

Anexa I

Lista cu denumirea comercială, forma farmaceutică, concentrația produsului medicamentos de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare, solicitantul autorizației de introducere pe piață din statele membre

Stat membru UE / SEE	Solicitant	Nume	DCI	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Calea de administrare
Austria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Belgia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Bulgaria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Republica Cehă	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Danemarca	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Franța ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară

¹ Autorizație de punere pe piață acordată

Stat membru UE / SEE	Solicitant	Nume	DCI	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Calea de administrare
Germania ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Grecia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Ungaria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Irlanda	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Italia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Lituania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Luxemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară

Stat membru UE / SEE	Solicitant	Nume	DCI	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Calea de administrare
Tările de Jos	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Polonia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Portugalia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
România	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Slovacia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Spania ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară
Regatul Unit	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensie injectabilă	300 mg/ml	Bovine și porcine	Intramusculară

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru acordarea extinderii
autorizației de punere pe piață pentru Florgane 300 mg / ml
suspensie injectabilă pentru bovine la specia țintă porci**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Florgane 300 mg / ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine

1. Introducere

Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă conține ingredientul activ florfenicol. Florfenicolul are o structură chimică înrudită cu cea a tiamfenicolului și un profil farmacologic similar.

Solicitantul a depus o cerere pentru Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine și denumirile asociate, în vederea unei proceduri descentralizate. Această cerere este o extindere pentru adăugarea porcinelor ca specie țintă la produsul existent 300 mg florfenicol/ml suspensie injectabilă, autorizat pentru utilizarea la bovine. Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă a fost autorizat pentru utilizarea la bovine ca produs hibrid al Nuflor 300 mg/ml soluție injectabilă prin intermediul procedurii descentralizate în Germania, ca stat membru de referință, și în Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Spania și Regatul Unit, ca state membre interesate.

În cazul porcinelor, utilizarea propusă este pentru tratamentul infecțiilor respiratorii cauzate de tulpini de *Actinobacillus pleuropneumoniae* și *Pasteurella multocida* susceptibile la florfenicol. Doza propusă este de 22,5 mg florfenicol/kg greutate corporală, administrată intramuscular sub formă de injecție unică.

Această cerere pentru extindere a fost prezentată sub forma unei proceduri descentralizate în temeiul articolului 13 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, în statele membre menționate anterior, ca în cazul cererii inițiale pentru bovine. Produsul de referință a fost Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml.

În cursul procedurii descentralizate, Danemarca a identificat riscuri potențiale grave cu privire la concentrația constantă peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) la locul infecției pentru perioada de timp necesară. Aceste chestiuni au rămas nerezolvate și, prin urmare, a fost inițiată o procedură de sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată [CMD(v)]. Statele membre interesate nu au reușit să ajungă la un acord cu privire la extinderea autorizației de punere pe piață pentru Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine la specia țintă porci și, în consecință, CVMP a fost sesizat în acest sens la 19 aprilie 2012.

Această sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE a fost inițiată din cauza motivelor de îngrijorare cu privire la faptul că solicitantul nu demonstrase în mod satisfăcător eficacitatea clinică a Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă sub formă de doză intramusculară unică de 22,5 mg/kg greutate corporală în tratamentul afecțiunii respiratorii porcine.

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare semnalate în cadrul sesizării, solicitantul a prezentat toate datele disponibile privind eficacitatea pentru Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru specia țintă porci. Analizând datele prezentate, comitetul a ajuns la următoarele concluzii cu privire la problemele ridicate în notificarea primită din partea Germaniei.

2.1. Durata efectului

Comitetul a analizat dacă durata concentrațiilor eficiente care se mențin mai puțin de 2 zile după o administrare unică se consideră a fi suficientă pentru tratamentul afecțiunilor respiratorii severe cauzate de *A. pleuropneumoniae* și *P. multocida* la porcine.

În urma analizei datelor CMI din cele mai recente probe izolate, obținute de la porci care au suferit de afecțiune respiratorie în ultimii 5 ani, florfenicolul a prezentat CMI-uri constante, cu valori cuprinse în intervalele CMI₉₀ de 0,25-1 µg/ml pentru *A. pleuropneumoniae* și de 0,5 µg/ml pentru *P. multocida*. Florfenicolul este un bacteriostatic și exercită o activitate dependentă de timp.

