

Bilaga I

**Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka, djurslag,
administreringsväg, sökande i medlemsstaterna**

Medlemsstat EU / EES	Sökande	Namn	INN- namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
Österrike	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Belgien	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	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Bulgarien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml инжекционна суспензия за говеда и прасета	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Tjeckien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Danmark	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Frankrike ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Tyskland ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning

¹ Godkännande för försäljning beviljat

Medlemsstat EU/EES	Sökande	Namn	INN- namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
Grekland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή και χοίρους	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Ungern	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Irland	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Italien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Litauen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Luxemburg	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 Mg/ML suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Nederländerna	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande	Namn	INN- namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
Polen	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Portugal	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Rumänien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Slovakien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Spanien ¹	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning
Storbritannien	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Injektionsvätska, suspension	300 mg/ml	Nötkreatur och Svin	Intramuskulär Användning

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till godkännande av
utvidgning av godkännandet för försäljning för
Florgane 300 mg / ml injektionsvätska, suspension för
nötkreatur till djurslaget svin**

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur och svin

1. Inledning

Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension innehåller florfenikol som aktiv substans. Florfenikol är strukturellt besläktat med tiamfenikol och har en liknande farmakologisk profil.

Sökanden lämnade in en ansökan om ett decentraliserat förfarande för Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur och svin och associerade namn. Denna ansökan är en utvidgning för att lägga till svin som djurslag till den befintliga produkten 300 mg florfenikol/ml injektionsvätska, suspension som är godkänd för användning hos nötkreatur. Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension har blivit godkänt för användning hos nötkreatur som en hybrid av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning genom att använda det decentraliserade förfarandet med Tyskland som referensmedlemsstat och Österrike, Belgien, Bulgarien, Tjeckien, Danmark, Frankrike, Grekland, Ungern, Irland, Italien, Litauen, Luxemburg, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Spanien och Storbritannien som berörda medlemsstater.

Den avsedda användningen hos svin är för behandling av luftvägsinfektioner orsakade av stammar av *Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida* som är känsliga för florfenikol. Den föreslagna dosen är 22,5 mg florfenikol/kg kroppsvikt och ges genom intramuskulär administrering som en engångsinjektion.

Denna ansökan om utvidgning lämnades in som ett decentraliserat förfarande enligt artikel 13.3 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, till de ovan nämnda medlemsstaterna, liksom den första ansökan för nötkreatur. Referensprodukten var Nuflor svin injektionsvätska, lösning 300 mg/ml.

Under det decentraliserade förfarandet identifierade Danmark potentiellt allvarliga risker beträffande den oförminskade koncentrationen över minsta hämmande koncentration (MIC) på infektionsstället under erforderlig tid. Dessa frågor förblev olösta och därför inleddes en hänskjutning enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – veterinärmedicinska läkemedel (CMD(v)). De berörda medlemsstaterna lyckades inte nå en överenskommelse när det gäller utvidgningen av godkännandet för försäljning av Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur till djurslaget svin och därför hänsköts ärendet till CVMP den 19 april 2012.

Denna hänskjutning enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG gjordes på grund av farhågor om att sökanden inte på ett tillfredsställande sätt hade visat den kliniska effekten av Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension vid en intramuskulär engångsdos på 22,5 mg/kg kroppsvikt vid behandling av respiratorisk sjukdom hos svin.

2. Bedömning av inlämnade data

För att besvara de frågor som tagits upp vid hänskjutningen, presenterade sökanden alla tillgängliga effektdata för Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension för djurslaget svin. Med beaktande av inlämnade data kom kommittén fram till följande för de frågor som tagits upp i anmälan från Tyskland.

2.1. Effektduration

Kommittén övervägde om den duration av effektiva koncentrationer som varar mindre än 2 dagar efter en engångsadministrering ska anses vara tillräcklig för behandling av svåra respiratoriska sjukdomar orsakade av *A. pleuropneumoniae* och *P. multocida* hos svin.

