

Annex I

**Liste over navne, lægemiddelform, styrke på det
veterinærmedicinske produkt, dyrearter,
administrationsmåde, ansøger i medlemslandene**

Medlems-land EU/EEA	Ansøger	Navn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsmåde
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Svin, kvæg og får	Svin - intramuskulær Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Frankrig	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Tyskland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Grækenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Irland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær

Medlems-land EU/EEA	Ansøger	Navn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsmåde
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Holland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær
England	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg og får	Kvæg – subkutan og intramuskulær Får – intramuskulær

Annex II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får

1. Indledning

Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får indeholder florfenicol som aktivt stof. Florfenicol er strukturelt beslægtet med thiamphenicol og har en lignende farmakologisk profil. Det er som aktivt stof indeholdt i veterinærmedicinske produkter, der er godkendt i flere EU-lande til behandling af luftvejssygdom hos kvæg og svin. Til får er den ansøgte indikation luftvejsinfektioner forårsaget af stammer af *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) og *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), der er følsomme over for florfenicol i en dosis af 20 mg florfenicol/kg kropsvægt, givet intramuskulært dagligt i tre på hinanden følgende dage.

Ansøgeren, Intervet International BV, har indgivet en ansøgning via den decentrale procedure (DCP) om udvidelse (i henhold til artikel 19 i forordning (EF) nr. 1234/2008) af den eksisterende markedsføringstilladelse for Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg med tilføjelse af får som måldyreart. Ansøgningen blev indgivet med Irland som referencemedlemsstat og Belgien, Danmark, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Italien, Luxembourg, Nederlandene, Portugal, Spanien og Det Forenede Kongerige som berørte medlemsstater.

Under den decentrale procedure påpegede to berørte medlemsstater potentielle alvorlige risici, dels vedrørende de ansøgte indikationer (Frankrig), dels vedrørende produktets virkning (Danmark). Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, til CMD(v) (koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – veterinære anliggender). Under proceduren fremlagde ansøgeren supplerende oplysninger, hvilket førte til afklaring af de spørgsmål, der var rejst af Frankrig vedrørende de ansøgte indikationer. De betænkeligheder, der var rejst af Danmark, var fortsat uafklarede. Sagen blev derfor henvist til CVMP den 21. september 2011.

Denne procedure for indbringelse af sager vedrørte betænkeligheder omkring produktets virkning. Den indsigende medlemsstat mente, at eksponeringen for MIC₉₀ var for kortvarig, dels ud fra dokumentationens oplysninger om mindste hæmmende koncentrationer (MIC) for florfenicol (MIC₉₀ = 1 µg/ml), dels på baggrund af stoffets farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD) plasmaprofil. Desuden fandt den indsigende medlemsstat, at der var for stor en andel af tilfælde med behandlingssvigt i den kliniske feltundersøgelse forelagt af ansøgeren. Den indsigende medlemsstat fandt, at dette gav anledning til betænkelighed ved muligheden for underdosering og dermed øget risiko for resistensudvikling over for florfenicol.

2. Vurdering af de forelagte data

Til imødekommelse af de betænkeligheder, der var rejst i forbindelse med indbringelsen, fremlagde ansøgeren alle foreliggende data vedrørende produktets virkning hos får.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske data (PK/PD)

Tilstrækkeligheden af behandlingsperioden var et af hovedpunkterne i drøftelsen under indbringelsesproceduren. Der var betænkelighed ved, at en intramuskulær dosis på 20 mg florfenicol/kg hver 24. time muligvis ikke ville opretholde en aktiv/effektiv koncentration af florfenicol på infektionsstedet i tidsrummet mellem behandlingerne (dvs. 24 timer).

