

Příloha I

Seznam názvů, lékové formy, síly veterinárního léčivého přípravku, cílových druhů, způsobů podání, žadatele v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	Léková forma	Síla	Cílový druh	Způsob podání
Belgie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Francie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Německo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Řecko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Irsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Itálie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce – intramuskulárně

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	Léková forma	Síla	Cílový druh	Způsob podání
Lucembursko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Nizozemsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Portugalsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Španělsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně
Spojené Království	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot a ovce	Skot – subkutánně a intramuskulárně Ovce - intramuskulárně

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce

1. Úvod

Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce obsahuje léčivou látku florfenikol. Florfenikol je strukturálně blízký thiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Léčivá látka je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti povoleny v několika zemích Evropské unie k léčbě onemocnění dýchacího ústrojí skotu a prasat. U ovcí je navrhovanou indikací léčba infekčních onemocnění dýchacího ústrojí, jejichž vyvolavatelem jsou kmeny *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) a *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) citlivé k florfenikolu, v dávce 20 mg florfenikolu/kg tělesné hmotnosti podávané intramuskulárně jednou denně po dobu tří po sobě následujících dní.

Žadatel, jímž je společnost Intervet International BV, podal žádost o decentralizovaný postup (DCP) týkající se rozšíření současné registrace (článek 19 nařízení (ES) č. 1234/2008) přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot o další cílový druh, kterým jsou ovce. Žádost byla podána Irsku jako referenčnímu členskému státu a Belgii, Dánsku, Francii, Německu, Řecku, Itálii, Lucembursku, Nizozemsku, Portugalsku, Španělsku a Spojenému království jako dotčeným členskými státy.

Během decentralizovaného postupu zjistily dva dotčené členské státy možná závažná rizika týkající se navrhovaných indikací (Francie) a účinnosti přípravku (Dánsko). Tyto otázky zůstaly nevyřešeny, a proto byla věc předložena k přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky. Během postupu poskytl žadatel doplňující údaje a otázky týkající se navrhovaných indikací, na něž poukázala Francie, byly vyřešeny. Obavy, na něž poukázalo Dánsko, zůstaly nevyřešeny, a proto byla věc dne 21. září 2011 předložena k přezkoumání výboru CVMP.

Obavy, na něž bylo v tomto postupu přezkoumání poukázáno, se týkaly účinnosti přípravku. Z předložených údajů o minimálních inhibičních koncentracích (MIC) florfenikolu ($MIC_{90} = 1 \mu g/ml$) a s přihlédnutím k jeho farmakokinetickému (PK) a farmakodynamickému (PD) plazmatickému profilu namítající členský stát usoudil, že doba expozice síle MIC_{90} je příliš krátká. Také četnost neúspěšnosti léčby při klinické terénní studii, kterou žadatel předložil, byla považována za příliš vysokou. To vedlo namítající členský stát k obavám, že může docházet k nedostatečnému dávkování a že zde může být zvýšené riziko vzniku rezistence k florfenikolu.

2. Posouzení předložených údajů

K řešení otázek, jimiž se postup přezkoumání zabýval, předložil žadatel všechny dostupné údaje o účinnosti u ovcí.

Farmakokinetické (PK) a farmakodynamické (PD) údaje

Jedním z hlavních bodů diskutovaných v rámci postupu přezkoumání byl vhodný interval mezi dávkami. Obava se týkala toho, že dávka 20 mg florfenikolu/kg podávaná intramuskulárně každých 24 hodin nemusí udržet v místě infekce aktivní/účinnou koncentraci florfenikolu po celou dobu do podání další dávky, (tj. 24 hodin).

Ke zdůvodnění navrhovaného dávkování pro příslušnou indikaci předložit žadatel podrobné farmakodynamické a farmakokinetické údaje. Tyto údaje lze shrnout takto:

