

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento veterinário, espécies alvo, vias de administração e requerentes nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Áustria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Bélgica	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Bulgária	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml инжекционна сuspензия за говеда и прасата	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
República Checa	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Dinamarca	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
França ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular

¹ Autorização de Introdução no Mercado concedida

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Alemanha ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular
Grécia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοιρούς	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular
Hungria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular
Irlanda	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular
Itália	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular
Lituânia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 Mg/Ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Países Baixos	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Polónia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Portugal	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suíños	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Romênia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Eslováquia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Espanha ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular
Reino Unido	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensão injectável	300 mg/ml	Bovinos e suíños	Via intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a concessão da extensão da Autorização de Introdução no Mercado para Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos para a espécie-alvo suínos

Resumo da avaliação científica do Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos e suínos

1. Introdução

Florgane 300 mg/ml suspensão injetável contém florfenicol como ingrediente ativo. O florfenicol é estruturalmente aparentado com o tianfenicol e possui um perfil farmacológico semelhante.

O requerente submeteu um pedido para um procedimento descentralizado para Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos e suínos e nomes associados. Este pedido é relativo a uma extensão para adicionar suínos como espécie-alvo ao medicamento de 300 mg de florfenicol/ml suspensão injetável autorizado para utilização em bovinos. Florgane 300 mg/ml suspensão injetável foi autorizado para utilização em bovinos como um híbrido de Nuflor 300 mg/ml solução injetável através do procedimento descentralizado, com a Alemanha como Estado-Membro de referência e a Áustria, Bélgica, Bulgária, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Lituânia, Luxemburgo, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa e Roménia como Estados-Membros envolvidos.

Este medicamento destina-se a ser utilizado em suínos para o tratamento de infeções respiratórias causadas por estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida* suscetíveis ao florfenicol. A dose proposta é de 22,5 mg de florfenicol/kg de peso corporal por via intramuscular na forma de uma injeção única.

Este pedido de extensão foi submetido como um procedimento descentralizado nos termos do n.º 3 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, aos Estados-Membros supramencionados, conforme sucedeu com o pedido inicial para bovinos. O medicamento de referência foi Nuflor Swine Solução Injetável 300 mg/ml.

No decorrer do procedimento descentralizado, a Dinamarca identificou potenciais riscos graves relacionados com a concentração sustentada acima da concentração inibitória mínima (CIM) no local da infeção, durante o tempo necessário. Estas questões não foram resolvidas e, por conseguinte, foram remetidas para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado (CMD(v)), o qual deu início a um procedimento de consulta nos termos do n.º 1 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE. Os Estados-Membros envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto à extensão da Autorização de Introdução no Mercado do Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos para a espécie-alvo suínos e, por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP em 19 de abril de 2012.

Esta consulta, realizada nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE, teve origem nas preocupações de que o requerente não conseguira demonstrar de forma satisfatória a eficácia clínica do Florgane 300 mg/ml suspensão injetável numa dose intramuscular única de 22,5 mg/kg pc no quadro do tratamento da doença respiratória suína.

2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações manifestadas no âmbito da consulta, o requerente apresentou todos os dados de eficácia disponíveis para Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para a espécie-alvo suínos. Tendo em conta os dados apresentados, o Comité chegou às conclusões que se seguem quanto às questões referidas na notificação enviada pela Alemanha.

2.1. Duração do efeito

O Comité analisou se a duração das concentrações eficazes, inferior a 2 dias, após uma aplicação única, é considerada suficiente para o tratamento das doenças respiratórias graves causadas por *A. pleuropneumoniae* e *P. multocida* em suínos.

Considerando os dados relativos à CIM dos isolados mais recentes, obtidos em suínos com doença respiratória nos últimos 5 anos, o florfenicol apresentou CIM consistentes, com intervalos de MIC₉₀ de 0,25-1 µg/ml no caso de *A. pleuropneumoniae* e de 0,5 µg/ml no caso de *P. multocida*. O florfenicol é bacteriostático e exerce uma atividade dependente do tempo.