Ansøgeren fremlagde detaljerede farmakodynamiske og farmakokinetiske data til underbygning af den ansøgte indikation. Disse data kan sammenfattes således:

- MIC₉₀-værdierne for florfenicol ligger i området 0,5–1 µg/ml for de patogene målorganismer *M. haemolytica* og *P. multocida*. MIC-dataene er baseret på isolater indsamlet mellem 2006 og 2010 fra får med luftvejssygdom.
- Der kan konkluderes følgende af de forelagte farmakodynamiske data:
 - Florfenicol har en udtalt baktericid virkning med en mindste baktericid koncentration (MBC) lig med eller ét fortyndingstrin højere end MIC for de testede stammer. En koncentration af florfenicol på 4 x MIC (2 µg/ml) resulterede i et fald i bakterietallet på 99,9 % (3-log-fald) i 4-8 timer for isolaterne af *M. haemolytica*. Tilsvarende resulterede en koncentration af florfenicol på 2 x MIC (0,5 µg/ml) i en 3-log-fald i bakterietallet i 10-24 timer for isolaterne af *P. multocida*. Af dataene for *M. haemolytica* data fremgår, at tiden til opnåelse af et 3-log-reduktion aftog med stigende koncentration af florfenicol.
 - Florfenicol har postantibiotisk effekt efter kun to timers eksponering (fra 1-3 timer ved koncentrationer ≥ 1 µg/ml). Disse data viser, at hvis koncentrationen af florfenicol i plasma/væv overstiger MIC i mere end to timer, kan der forventes en udtalt postantibiotisk effekt.
- Der var nogen tendens til koncentrationsafhængighed for stammer af *M. haemolytica*, men den baktericide virkning/kinetik stiger ikke dramatisk med koncentrationen af dette antibiotikum, når denne er over MIC eller den dobbelte af MIC. Den baktericide effekt af florfenicol er derfor i det væsentlige tidsafhængig. De foreliggende data tyder således på, at den mest relevante parameter til forudsigelse af dette antibiotikums virkning er det tidsrum, hvor koncentrationen overstiger MIC.
- Den farmakokinetiske hovedundersøgelse viser, at den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration på ~9-10 µg/ml indtræder inden for ca. 1 time efter intramuskulær administration af den ansøgte anbefalede behandlingsdosis. Eliminationshalveringstiden er beregnet til $13,76 \pm 6,42$ timer. Gentagen administration af 20 mg/kg én gang dagligt i tre dage (den ansøgte dosering) resulterede i nogen akkumulation (akkumulationsfaktor 1,48). Den gennemsnitlige serumkoncentration af florfenicol var vedholdende over 1 µg/ml (MIC₉₀) i indtil 18 timer efter administration af den anbefalede behandlingsdosis.
- Der foreligger en række undersøgelser af fordelingen af florfenicol i bronkiesekret hos mennesket og forskellige dyrearter (svin og kalve). De foreliggende data synes at vise, at koncentrationerne af florfenicol i lungevæv/bronkiesekret er mindst lige så høje som de, der er påvist i serum. Der findes ikke tilsvarende data for får, men det er rimeligt at antage, at de opnåede koncentrationer i plasma afspejler dem, der opnås i lungerne.

CVMP godtog, at MIC-værdierne og de farmakokinetiske data i forbindelse med oplysningerne om florfenicols celledrabkinetik og postantibiotiske effekt (PAE) underbygger det anbefalede behandlingsinterval (24 timer) for de patogene målorganismer med MIC op til 1 µg/ml. Desuden viser de, at den ansøgte dosis på 20 mg florfenicol/kg og det ansøgte behandlingsinterval på 24 timer kan anses for passende til klinisk afprøvning af behandlingen af luftvejsinfektioner forbundet med *M. haemolytica* og *P. multocida*. Det bemærkes, at der på nuværende tidspunkt ikke findes en internationalt vedtaget tærskelværdi for følsomheden af ovine luftvejspatogener over for florfenicol. (Den kliniske tærskelværdi er en MIC-værdi, der af klinikere anvendes til at klassificere bakterier som følsomme eller resistente over for visse antimikrobielle stoffer. Værdien er således et mål for den kliniske virkning.)

Dosisfastsættelsesundersøgelse

Til støtte for den ansøgte anbefalede behandlingsdosis udførte ansøgeren en omfattende dosisfastlæggelsesundersøgelse, hvor der blev anvendt en eksperimentel model for luftvejssygdomme med belastning af forsøgsdyrene med *M. haemolytica*. Undersøgelsen viste, at florfenicol, administreret én gang dagligt ved en dosis på enten 10, 20 eller 30 mg/kg, var effektivt til behandling af pneumoni hos får induceret med *M. haemolytica*. Lineære trendanalyser af rektaltemperaturdata for dag 4 og 6

(den primære variabel) viser, at der nåedes en dosis/et responsplateau ved en florfenicol-dosis på 20 mg/kg. De sekundære variabler (f.eks. dødelighed, antal patogene, lungevægt, vægt af væv med forandringer) bekræfter superioriteten af en dosis på 20 mg/kg i forhold til 10 mg/kg. Der synes ikke at være fordel ved at øge dosis til 30 mg/kg.

