est destiné à être utilisé chez les porcins pour le traitement des infections respiratoires dues aux souches de *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida* sensibles au florfénicol. La dose proposée est de 22,5 mg de florfénicol/kg de poids vif, administrée par voie intramusculaire en injection unique.

Cette demande d'extension a été soumise via la procédure décentralisée au titre de l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, aux États membres susmentionnés comme pour la demande initiale concernant les bovins. Le produit de référence était Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour porcins.

Au cours de la procédure décentralisée, des risques potentiels graves ont été mis en évidence par le Danemark, en rapport avec la concentration prolongée au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) au niveau du site d'infection pendant la durée nécessaire. Aucune solution n'ayant été apportée à ces problèmes, une procédure de saisine au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE a donc été formée auprès du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage vétérinaire (CMD(v)). Les États membres concernés n'ont pas pu parvenir à un accord concernant l'extension de l'autorisation de mise sur le marché pour Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins visant à ajouter les porcins comme nouvelle espèce cible, et par conséquent, le CVMP a été saisi de cette affaire le 19 avril 2012.

Cette saisine formée au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE avait pour fondement des inquiétudes liées au fait que le demandeur n'avait pas démontré de manière satisfaisante l'efficacité clinique de Florgane 300 mg/ml suspension injectable, à la dose intramusculaire unique de 22,5 mg/kg de poids vif, dans le traitement des maladies respiratoires porcines.

2. Évaluation des données présentées

Afin de répondre aux inquiétudes soulevées par la saisine, le demandeur a présenté toutes les données d'efficacité disponibles pour Florgane 300 mg/ml suspension injectable, relatives à l'espèce cible porcins. Après avoir examiné les données fournies, le comité est parvenu aux conclusions suivantes concernant les problèmes soulevés dans la notification que lui avait adressée l'Allemagne.

2.1. Durée de l'effet

Le comité a examiné si la durée de maintien de concentrations efficaces pendant moins de 2 jours après une administration unique pouvait être jugée suffisante pour le traitement des maladies respiratoires graves dues à *A. pleuropneumoniae* et *P. multocida* chez les porcins.

D'après les données de CMI provenant d'isolats les plus récents, obtenus chez des porcs ayant souffert de maladies respiratoires au cours des 5 dernières années, le florfénicol présentait des CMI uniformes, avec des valeurs de CMI₉₀ de l'ordre de 0,25-1 µg/ml pour *A. pleuropneumoniae*, et de 0,5 µg/ml pour *P. multocida*. Le florfénicol est bactériostatique et exerce un effet dépendant du temps.

Puisque le florfénicol est par définition un antimicrobien temps-dépendant, le temps pendant lequel sa concentration est supérieure à la CMI (T>CMI) est le substitut de pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus approprié. Cependant, aucune donnée factuelle n'est disponible sur le temps qui serait nécessaire au maintien de la concentration au-dessus de la CMI pour le florfénicol et les organismes cibles liés à une maladie respiratoire porcine. Ceci s'applique aussi bien au temps nécessaire pour être au-dessus de la CMI durant un intervalle complet entre les administrations, qu'au nombre total d'administrations ultérieures nécessaires pour un traitement efficace. Ainsi, les analyses des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques peuvent seulement donner une approximation de la dose recherchée, tandis que les études cliniques sont indispensables pour confirmer une proposition de schéma posologique.

Sur la base d'une étude de détermination de la dose conforme aux BPL, menée sur des porcs infectés artificiellement par *A. pleuropneumoniae*, deux doses de florfénicol ont été sélectionnées pour une évaluation plus approfondie dans une étude clinique de terrain, qui a été appuyée par une analyse des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.

Dans une étude clinique de terrain conforme aux BPL, contrôlée, randomisée, et menée en aveugle, Florgane 300 mg/ml s'est avéré non inférieur dans le traitement des maladies respiratoires porcines associées à *A. pleuropneumoniae* et *P. multocida* aux deux doses intramusculaires uniques de 22,5 mg/kg et de 30 mg/kg de poids vif, comparativement à un produit témoin contenant 300 mg de florfénicol/ml administré à une dose de 15 mg/kg de poids vif par voie intramusculaire à deux reprises à 48 heures d'intervalle. Les porcs enrôlés dans l'étude souffraient de formes légères à modérées de maladies respiratoires, ce qui est considéré comme typique de la situation sur le terrain où les animaux sont traités aussi précocement que possible avant que les signes de maladie respiratoire porcine ne deviennent graves. La dose de 30 mg/kg n'a pas semblé apporter un avantage supplémentaire en termes d'efficacité par rapport à la dose de 22,5 mg/kg de poids vif, et c'est donc cette dernière qui se justifie comme dose de traitement recommandée.

2.2. Pertinence de la dose pour le développement d'une résistance antimicrobienne

Le comité a examiné si la dose proposée de 22,5 mg/kg par voie intramusculaire administrée une seule fois pouvait entraîner une longue période subthérapeutique (par exemple, en dessous de la CMI) et donc le développement d'une résistance au florfénicol.