Întrucât florfenicolul este, prin definiție, un agent antimicrobian dependent de timp, T>CMI este cel mai potrivit parametru surogat farmacocinetic/farmacodinamic. Totuși, nu sunt disponibile dovezi bazate pe date cu privire la durata intervalului de timp care depășește valoarea CMI pentru florfenicol și organismele țintă asociate afecțiunii respiratorii porcine. Aceasta se aplică atât duratei de timp care trebuie să depășească CMI într-un interval complet de dozare, cât și numărului total de dozări ulterioare necesare pentru eficacitatea tratamentului. Astfel, analizele farmacocinetice/farmacodinamice pot furniza doar o aproximare pentru determinarea dozei, iar studiile clinice sunt esențiale pentru confirmarea unei scheme de dozare propuse.

Pe baza unui studiu de titrare a dozei conform cu bunele practici de laborator (BPL), care a utilizat porci infectați artificial cu *A. pleuropneumoniae*, au fost selectate două doze de florfenicol pentru a fi evaluate suplimentar în cadrul unui studiu clinic de teren, care a fost susținut de analiza farmacocinetică/farmacodinamică.

În cadrul unui studiu clinic de teren controlat, randomizat, de tip orb, conform cu BPL, Florgane 300 mg/ml s-a dovedit a fi non-inferior în tratamentul afecțiunii respiratorii porcine asociat cu *A. pleuropneumoniae* și *P. multocida* la ambele doze intramusculare unice de 22,5 mg/kg și de 30 mg/kg greutate corporală când a fost comparat cu un produs de control care conținea 300 mg florfenicol/ml administrat la o doză intramusculară de 15 mg/kg greutate corporală de două ori la interval de 48 de ore. Porcii care au fost incluși în studiu sufereau de afecțiune respiratorie ușoară până la moderată, aceasta fiind considerată în concordanță cu situația de pe teren unde animalele sunt tratate cât mai precoce cu putință, înainte ca simptomele afecțiunii respiratorii porcine să devină severe. Doza de 30 mg/kg nu a demonstrat beneficii suplimentare din punct de vedere al eficacității comparativ cu doza de 22,5 mg/kg greutate corporală; prin urmare, cea din urmă este justificată ca doză recomandată pentru tratament.

2.2. Relevanța dozei pentru dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene

Comitetul a analizat dacă doza propusă de 22,5 mg/kg greutate corporală cu administrare intramusculară unică poate conduce la o perioadă subterapeutică îndelungată (de exemplu, sub CMI) și, astfel, la dezvoltarea rezistenței la florfenicol.

Rezistența agenților patogeni respiratori porcini la florfenicol se menține foarte scăzută, având în vedere că substanța activă este utilizată de mai mult de zece ani la porci pentru afecțiunea respiratorie porcine. Rezistența mediată de plasmide a fost rar identificată la agenții patogeni respiratori porcini, fără indicii de răspândire. Utilizarea florfenicolului la porci nu a generat nicio rezistență semnificativă a agenților patogeni țintă. Datele farmacocinetice sugerează că eliminarea ingredientului activ este independentă de formulare și de dozaj atâta timp cât faza de absorbție s-a finalizat. Totuși, nu sunt disponibile date farmacocinetice ale fazelor terminale care să poată permite o comparație pertinentă între Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă și formele farmaceutice convenționale în privința duratei concentrațiilor subterapeutice. Astfel, este greu de estimat impactul dezvoltării rezistenței la florfenicol când acesta este utilizat în doza propusă de 22,5 mg/kg greutate corporală cu administrare

intramusculară unică comparativ cu schemele de dozare autorizate. Pe baza datelor disponibile în acest caz nu se poate concluziona dacă riscul în ceea ce privește frecvența dezvoltării rezistenței este dependent de doză.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă conține ingredientul activ florfenicol. Florfenicolul are o structură chimică înrudită cu cea a tiamfenicolului și un profil farmacologic similar. Substanța activă este conținută de medicamente de uz veterinar autorizate în prezent în mai multe state membre ale Uniunii Europene pentru utilizarea la bovine și porcine în tratamentul afecțiunilor respiratorii.