Den valgte dosis og intervallet mellem behandlingerne var på linje med konklusionerne af PK/PD-dataene. Baseret på de foreliggende farmakodynamiske data godtages det, at en dosis valgt på grundlag af denne undersøgelse også anses for prædiktiv for virkningen mod *P. multocida*.

Feltundersøgelse

Ansøgeren udførte en enkelt feltundersøgelse af virkningen og sikkerheden af testproduktet i en dosis af 20 mg florfenicol/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i tre dage til får med naturligt erhvervede luftvejsinfektioner. Forsøget blev udført på flere centre i Tyskland og Spanien. Feltundersøgelsens design fulgte anbefalingerne i retningslinjerne fra EMA/CVMP. På grundlag af feltundersøgelsens resultater for den primære virkningsparameter – andelen af behandlingssvigt – konkluderede ansøgeren, at Nuflor kan anses for at være bedre (på dag 4) eller ikke ringere (på dag 11) end det positive sammenligningsprodukt oxytetracyclin 100 mg/ml til behandling af får ved luftvejssygdomme forbundet med enten *M. haemolytica* eller *P. multocida*. Undersøgelsens konklusioner godtages. Skønt der var visse forbehold vedrørende anvendelsen af oxytetracyclin som positiv kontrol, accepteredes det valgte sammenligningsprodukt, der er godkendt til behandling af ovin luftvejssygdom og almindeligt anvendt som førstevalgsbehandling, og som må antages at blive administreret, uden at følsomheden af de pågældende patogene organismer er undersøgt. Dets anvendelse som positiv kontrol er derfor i overensstemmelse med de eksisterende retningslinjer og anses for berettiget.

Konklusion

CVMP gennemgik alle de oplysninger, der var givet skriftligt og ved ansøgerens mundtlige forklaring. Udvalget konkluderede, at de foreliggende data tilfredsstillende dokumenterer virkningen af Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får i en dosis på 20 mg/kg dagligt, givet intramuskulært i tre på hinanden følgende dage, til behandling af ovin luftvejssygdom forbundet med *M. haemolytica* og *P. multocida*. CVMP fandt imidlertid, at afsnit 4.9 i produktresuméet skal ændres, så det præciserer, at den dosis og det behandlingsinterval, der anbefales for får, forudsætter, at gennemsnitskoncentrationen af florfenicol vedholdende overstiger MIC90 (se bilag III).

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Indledning

Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får indeholder florfenicol som aktivt stof. Florfenicol er strukturelt beslægtet med thiamphenicol og har en tilsvarende farmakologisk profil. Det er som aktivt stof indeholdt i veterinærmedicinske produkter, der er godkendt i flere EU-lande til behandling af luftvejssygdom hos kvæg og svin.

Ansøgeren har via den decentrale procedure (DCP) indgivet en ansøgning om udvidelse af den eksisterende markedsføringstilladelse for Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg, med tilføjelse af får som måldyreart.

Direkte terapeutiske fordele

Fordelen ved florfenicol er, at ovin luftvejssygdom forbundet med følsomme stammer af *M. haemolytica* og *P. multocida* kan behandles effektivt.

Supplerende fordele

Ingen.

Risikovurdering

Kvalitet, brugersikkerhed, miljørisiko og restkoncentrationer er ikke omfattet af denne procedure for indbringelse af sager.

Sikkerhed hos måldyarten

Denne del af dokumentationen blev ikke vurderet af referencemedlemsstaten som led i proceduren for indbringelse af sager, da der ikke er anmeldt betænkeligheder af referencemedlemsstaten og heller ikke er rejst betænkelighed i løbet af proceduren, og da dosis forbliver som ansøgt og som konkluderet af referencemedlemsstaten.