La résistance au florfénicol reste très faible parmi les agents pathogènes respiratoires porcins, alors que le principe actif est utilisé depuis plus de dix ans chez les porcs dans les maladies respiratoires porcines. Une résistance transmise par les plasmides n'a que rarement été identifiée chez les agents pathogènes respiratoires porcins, sans indication de dissémination. L'utilisation du florfénicol chez les porcins n'a pas entraîné l'émergence d'une résistance significative des pathogènes cibles. Des données pharmacocinétiques suggèrent que l'élimination du principe actif est indépendante de la formulation et de la posologie du moment que la phase d'absorption est terminée. Cependant, on ne dispose pas de

données pharmacocinétiques des phases terminales qui pourraient permettre une comparaison robuste entre Florgane 300 mg/ml solution injectable et des formulations classiques, sur le plan de la durée des concentrations subthérapeutiques. De ce fait, l'impact sur le développement d'une résistance au florfénicol en cas d'utilisation à la dose proposée de 22,5 mg/kg de poids vif par IM administrée une seule fois comparativement aux schémas posologiques autorisés peut difficilement être estimé. Les seules données disponibles ne permettent pas de conclure sur le risque éventuel d'une dépendance de la vitesse de développement d'une résistance vis-à-vis de la dose dans ce cas.

3. Évaluation bénéfice/risque

Introduction

Florgane 300 mg/ml suspension injectable contient le principe actif florfénicol. Le florfénicol est structurellement apparenté au thiamphénicol et présente un profil pharmacologique similaire. Ce principe actif entre dans la composition de différents médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans plusieurs pays dans l'Union européenne pour une utilisation chez les bovins et les porcins pour le traitement de maladies respiratoires.

La demande en question, soumise par l'intermédiaire de la procédure décentralisée, est une demande dite «hybride» au titre de l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE. Le médicament vétérinaire de référence est Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour porcins. Florgane 300 mg/ml suspension injectable diffère du médicament vétérinaire de référence par une administration unique, et par une forme pharmaceutique et une composition différentes.

Le produit se présente en quatre flacons multidoses de 50 ml, 100 ml, 250 ml et 500 ml.

Bénéfice thérapeutique direct

Les maladies respiratoires porcines sont parmi les maladies les plus importantes des élevages de porcs, dues à une infection des porcs sensibles par des virus et des bactéries pathogènes obligatoires et facultatives, ce qui nécessite une thérapeutique efficace.

Le bénéfice de Florgane 300 mg/ml suspension injectable est la possibilité de traiter les maladies respiratoires porcines associées aux germes *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida* sensibles. Le produit s'est avéré non inférieur à un produit témoin établi contenant du florfénicol qui est administré deux fois à 48 heures d'intervalle.

Bénéfices indirects ou supplémentaires

Une thérapie monodose de l'animal particulier concerné présente des avantages (moins de travail pour l'utilisateur, moins d'erreurs de traitement, moins de manipulation des porcs engendrant moins de stress) par rapport à une thérapie multidose et/ou à la thérapie d'un groupe par voie orale.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de l'animal cible, la sécurité d'emploi pour l'utilisateur, le risque pour l'environnement et les résidus n'ont pas été évalués dans la présente procédure de saisine.

Résistance

La résistance au florfénicol reste très faible parmi les agents pathogènes respiratoires porcins, alors que Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour porcins est utilisé depuis plus de dix ans chez les porcs dans les maladies respiratoires porcines. Pour les espèces bactériennes revendiquées, une bonne sensibilité au florfénicol, avec des valeurs de CMI₉₀ pour *P. multocida* et *A. pleuropneumoniae* de 0,5 µg/ml, a été établie.

Une résistance transmise par les plasmides n'a que rarement été identifiée chez les agents pathogènes respiratoires porcins, sans indication de dissémination. L'utilisation du florfénicol chez les porcins n'a pas entraîné l'émergence d'une résistance significative des pathogènes cibles. Florgane 300 mg/ml ne différera pas des formulations de florfénicol antérieures en ce qui concerne la phase d'élimination plasmatique et les périodes subthérapeutiques.

Gestion des risques ou mesures de minimisation des risques

Les mises en garde figurant dans les informations sur le produit restent appropriées. Aucune mesure supplémentaire de gestion ou de minimisation des risques n'est nécessaire suite à cette procédure de saisine.

Évaluation du rapport bénéfice/risque et conclusion

Globalement, l'ensemble des données présentées par le demandeur est jugé suffisant, prenant en compte la nature de cette demande d'extension d'autorisation de mise sur le marché (demande hybride). En conclusion, le rapport bénéfice/risque est jugé positif pour Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins.

Motifs de l'octroi de l'extension de l'autorisation de mise sur le marché pour Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins visant à ajouter les porcins comme nouvelle espèce cible

Considérant que:

- le CVMP a examiné toutes les données disponibles fournies par le demandeur à l'appui de l'utilisation du produit chez l'espèce cible porcins pour le traitement des infections respiratoires dues aux souches de *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida* sensibles au florfénicol, à la dose de 22,5 mg de florfénicol/kg de poids vif administrée par voie intramusculaire en injection unique;
- l'ensemble des données présentées par le demandeur est jugé suffisant, compte tenu de la nature de cette demande d'extension d'autorisation de mise sur le marché (demande hybride);
- le comité considère qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de développement d'une antibiorésistance;

la conclusion générale est que les données d'efficacité dans leur ensemble sont suffisantes pour étayer l'efficacité du produit chez l'espèce cible porcins, à la dose de 22,5 mg de florfénicol/kg de poids vif administrée par voie intramusculaire en injection unique, dans le traitement des infections respiratoires dues aux souches de *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida* sensibles au florfénicol.

En conséquence, le CVMP a recommandé l'octroi de l'extension de l'autorisation de mise sur le marché visant à ajouter les porcins comme nouvelle espèce cible pour les médicaments vétérinaires visés à l'annexe I, pour lesquels les versions valides du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme indiqué à l'annexe III.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Les versions valides du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice sont les versions finales adoptées durant la procédure gérée par le groupe de coordination.