- Hodnoty MIC₉₀ florfenikolu leží v případě cílových patogenů *M. haemolytica* a *P. multocida* v rozmezí 0,5–1 µg/ml. Izoláty, z nichž údaje o MIC vycházejí, byly získány od ovcí s onemocněním dýchacího ústrojí v letech 2006 až 2010.
- Z předložených farmakodynamických údajů lze učinit tyto závěry:
 - florfenikol má výrazný baktericidní účinek s hodnotami minimální baktericidní koncentrace (MBC) stejnými nebo o jedno ředění vyššími, než kolik činí hodnoty MIC testovaných kmenů. Florfenikol v koncentraci 4 x MIC (2 µg/ml) vedl u izolátu *M. haemolytica* k poklesu počtu bakterií o 99,9 % (pokles o 3 řády) za 4–8 hodin. K podobnému poklesu o 3 řády vedl florfenikol v koncentraci 2 x MIC (0,5–1 µg/ml) za 10–24 hodin u izolátů kmene *P. multocida*. Z údajů u kmene *M. haemolytica* je zřejmé, že doba, za kterou bylo dosaženo poklesu o 3 řády, klesala s rostoucí koncentrací florfenikolu, a že
 - florfenikol vykazuje post-antibiotický účinek již po dvou hodinách expozice (v rozmezí 1–3 hodin při koncentracích ≥ 1 µg/ml). Z těchto údajů vyplývá, že pokud koncentrace florfenikolu v plazmě/tkáni leží nad hodnotou MIC po dobu delší než dvě hodiny, projeví se pravděpodobně postantibiotický účinek.
- U kmene *M. haemolytica* byl sice pozorován určitý trend koncentrační závislosti, nicméně při koncentraci antibiotika přesahující MIC nebo její dvojnásobek se jeho likvidační účinek/kinetika nijak výrazně nezvyšuje. Florfenikol se tedy chová v podstatě jako antibiotika s baktericidním účinkem závislým na čase. Z dostupných údajů lze tedy soudit, že u tohoto antibiotika je pro predikci účinnosti nejvýznamnějším parametrem doba, po kterou je dosaženo koncentrace přesahující MIC.
- Podle údajů získaných ze stěžejní farmakokinetické studie je při intramuskulárním podání navrhované doporučené terapeutické dávky dosaženo vrcholové koncentrace v séru, přibližně 9–10 µg/ml, zhruba do jedné hodiny. Eliminační poločas byl odhadnut na $13,76 \pm 6,42$ hodin. Opakované podání 20 mg/kg jednou denně po dobu tří dnů (což je doporučené dávkování) vedlo k mírné akumulaci (akumulační faktor činil 1,48). Po podání přípravku v doporučené terapeutické dávce zůstávala průměrná koncentrace florfenikolu v séru nad hodnotou 1 µg/ml (MIC₉₀) po dobu až 18 hodin.
- O distribuci florfenikolu v bronchiálních sekretech u člověka a u různých druhů zvířat (prasat a telat) existuje řada studií. Z dostupných údajů lze vyvodit, že koncentrace florfenikolu dosahované v plicní tkáni/bronchiálním sekretu jsou přinejmenším stejně vysoké jako hodnoty naměřené v séru. U ovcí sice nebyly podobné údaje zjišťovány, lze však předpokládat, že koncentrace florfenikolu v plazmě budou odpovídat hodnotám dosaženým v plicích.

Výbor CVMP souhlasí s tím, že hodnoty MIC a farmakokinetické údaje ve spojení s dostupnými informacemi o kinetice florfenikolu při likvidaci bakterií a o postantibiotickém účinku (PAE) podporují u cílových patogenů doporučený interval pro podávání přípravku (24 hodin) při hodnotě MIC do 1 µg/ml a lze z nich vyvodit, že doporučené dávkování 20 mg florfenikolu/kg a navrhovaný interval 24 hodin mezi dávkami přípravku by měly být vhodné pro testování v klinických podmínkách léčby infekce dýchacího ústrojí vyvolané bakteriemi *M. haemolytica* a *P. multocida*. Je uvedeno, že v případě patogenů vyvolávajících onemocnění dýchacího ústrojí ovcí neexistuje pro citlivost florfenikolu mezinárodně dohodnutá hranice (breakpoint). (Jako tzv. klinický breakpoint se označuje hodnota MIC, podle níž lékaři klasifikují bakterie jako citlivé nebo rezistentní vůči danému antimikrobiálnímu přípravku; slouží tedy jako míra klinické účinnosti.)

