

Bijlage I

Lijst met de naam, farmaceutische vorm, sterkte van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en aanvrager in de lidstaten

Lidstaat EU / EER	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
België	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Tsjechische Republiek	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Denemarken	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Frankrijk ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Duitsland ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik

¹ Vergunning voor het in de handel brengen is verleend

Lidstaat EU/EER	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Griekenland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Hongarije	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Ierland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Italië	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Litouwen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Luxemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Nederland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik

Lidstaat EU/EER	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Polen	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Portugal	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Roemenië	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Slovakije	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Spanje ¹	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Emdoka bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensie voor injectie	300 mg/ml	Rund en varken	Intramusculair gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de goedkeuring van de uitbreiding van de vergunning voor het in de handel brengen van Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor rundvee door toevoeging van de doeldiersoort varkens

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor rundvee en varkens

1. Inleiding

Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie bevat als werkzame stof florfenicol. Florfenicol is qua structuur verwant aan thiamfenicol en heeft een vergelijkbaar farmacologisch profiel.

De aanvrager heeft een aanvraag ingediend voor een gedecentraliseerde procedure voor Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor rundvee en varkens en verwante namen. Deze aanvraag is een uitbreiding van de bestaande handelsvergunning voor 300 mg florfenicol/ml suspensie voor injectie voor rundvee door toevoeging van varkens als doeldiersoort. Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie is goedgekeurd voor gebruik bij rundvee als hybride van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie door middel van de gedecentraliseerde procedure met Duitsland als rapporterende lidstaat en namens België, Bulgarije, Denemarken, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Luxemburg, Litouwen, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië en het Verenigd Koninkrijk als betrokken lidstaten.

Dit middel is bedoeld voor gebruik bij varkens voor de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*. De voorgestelde dosis is 22,5 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht die als een enkele intramusculaire injectie wordt toegediend.

Deze vervolgaanvraag werd, evenals de oorspronkelijke aanvraag voor rundvee, ingediend bij de bovengenoemde lidstaten als gedecentraliseerde procedure krachtens artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd. Het referentiemiddel was Nuflor Swine 300 mg/ml oplossing voor injectie.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure werden door Denemarken potentiële ernstige risico's vastgesteld met betrekking tot de bereikte concentratie boven de minimale remmende concentratie (MIC) op de infectieplaats voor de noodzakelijke duur. Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd er een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG ingeleid door de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (CMD(v)). De betrokken lidstaten wisten geen overeenstemming te bereiken over de uitbreiding van de vergunning voor het in de handel brengen van Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor rundvee door toevoeging van de doeldiersoort varkens en daarom werd de zaak op 19 april 2012 verwezen naar het CVMP.

Deze verwijzing krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG vond plaats vanwege bedenkingen dat de aanvrager de klinische werkzaamheid van Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie in een enkele intramusculaire dosis van 22,5 mg/kg lichaamsgewicht bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij varkens niet voldoende had aangetoond.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

In verband met de uit de verwijzing naar voren gekomen bedenkingen, overlegde de aanvrager alle beschikbare werkzaamheidsgegevens voor Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor de doeldiersoort varkens. Rekening houdend met de ingediende gegevens, heeft het CVMP het volgende besloten over de aangevoerde kwesties in de van Duitsland ontvangen kennisgeving.

2.1. Werkingsduur

Het CVMP beoordeelde of de duur van werkzame concentraties van minder dan 2 dagen na eenmalige toediening voldoende geacht wordt voor de behandeling van ernstige luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* en *P. multocida* bij varkens.

Op grond van de MIC-gegevens van de recentste isolaten afkomstig van varkens die leden aan luchtwegaandoening in de afgelopen 5 jaar vertoonde florfenicol consistente MIC's met een MIC₉₀-spreiding van 0,25-1 µg/ml voor *A. pleuropneumoniae* en 0,5 µg/ml voor *P. multocida*. Florfenicol is bacteriostatisch en heeft een tijdsafhankelijke werking.

Aangezien florfenicol per definitie een tijdsafhankelijk antimicrobieel middel is, is T>MIC het meest geschikte farmacokinetische/farmacodynamische surrogaat. Er zijn echter geen evidence based gegevens beschikbaar over hoe lang de tijd boven de MIC moet zijn voor florfenicol en met luchtwegaandoening bij varkens samenhangende doelorganismen. Dit geldt zowel voor de tijd die nodig is om binnen een hele doseringsinterval boven de MIC te blijven als voor het totale aantal daaropvolgende doseringen dat nodig is voor een werkzame behandeling.