Med hänsyn till MIC-data från de senaste isolaten från svin med respiratorisk sjukdom under de senaste 5 åren visade florfenikol överensstämmande MIC-värden med MIC₉₀-intervall på 0,25-1 µg/ml för *A. pleuropneumoniae* och 0,5 µg/ml för *P. multocida*. Florfenikol är bakteriostatiskt och utövar en tidsberoende aktivitet.

Eftersom florfenikol per definition är ett tidsberoende antimikrobikum, är T>MIC det lämpligaste farmakokinetiska/farmakodynamiska surrogatet. Inga evidensbaserade data finns dock tillgängliga beträffande hur lång tiden över MIC bör vara för florfenikol och målorganismer i samband med respiratorisk sjukdom hos svin. Detta gäller både den tid som krävs för att ligga över MIC inom ett helt dosintervall och det totala antal efterföljande doser som behövs för effektiv behandling. Således kan farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser endast ge en approximering när det gäller att finna lämplig dos, och kliniska studier är nödvändiga för att bekräfta ett föreslaget doseringsschema.

Baserat på en dositreringsstudie i enlighet med GLP som använde svin som artificiellt infekterats med *A. pleuropneumoniae* valdes två doser av florfenikol för fortsatt utvärdering i en klinisk fältstudie, som fick stöd av farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser.

I en randomiserad, blindad, kontrollerad klinisk fältstudie i enlighet med GLP visade sig Florgane 300 mg/ml vara likvärdigt vid behandling av respiratorisk sjukdom orsakad av *A. pleuropneumoniae* och *P. multocida* hos svin med engångsdoser på både 22,5 mg/kg och 30 mg/kg kroppsvikt i.m. jämfört med en kontrollprodukt som innehöll 300 mg florfenikol/ml och som gavs i en intramuskulär dos på 15 mg/kg kroppsvikt två gånger med 48 timmars mellanrum. De svin som togs med i studien hade lindrig till måttlig respiratorisk sjukdom, vilket anses stämma överens med fältsituationen där djur behandlas så tidigt som möjligt innan tecknen på respiratorisk sjukdom hos svinen blir svåra. Dosen på 30 mg/kg visade ingen ytterligare nytta beträffande effekt jämfört med dosen på 22,5 mg/kg kroppsvikt, och motiverar därför den senare som rekommenderad behandlingsdos.

2.2. Dosens relevans för utvecklingen av antimikrobiell resistens

Kommittén övervägde om den föreslagna dosen 22,5 mg/kg i.m. en gång kan leda till en lång subterapeutisk period (t.ex. under MIC) och därmed utveckling av resistens mot florfenikol.

Resistensen mot florfenikol är fortfarande mycket låg bland respiratoriska patogener hos svin, även om den aktiva substansen har använts i mer än ett decennium vid respiratorisk sjukdom hos svin. Plasmidmedierad resistens har bara i sällsynta fall identifierats bland respiratoriska patogener hos svin utan tecken på spridning. Användningen av florfenikol hos svin har inte skapat någon signifikant resistens hos målpatogenerna. Farmakokinetiska data tyder på att elimineringen av den aktiva substansen sker oberoende av formulering och dos, bara absorptionsfasen är avslutad. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för de terminala faser som skulle kunna möjliggöra en robust jämförelse mellan Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension och konventionella formuleringar med avseende på duration av subterapeutiska koncentrationer. Effekten på utveckling av resistens mot florfenikol när det används i den föreslagna intramuskulära dosen 22,5 mg/kg kroppsvikt en gång jämfört med godkända regimer kan därför knappast bedömas. Det är inte möjligt att avgöra om risken för resistensutveckling i detta fall skulle bero på dosen baserat på tillgängliga data.

3. Bedömning av nytta-risk-förhållandet

Inledning

Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension innehåller florfenikol som aktiv substans. Florfenikol är strukturellt besläktat med tiamfenikol och har en liknande farmakologisk profil. Den aktiva substansen ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i flera länder i Europeiska unionen för användning hos nötkreatur och svin för behandling av respiratoriska sjukdomar.

Den aktuella ansökan, som lämnades in via det decentraliserade förfarandet, är en så kallad "hybridansökan" enligt artikel 13.3 i direktiv 2001/82/EG. Det veterinärmedicinska referensläkemedlet är Nuflor svin injektionsvätska, lösning 300 mg/ml. Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension skiljer sig från det veterinärmedicinska referensläkemedlet genom engångsadministrering, en annan läkemedelsform och sammansättning.