Cererea în cauză, transmisă prin intermediul procedurii descentralizate, este o așa-numită „cerere hibridă”, în conformitate cu articolul 13 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE. Medicamentul de uz veterinar de referință este Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml. Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă diferă față de medicamentul de uz veterinar de referință prin administrarea unică, forma farmaceutică și compoziția diferite.

Produsul este prezentat în patru flacoane multidoză cu capacități de 50 ml, 100 ml, 250 ml și 500 ml.

Beneficiu terapeutic direct

Afecțiunile respiratorii porcine se numără printre cele mai importante boli ale producției de porci, rezultate în urma infectării porcilor susceptibili cu virus și, în mod obligatoriu sau facultativ, cu bacterii patogene care necesită tratament terapeutic eficient.

Beneficiul Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă este acela că afecțiunea respiratorie porcină asociată cu *Actinobacillus pleuropneumoniae* și *Pasteurella multocida* susceptibile poate fi tratată. Produsul s-a dovedit a fi non-inferior față de un produs de control consacrat care conține florfenicol și care se administrează de două ori la interval de 48 de ore.

Beneficii indirecte sau suplimentare

Un tratament cu doză unică al fiecărui animal prezintă avantaje (activitate mai redusă pentru utilizator, mai puține erori de tratament, manipulări mai puține ale porcilor, ceea ce conduce la mai puțin stres) față de terapia multidoză și/sau terapia orală de grup.

Evaluarea riscurilor

În cadrul acestei proceduri de sesizare nu au fost evaluate calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului, riscul pentru mediu și reziduurile.

Rezistența

Rezistența agenților patogeni respiratori porcini la florfenicol se menține foarte scăzută, având în vedere că Nuflor Swine Injectable Solution 300 mg/ml este utilizat de mai mult de zece ani la porci pentru afecțiunea respiratorie porcină. Pentru speciile de bacterii revendicate au fost determinate susceptibilități bune la florfenicol cu valori CMI₉₀ de 0,5 µg/ml pentru *P. multocida* și *A. pleuropneumoniae*.

Rezistența mediată de plasmide a fost rar identificată la agenții patogeni respiratori porcini, fără indicii de răspândire. Utilizarea florfenicolului la porci nu a generat nicio rezistență semnificativă a agenților patogeni țintă. Florgane 300 mg/ml nu va fi diferit de formulările anterioare cu florfenicol în ceea ce privește faza de eliminare plasmatică și perioadele subterapeutice.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Atenționările din Informațiile referitoare la produs rămân adecvate. Nu se impun măsuri suplimentare de gestionare sau de reducere a riscurilor în urma acestei proceduri de sesizare.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

În general, pachetul de date prezentat de solicitant este considerat suficient ținând cont de natura acestei cereri pentru extinderea autorizației de punere pe piață (cerere hibridă). În concluzie, raportul beneficiu-risc este considerat pozitiv pentru Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine.

Motive pentru acordarea extinderii autorizației de punere pe piață pentru Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine la specia țintă porci

Întrucât:

- CVMP a evaluat toate datele disponibile prezentate de solicitant în susținerea utilizării produsului la specia țintă porci pentru tratamentul infecțiilor respiratorii provocate de tulpini de *Actinobacillus pleuropneumoniae* și *Pasteurella multocida* susceptibile la florfenicol la o doză de 22,5 mg florfenicol/kg greutate corporală, administrată intramuscular sub formă de injecție unică;
- pachetul de date prezentat de solicitant este considerat suficient, ținând cont de natura acestei cereri pentru extinderea autorizației de punere pe piață (cerere hibridă);
- se consideră că nu există o creștere a riscului de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene;

Concluzia generală este că setul de date privind eficacitatea, în ansamblu, este adecvat pentru a susține eficacitatea produsului la specia țintă porci, la doza de 22,5 mg florfenicol/kg greutate corporală, administrată intramuscular sub formă de injecție unică, pentru tratamentul infecțiilor respiratorii provocate de tulpini de *Actinobacillus pleuropneumoniae* și *Pasteurella multocida* susceptibile la florfenicol.

Prin urmare, CVMP a recomandat acordarea extinderii autorizației de punere pe piață la specia țintă porci pentru medicamentele de uz veterinar menționate în anexa I, pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în cadrul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile sunt versiunile finale obținute în cadrul procedurii Grupului de coordonare.