Farmacokinetische/farmacodynamische analyses kunnen bij doseringsonderzoek derhalve uitsluitend dienen ter verkrijging van een benadering en er zijn klinische onderzoeken nodig om een voorgesteld doseringsschema te bevestigen.

Op basis van een dosistitratieonderzoek met varkens die kunstmatig met *A. pleuropneumoniae* werden besmet, dat voldoet aan de GLP-richtsnoeren, werden er twee doses florfenicol geselecteerd voor verdere beoordeling in een klinisch veldonderzoek, dat werd ondersteund door farmacokinetische/farmacodynamische analyse.

Uit een gerandomiseerd, geblindeerd, gecontroleerd klinisch veldonderzoek dat voldoet aan de GCP-richtsnoeren, bleek Florgane 300 mg/ml niet-inferieur bij de behandeling van luchtwegaandoening bij varkens geassocieerd met *A. pleuropneumoniae* en *P. multocida* in enkele intramusculaire doses van 22,5 mg/kg en 30 mg/kg lichaamsgewicht ten opzichte van een controlemiddel dat 300 mg florfenicol/ml bevat en werd toegediend in een tweevoudige intramusculaire dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht 48 na elkaar. De varkens die bij het onderzoek betrokken waren, leden aan lichte tot matige luchtwegaandoening, wat overeenstemt met de veldsituatie waarbij dieren zo vroeg mogelijk worden behandeld, voordat de tekenen van luchtwegaandoening ernstig worden. De dosis van 30 mg/kg bleek qua werkzaamheid geen bijkomend voordeel te hebben ten opzichte van de dosis van 22,5 mg/kg lichaamsgewicht en derhalve is de laatstgenoemde dosis gerechtvaardigd als aanbevolen behandelingsdosis.

2.2. Relevantie van de dosis voor het ontstaan van antimicrobiële resistentie

Het CVMP bestudeerde of de voorgestelde enkele intramusculaire dosis van 22,5 mg/kg lichaamsgewicht kan leiden tot een lange subtherapeutische periode (bijv. onder MIC) en zo tot het ontstaan van resistentie tegen florfenicol.

De resistentie tegen florfenicol blijft zeer laag bij luchtwegpathogenen bij varkens terwijl de werkzame stof al meer dan tien jaar wordt gebruikt bij luchtwegaandoening bij varkens. Er werd nauwelijks plasmide-gemedieerde resistentie vastgesteld bij luchtwegpathogenen bij varkens en daarbij wees niets op verspreiding. Het gebruik van florfenicol bij varkens heeft geen significante resistentie van de doelpathogenen gegenereerd. Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat de eliminatie van de werkzame stof onafhankelijk is van de formulering en de dosering zo lang de absorptiefase wordt doorlopen. Van de terminale fasen zijn echter geen farmacokinetische gegevens beschikbaar op basis waarvan een robuuste vergelijking kan worden gemaakt tussen Florgane 300 mg/ml suspensie voor

injectie en conventionele formuleringen met betrekking tot de duur van de subtherapeutische concentraties. De invloed op het ontstaan van resistentie tegen florfenicol bij gebruik in de voorgestelde enkele intramusculaire dosis van 22,5 mg/kg lichaamsgewicht vergeleken met goedgekeurde doseringsschema's is daarom nauwelijks vast te stellen. Op basis van de beschikbare gegevens is het in dit geval onmogelijk te concluderen of het risico in verband met het ontstaan van resistentie afhangt van de dosering.

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie bevat als werkzame stof florfenicol. Florfenicol is qua structuur verwant aan thiamfenicol en heeft een vergelijkbaar farmacologisch profiel. De werkzame stof wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die momenteel zijn goedgekeurd in verscheidene lidstaten van de Europese Unie voor gebruik bij rundvee en varkens voor de behandeling van luchtwegaandoeningen.

De via de gedecentraliseerde procedure ingediende betreffende aanvraag is een zogenaamde "hybride aanvraag" krachtens artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG. Het referentiediergeneesmiddel is Nuflor Swine 300 mg/ml oplossing voor injectie. De verschillen tussen Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie en het referentiediergeneesmiddel zijn gelegen in de enkelvoudige toediening, een andere therapeutische vorm en de samenstelling.