Produkten finns i fyra storlekar av injektionsflaskor innehållande flera doser med 50 ml, 100 ml, 250 ml och 500 ml.

Direkt terapeutisk nytta

Respiratorisk sjukdom hos svin är en av de viktigaste sjukdomarna vid svinproduktion till följd av infektion av mottagliga svin med virus och obligatoriska och fakultativa bakterier, vilken kräver effektiv terapeutisk behandling.

Fördelen med Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension är att respiratorisk sjukdom hos svin orsakad av känsliga *Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida* kan behandlas. Produkten visade sig vara likvärdig med en etablerad kontrollprodukt som innehåller florfenikol och som administreras två gånger med 48 timmars mellanrum.

Indirekta eller ytterligare fördelar

En engångsbehandling av det enskilda djuret har fördelar (mindre arbete för användaren, färre behandlingsfel, mindre hantering av svinen vilket leder till mindre stress) framför en flerdosbehandling och/eller peroral gruppbehandling.

Riskbedömning

Kvalitet, säkerhet för djurslaget, användarsäkerhet, miljörisk och restmängder bedömdes inte vid detta skiljedomsförfarande.

Resistens

Resistensen mot florfenikol är fortfarande mycket låg bland respiratoriska patogener hos svin, även om Nuflor svin injektionsvätska, lösning 300 mg/ml har använts i mer än ett decennium vid respiratorisk sjukdom hos svin. För de avsedda bakteriearterna fastställdes hög känslighet för florfenikol med MIC₉₀-värden för *P. multocida* och *A. pleuropneumoniae* på 0,5 µg/ml.

Plasmidmedierad resistens har bara i sällsynta fall identifierats bland respiratoriska patogener hos svin utan tecken på spridning. Användningen av florfenikol hos svin har inte skapat någon signifikant resistens hos målpatogenerna. Florgane 300 mg/ml kommer inte att skilja sig från de tidigare florfenikolformuleringarna beträffande plasmaelimineringssfasen och subterapeutiska perioder.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Varningarna i produktlitteraturen är fortfarande lämpliga. Inga fler riskhanterings- eller riskreduceringsåtgärder är nödvändiga till följd av detta skiljedomsförfarande.

Utvärdering och slutsats om nytta-riskförhållandet

Totalt sett anses det datapaket som sökanden lämnat in tillräckligt med hänsyn till karaktären hos denna ansökan om en utvidgning av godkännandet för försäljning (hybridansökan).

Sammanfattningsvis bedöms nytta-riskförhållandet vara positivt för Florgane 300 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur och svin.

Skäl till godkännande av utvidgning av godkännandet för försäljning för Florgane 300 mg / ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur till djurslaget svin

Skälen är följande:

- CVMP granskade alla tillgängliga uppgifter som sökanden lämnat in till stöd för användning av produkten hos djurslaget svin för behandling av luftvägsinfektioner orsakade av stammar av *Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida* som är känsliga för florfenikol i dosen 22,5 mg/kg kroppsvikt vid intramuskulär administrering som en engångsinjektion;
- Det datapaket som sökanden lämnat in anses tillräckligt med hänsyn till karaktären hos denna ansökan om en utvidgning av godkännandet för försäljning (hybridansökan);
- Det anses inte föreligga någon ökad risk för utveckling av antimikrobiell resistens.

Den övergripande slutsatsen är att effektdatasetet som helhet är tillräckligt för att styrka produktens effekt hos djurslaget svin i dosen 22,5 mg florfenikol/kg kroppsvikt vid intramuskulär administrering som en engångsinjektion för behandling av luftvägsinfektioner orsakade av stammar av *Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida* som är känsliga för florfenikol;

Därför rekommenderade CVMP godkännande av utvidgningen av godkännandet för försäljning till djurslaget svin för de veterinärmedicinska läkemedel som anges i bilaga I för vilka gällande produktresumé, märkning och bipacksedel förblir som de slutliga versioner som fastslagits under förfarandet i samordningsgruppen såsom nämns i bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.