Foranstaltninger til risikostyring eller risikonedsettelse

Advarslerne i produktinformationen gælder fortsat med den ændring, der er angivet i afsnit 2.4 nedenfor. Der er ikke behov for yderligere foranstaltninger til risikostyring eller risikonedsettelse i konsekvens af denne procedure for indbringelse af sager. Betænkelighederne vedrørende høj andel af behandlingssvigt og formodet manglende virkning er omhandlet under vurdering af fordele.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Overordnet anses benefit/risk-forholdet for positivt for Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får. Betænkeligheden vedrørende produktets virkning – navnlig den høje andel af behandlingssvigt – blev vurderet, og det blev fastslået, at produktet er påvist at være effektivt til behandling af ovin luftvejssygdom forbundet med *M. Haemolytica* og *P. multocida*, når det gives intramuskulært i en dosis på 20 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i tre dage.

Konklusion

På grundlag af de fremlagte oplysninger vedrørende de anmeldte betænkeligheder ved denne procedure for indbringelse af sager, konkluderede Udvalget for Lægemidler til dyr (CVMP), at benefit/risk-forholdet er positivt.

Begrundelse for ændring af produktresuméet

Efter gennemgang af alle de oplysninger, der er fremlagt skriftligt og ved den mundtlige forklaring, konkluderede CVMP, at:

- MIC-dataene og de farmakokinetiske data sammen med florfenicols celledrabkinetik og postantibiotiske effekt (PAE) underbygger det anbefalede behandlingsinterval (24 timer) for patogene målorganismer med MIC op til 1 µg/ml, når produktet administreres til får i den ansøgte dosis på 20 mg florfenicol/kg kropsvægt
- den ansøgte doseringsplan støttes af en dosisfastlæggelsesundersøgelse med en eksperimentel model for luftvejssygdom, hvor forsøgsdyrene blev belastet med *Mannheimia haemolytica*
- en feltundersøgelse, der blev udført i overensstemmelse med EMA's/CVMP's retningslinjer, viste non-inferioritet af Nuflor i forhold til det godkendte sammenligningsprodukt, Terramycin 100 mg/ml, når Nuflor blev administreret i overensstemmelse med den ansøgte doseringsplan til

behandling af luftvejssygdom hos får i forbindelse med enten *Mannheimia haemolytica* eller *Pasteurella multocida*.

Overordnet konkluderes, at det samlede datasæt vedrørende virkning dokumenterer virkningen af Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får i en dosis på 20 mg/kg dagligt, givet intramuskulært i tre på hinanden følgende dage til behandling af ovin luftvejssygdom forbundet med *M. haemolytica* og *P. multocida*. CVMP vedtog imidlertid, at afsnit 4.9 i produktresuméet skal ændres, så det præciserer, at det er en forudsætning for den anbefalede behandlingsdosis og det anbefalede behandlingsinterval for måldyrearten får, at gennemsnitskoncentrationen af florfenicol vedholdende overstiger MIC₉₀.

CVMP konkluderede derfor, at de indvendinger, der er rejst af Danmark, ikke bør være til hinder for udstedelse af markedsføringstilladelse for Nuflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og får, da det overordnede benefit/risk-forhold for produktet er positivt, forudsat at der foretages de anbefalede ændringer i produktoplysningerne, som fremgår af bilag III.

Annex III

**Tilføjelser til de relevante sektioner af produktresumé,
etikettering og indlægsseddel**

Det gældende produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner opnået via Koordinations Gruppens procedure med nedenstående tilføjelser:

Tilføj nedenstående tekst i de relevante sektioner af produktinformationen:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

.....

Får:

.....

Farmakokinetiske studier har vist, at den gennemsnitlige plasmakonzentration forbliver over MIC₉₀ (1 µg/ml) i op til 18 timer efter administration af den anbefalede dosis. De prækliniske data understøtter det anbefalede behandlingsinterval (24 timer) for de patogener, som har en MIC på op til 1 µg/ml.

Indlægsseddel

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

.....

Får:

.....

Farmakokinetiske studier har vist, at den gennemsnitlige plasmakonzentration forbliver over MIC₉₀ (1 µg/ml) i op til 18 timer efter administration af den anbefalede dosis. De prækliniske data understøtter det anbefalede behandlingsinterval (24 timer) for de patogener, som har en MIC på op til 1 µg/ml.