Na medida em que, por definição, o florfenicol é um antimicrobiano dependente do tempo, um T>CIM é o substituto farmacocinético/farmacodinâmico mais adequado. Contudo, não existem dados baseados na evidência sobre qual deve ser o período de tempo acima da CIM com o florfenicol, no que respeita aos organismos alvo relacionados com a doença respiratória suína. Tal aplica-se tanto ao período de tempo necessariamente acima da CIM, ao longo da totalidade do intervalo posológico, como ao número total de dosagens subsequentes necessárias para um tratamento eficaz. Deste modo, as análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas apenas permitem uma aproximação para a determinação da dose, sendo os estudos clínicos essenciais para confirmar um esquema de dosagem proposto.

Com base num estudo de titulação da dose em conformidade com as BPL onde se utilizaram suínos artificialmente infetados por *A. pleuropneumoniae*, foram escolhidas duas doses de florfenicol para avaliação adicional num estudo clínico no terreno, o qual foi suportado pela análise farmacocinética/farmacodinâmica.

Num estudo clínico no terreno em conformidade com as BPC, aleatorizado, em ocultação e controlado, Florgane 300 mg/ml demonstrou ser não inferior no tratamento da doença respiratória suína associada a *A. pleuropneumoniae* e *P. multocida*, em doses IM únicas de 22,5 mg/kg e 30 mg/kg pc, em comparação com um medicamento de controlo contendo 300 mg de florfenicol/ml administrado numa dose de 15 mg/kg pc IM duas vezes, com 48 horas de intervalo. Os suínos incluídos no estudo sofreram de doença respiratória ligeira a moderada, considerada consistente com a situação no terreno onde os animais são tratados tão cedo quanto possível, antes do agravamento dos sinais da doença respiratória suína. A dose de 30 mg/kg não demonstrou qualquer benefício adicional relativamente à eficácia em comparação com a dose de 22,5 mg/kg pc. Por conseguinte, esta última é justificada como dose de tratamento recomendada.

2.2. Relevância da dose para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana

O Comité analisou se a dose única proposta de 22,5 mg/kg IM pode levar a um longo período subterapêutico (ou seja, inferior à CIM) e, por conseguinte, ao desenvolvimento de resistência ao florfenicol.

A resistência ao florfenicol mantém-se muito baixa entre os agentes patogénicos respiratórios dos suínos, ao passo que a substância ativa é utilizada há mais de uma década em suínos para a doença respiratória suína. Só muito raramente é que a resistência mediada por plasmídeos tem sido identificada entre os agentes patogénicos respiratórios dos suínos, sem que exista qualquer indicação de disseminação. A utilização de florfenicol nos suínos não gerou qualquer resistência significativa da parte dos agentes patogénicos alvo. Os dados farmacocinéticos sugerem que a eliminação do ingrediente ativo é independente da formulação e da dosagem, desde que a fase de absorção seja concluída. Contudo, não existem disponíveis dados farmacocinéticos das fases terminais que permitam que se proceda a uma comparação sólida entre Florgane 300 mg/ml suspensão injetável e as formulações convencionais relativamente à duração das concentrações subterapêuticas. Por

consequente, revela-se difícil estimar o impacto no desenvolvimento da resistência ao florfenicol quando utilizado na dose proposta de 22,5 mg/kg pc IM uma vez, em comparação com os regimes posológicos autorizados. Neste caso, com base nos dados disponíveis, não é possível concluir se o risco de desenvolvimento da taxa de resistência estará dependente da dose.

3. Avaliação risco-benefício

Introdução

Florgane 300 mg/ml suspensão injetável contém florfenicol como ingrediente ativo. O florfenicol é estruturalmente aparentado com o tianfenicol e possui um perfil farmacológico semelhante. A substância ativa está incluída em medicamentos veterinários que, atualmente, estão autorizados em diversos países da União Europeia para utilização em bovinos e suínos para o tratamento de doenças respiratórias.