Studie ke stanovení vhodného dávkování

Na podporu navrhovaného doporučeného terapeutického dávkování provedl žadatel komplexní studii pro zjištění vhodného dávkování za použití experimentálního modelu respiračního onemocnění uměle vyvolaného u hodnocených zvířat bakteriemi *M. haemolytica*. Výsledky této studie prokázaly, že florfenikol podávaný jednou denně v dávce 10, 20 nebo 30 mg/kg je účinný u ovcí při léčbě pneumonie

vyvolané *M. haemolytica*. Z analýz lineárního trendu rektální teploty (primární proměnná) 4. a 6. den lze vyvodit, že při dávkování florfenikolu 20 mg/kg je dosaženo plató odpovědi na dávku. Sekundární proměnné (např. úmrtnost, navrácení patogenů, hmotnost plic a hmotnost léze) potvrzují, že dávkování 20 mg/kg je vhodnější než 10 mg/kg. Zdá se, že zvýšení dávky na 30 mg/kg nemá žádný přínos.

Zvolená dávka a interval mezi dávkami byly ve shodě s farmakokinetickými a farmakodynamickými závěry. Na základě dostupných farmakodynamických údajů lze souhlasit tím, že dávkování zvolené podle této studie by mělo být účinné také proti *P. multocida*.

Terénní studie

Žadatel provedl jednu terénní studii ke stanovení účinnosti a bezpečnosti hodnoceného přípravku podávaného intramuskulárně v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně u ovcí s infekcí dýchacího ústrojí získanou přirozenou cestou. Studie byla provedena v několika centrech v Německu a ve Španělsku. Uspořádání této terénní studie se řídilo doporučeními z pokynů výboru CVMP agentury EMA. Podle výsledků této terénní studie došel žadatel k závěru, že na základě primárního parametru účinnosti – četnosti selhání léčby – lze přípravek Nuflor považovat při léčbě onemocnění dýchacích orgánů ovcí vyvolaných *M. haemolytica* nebo *P. multocida* za účinnější (4. den) nebo ne méně účinný (11. den) než přípravek pro pozitivní kontrolu, který obsahuje 100 mg/ml oxytetracyklinu. Závěry studie jsou akceptovány. I přes určité výhrady k použití oxytetracyklinu jako pozitivní kontroly je akceptováno, že zvolený komparátor je určen k léčbě onemocnění dýchacího ústrojí ovcí a běžně se používá jako lék první volby, většinou bez jakýchkoli informací o citlivosti kauzálních mikroorganismů. Proto je jeho použití jako pozitivní kontroly v souladu se současnými pokyny a je považováno za odůvodněné.

Závěr

Po zvážení všech údajů předložených žadatelem, ať již v písemné podobě nebo v podobě ústního výkladu, došel výbor CVMP k závěru, že dostupné informace postačují jako doklad účinnosti přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce při intramuskulárním způsobu podání v dávce 20 mg/kg denně po dobu tří po sobě následujících dní při léčbě onemocnění dýchacího ústrojí ovcí vyvolaného *M. haemolytica* a *P. multocida*. Přitom však výbor CVMP souhlasí s tím, že je v bodu 4.9 souhrnu údajů o přípravku potřeba provést úpravy, aby bylo zřejmé, že doporučená terapeutická dávka a interval mezi dávkami platí u ovcí v případě, že je průměrná koncentrace florfenikolu v čase udržována nad hodnotou MIC₉₀ (viz příloha III).

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce obsahuje léčivou látku florfenikol. Florfenikol je strukturálně blízký thiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Léčivá látka je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti povoleny v několika zemích Evropské unie k léčbě onemocnění dýchacího ústrojí skotu a prasat.

Žádost předložená decentralizovaným postupem se týká rozšíření současné registrace přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot o další cílový druh, kterým jsou ovce.

Přímé terapeutické přínosy

Přínos florfenikolu spočívá v možnosti účinné léčby onemocnění dýchacího ústrojí ovci vyvolaných citlivými kmeny *M. haemolytica* a *P. multocida*.

Další přínosy

Nejsou.

Vyhodnocení rizik

Kvalita, bezpečnost uživatele, riziko pro životní prostředí ani otázka reziduí nebyly v rámci tohoto postupu přezkoumání posuzovány.

Bezpečnost cílových druhů zvířat

Tato část předložené dokumentace nebyla v rámci tohoto postupu přezkoumání posuzována, jelikož referenční členský stát nevyjádřil žádné obavy a žádné obavy nevystaly ani během postupu, a protože dávkování zůstává v původně navrhované podobě odsouhlasené referenčním členským státem.