Het middel is verkrijgbaar in drie multidosis-flacongroottes van 50 ml, 100 ml, 250 ml en 500 ml.

Direct therapeutisch voordeel

Luchtwegaandoening bij varkens is een van de belangrijkste ziekten die bij de varkensproductie kunnen optreden, en is het gevolg van de infectie van vatbare varkens met een virus en obligate en facultatieve pathogene bacteriën, waarbij een effectieve therapeutische behandeling noodzakelijk is.

Het voordeel van Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie is gelegen in het feit dat luchtwegaandoeningen bij varkens geassocieerd met gevoelig *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida* kunnen worden behandeld. Het middel bleek niet-inferieur aan een gevestigd controlemiddel dat florfenicol bevat dat tweemaal wordt toegediend 48 uur na elkaar.

Indirecte of bijkomende voordelen

Behandeling van het individuele dier met een enkelvoudige dosis heeft voordelen (arbeidsbesparend voor de gebruiker, minder behandelingsfouten, minder handelingen met de varkens en daardoor minder stress) ten opzichte van een behandeling met meervoudige dosis en/of orale groepsbehandeling.

Beoordeling van de risico's

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, veiligheid voor de gebruiker, het milieurisico en residuen niet beoordeeld.

Resistentie

De resistentie tegen florfenicol blijft zeer laag bij luchtwegpathogenen bij varkens terwijl Nuflor Swine 300 mg/ml oplossing voor injectie al meer dan tien jaar wordt gebruikt bij luchtwegaandoening bij varkens. Voor de geclaimde bacteriesoorten werd een goede gevoeligheid tegen florfenicol vastgesteld met MIC₉₀-waarden voor *P. multocida* en *A. pleuropneumoniae* van 0,5 µg/ml.

Er werd nauwelijks plasmide-gemedieerde resistentie vastgesteld bij luchtwegpathogenen bij varkens en daarbij wees niets op verspreiding. Het gebruik van florfenicol bij varkens heeft geen significante resistentie van de doelpathogenen gegenereerd. Florgane 300 mg/ml zal niet verschillen van de eerdere formuleringen van florfenicol voor wat betreft de plasma-eliminatiefase en subtherapeutische perioden.

Risicobeheer of verlichtende maatregelen

De waarschuwingen in de literatuur over het middel blijven passend. Er is/zijn geen verder risicobeheer of verlichtende maatregelen vereist als gevolg van deze verwijzingsprocedure.

Beoordeling van en conclusie over de baten-risicoverhouding

Over het geheel genomen wordt het door de aanvrager ingediende gegevenspakket toereikend geacht, rekening houdend met de aard van deze aanvraag voor uitbreiding van de handelsvergunning (hybride aanvraag). De conclusie is dat de baten-risicoverhouding voor Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor rundvee en varkens positief wordt geacht.

Redenen voor de goedkeuring van de uitbreiding van de vergunning voor het in de handel brengen van Florgane 300 mg / ml suspensie voor injectie voor rundvee en varkens door toevoeging van de doeldiersoort varkens

Overwegende dat:

- het CVMP alle beschikbare gegevens die de aanvrager heeft ingediend ter ondersteuning van het gebruik van het middel bij de doeldiersoort varkens voor de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida* in een dosis van 22,5 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht toegediend als een enkele intramusculaire injectie, heeft beoordeeld;
- het door de aanvrager ingediende gegevenspakket toereikend wordt geacht, rekening houdend met de aard van deze aanvraag voor uitbreiding van de handelsvergunning (hybride aanvraag);
- wordt geoordeeld dat er geen sprake is van een toegenomen risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie;

is de algehele conclusie dat de werkzaamheidsdataset in zijn geheel toereikend is ter ondersteuning van de werkzaamheid van het middel bij de doeldiersoort varkens in de dosis van 22,5 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht toegediend als een enkele intramusculaire injectie bij de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*.

Het CVMP heeft derhalve aanbevolen goedkeuring te verlenen voor de uitbreiding van de handelsvergunning door toevoeging van de doeldiersoort varkens voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in bijlage I worden genoemd waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de eindversies die tot stand kwamen tijdens de coördinatiegroepprocedure.