O pedido em questão, submetido através do procedimento descentralizado, constitui o chamado “pedido híbrido” nos termos do n.º 3 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE. O medicamento veterinário de referência é Nuflor Swine Solução Injetável 300 mg/ml. Florgane 300 mg/ml suspensão injetável difere do medicamento veterinário de referência pelo facto de incluir uma única administração, bem como por ter uma composição e uma forma farmacêutica diferente.

O medicamento é apresentado em quatro frascos multidoses de 50 ml, 100 ml, 250 ml e 500 ml.

Benefício terapêutico direto

A doença respiratória suína é uma das doenças mais importantes na suinicultura, e resulta da infecção de suínos suscetíveis por vírus e bactérias patogénicas obrigatórias e facultativas, o que exige um tratamento terapêutico eficaz.

O benefício do Florgane 300 mg/ml suspensão injetável é a possibilidade de tratamento da doença respiratória suína associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida* suscetíveis. O medicamento demonstrou ser não inferior a um medicamento de controlo conhecido contendo florfenicol, o qual é administrado duas vezes com 48 horas de intervalo.

Benefícios indiretos ou adicionais

Uma terapêutica de dose única do animal individual tem vantagens (menos trabalho para o utilizador, menos erros de tratamento, um menor manuseamento dos suínos, que resulta em menos estresse) relativamente a uma terapêutica multidoses e/ou terapêutica de grupo por via oral.

Avaliação do risco

A qualidade, a segurança do animal alvo, a segurança do utilizador, o risco ambiental e os resíduos não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Resistência

A resistência ao florfenicol mantém-se muito baixa entre os agentes patogénicos respiratórios dos suínos, ao passo que Nuflor Swine Solução Injetável 300 mg/ml é utilizado há mais de uma década em suínos para a doença respiratória suína. Relativamente às espécies bacterianas reivindicadas, foi determinada uma boa suscetibilidade ao florfenicol, com valores de CIM₉₀ para *P. multocida* e *A. pleuropneumoniae* de 0,5 µg/ml.

Só muito raramente é que a resistência mediada por plasmídeos tem sido identificada entre os agentes patogénicos respiratórios dos suínos, sem que exista qualquer indicação de disseminação. A utilização de florfenicol nos suínos não gerou qualquer resistência significativa da parte dos agentes patogénicos

alvo. No que se refere à fase de eliminação plasmática e aos períodos subterapêuticos, Florgane 300 mg/ml não diferirá das formulações prévias de florfenicol.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

As advertências incluídas na literatura do medicamento mantêm-se adequadas. Não são necessárias medidas adicionais de mitigação ou gestão dos riscos na sequência deste procedimento de consulta.

Avaliação e conclusões sobre a relação risco-benefício

Globalmente, o conjunto de dados submetido pelo requerente é considerado suficiente, considerando a natureza deste pedido para uma extensão da Autorização de Introdução no Mercado (pedido híbrido). Em conclusão, a relação risco-benefício é considerada positiva para Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos e suínos.

Fundamentos para a concessão da extensão da Autorização de Introdução no Mercado para Florgane 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos para a espécie-alvo suínos

Considerando que:

- o CVMP reviu todos os dados disponíveis submetidos pelo requerente para suportar a utilização do medicamento na espécie-alvo suínos para o tratamento das infecções respiratórias causadas por estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida* suscetíveis a florfenicol na dose de 22,5 mg de florfenicol/kg de peso corporal por via intramuscular na forma de uma injeção única;
- o conjunto de dados submetido pelo requerente é considerado suficiente, tendo em conta a natureza deste pedido para uma extensão da Autorização de Introdução no Mercado (pedido híbrido);
- considera-se que não ocorre um aumento do risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana;

A conclusão geral é que o conjunto de dados de eficácia no seu todo é adequado para suportar a eficácia do medicamento na espécie-alvo suínos na dose de 22,5 mg de florfenicol/kg de peso corporal por via intramuscular na forma de uma injeção única para o tratamento das infecções respiratórias causadas por estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida* suscetíveis a florfenicol.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão da extensão da Autorização de Introdução no Mercado à espécie-alvo suínos para os medicamentos veterinários referidos no Anexo I para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos se mantêm de acordo com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III.

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo

O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos são as versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.