Řízení nebo zmírňování rizik

Varovná upozornění v dokumentaci k přípravku jsou i nadále považována za přiměřená, s tím, že je třeba zařadit změnu uvedenou níže v bodě 2.4. Z tohoto postupu přezkoumání nevyplynulo žádné další potřebné řízení ani zmírňování rizik. Obava týkající se vysoké četnosti selhání a předpokládané nedostatečné účinnosti byla řešena v rámci hodnocení přínosů.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Celkově je poměr přínosů a rizik u přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce považován za pozitivní. Obavy týkající se účinnosti přípravku – a zejména vysoké četnosti selhání – byly posouzeny a potvrdilo se, že účinnost přípravku při léčbě onemocnění dýchacího ústrojí ovci vyvolaných *M. Haemolytica* a *P. multocida* při intramuskulárním podání v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně po dobu tří dnů, je prokázána.

Závěr

Na základě údajů předložených v souvislosti s obavami, kterých se tento postup přezkoumání týkal, dospěl Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) k závěru, že poměr přínosů a rizik je příznivý.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku

Po zvážení všech předložených údajů, ať již v písemné podobě nebo v podobě ústního výkladu, dospěl výbor CVMP k závěru, že:

- hodnoty MIC a farmakokinetické údaje ve spojení se současnými poznatky o kinetice florfenikolu při likvidaci patogenů a post-antibiotickém účinku podporují doporučený terapeutický interval (24 hodin) v případě cílových patogenů dýchacího ústrojí při hodnotě MIC do 1 µg/ml, je-li přípravek podáván ovčím v navrhované dávce 20 mg florfenikolu/kg tělesné hmotnosti,
- navrhované dávkování podpořila studie zaměřená na určení vhodného dávkování za použití experimentálního modelu zvířat, u nichž bylo onemocnění dýchacích orgánů uměle vyvoláno *Mannheimia haemolytica* a
- terénní studie, provedená v souladu s doporučeními obsaženými v pokynech výboru CVMP agentury EMA, prokázala, že při léčbě ovci s onemocněním dýchacího ústrojí vyvolanými buď *Mannheimia haemolytica*, nebo *Pasteurella multocida*, nevykazuje Nuflor, podávaný

v navrhovaném dávkování, horší výsledky než registrovaný referenční přípravek Terramycin 100 mg/ml.

Celkový závěr je takový, že soubor všech údajů o účinnosti je postačujícím důkazem účinnosti přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce při léčbě onemocnění dýchacího ústrojí ovčí vyvolaných *M. haemolytica* nebo *P. multocida.*, je-li podáván intramuskulárně v dávce 20 mg/kg denně po dobu tří po sobě následujících dní. Přitom však výbor CVMP souhlasí s tím, že je v bodu 4.9 souhrnu údajů o přípravku potřeba provést úpravy, aby bylo zřejmé, že doporučená terapeutická dávka a interval mezi dávkami platí u ovčí v případě, že je průměrná koncentrace florfenikolu v čase udržována nad hodnotou MIC₉₀.

Proto pozitivní, s tím, že je třeba v informacích o přípravku provést změny uvedené v příloze III. došel výbor CVMP k závěru, že by námitky vznesené Dánskem neměly bránit tomu, aby byla přípravku Nuflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce udělena registrace, jelikož celkový poměr přínosů a rizik je u tohoto přípravku

Příloha III

**Změny v příslušných částech souhrnu údajů o přípravku,
označeních na obalu a příbalové informaci**

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou finální verze ukončené v průběhu postupu vedeném Koordinační skupinou s následujícími změnami:

Přidejte následující text do příslušných částí informací o přípravku:

Souhrn údajů o přípravku

4.9 Podávané množství a způsob podání

.....

Ovce:

.....

Farmakokinetické studie ukázaly, že až 18 hodin po podání přípravku v doporučené dávce zůstávají průměrné plazmatické koncentrace nad MIC₉₀ (1 µg/ml). Poskytnuté preklinické údaje podporují doporučený léčebný interval (24 hodin) pro cílové patogeny s MIC až do 1 µg/ml.

Příbalová informace

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

.....

Ovce:

.....

Farmakokinetické studie ukázaly, že až 18 hodin po podání přípravku v doporučené dávce zůstávají průměrné plazmatické koncentrace nad MIC₉₀ (1 µg/ml). Poskytnuté preklinické údaje podporují doporučený léčebný interval (24 hodin) pro cílové patogeny s MIC až do 1 µg/ml.