

## **Παράρτημα Ι**

**Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, τη δραστική ουσία, τις περιεκτικότητες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, τους αιτούντες/κατόχους της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη**

<b>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</b>	<b>Αιτών</b>	<b>Όνομασία</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Περιεκτικότητα</b>	<b>Ζωικό είδος</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>
Βέλγιο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Δανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Γαλλία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Γερμανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Ελλάδα	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Ιρλανδία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Ιταλία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά

<b>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</b>	<b>Αιτών</b>	<b>Όνομασία</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Περιεκτικότητα</b>	<b>Ζωικό είδος</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>
Λουξεμβούργο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Ολλανδία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Πορτογαλλία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Ισπανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά
Ηνωμένο Βασίλειο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή και πρόβατα	Βοοειδή – υποδόρια και ενδομυϊκά  Πρόβατα – Ενδομυϊκά

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

# Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα

## 1. Εισαγωγή

Το Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα περιέχει τη δραστική ουσία φλορφενικόλη. Η φλορφενικόλη παρουσιάζει δομή και φαρμακολογική εικόνα παρόμοια με εκείνα της θειαμφαινικόλης. Η δραστική ουσία περιέχεται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επί του παρόντος διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και προορίζονται για χρήση σε βοοειδή και χοίρους για τη θεραπεία αναπνευστικής νόσου. Για τα πρόβατα, η προτεινόμενη ένδειξη συνίσταται στη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από τα *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) και *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), τα οποία είναι ευαίσθητα στη φλορφενικόλη σε δόση 20 mg φλορφενικόλης/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ενδομυϊκά σε καθημερινή βάση επί τρεις συναπτές ημέρες.

Ο αιτών, Intervet International BV, υπέβαλε αίτηση για αποκεντρωμένη διαδικασία (DCP) με στόχο την επέκταση (άρθρο 19 του κανονισμού (ΕΚ) 1234/2008) της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας του Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, ώστε να προστεθούν τα πρόβατα ως είδος-στόχος. Η αίτηση υποβλήθηκε στην Ιρλανδία ως κράτος μέλος αναφοράς, καθώς και στο Βέλγιο, τη Δανία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ελλάδα, την Ιταλία, το Λουξεμβούργο, τις Κάτω Χώρες, την Πορτογαλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, δύο ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εντόπισαν σοβαρούς δυνητικούς κινδύνους αναφορικά με τις προτεινόμενες ενδείξεις (Γαλλία) και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος (Δανία). Τα ζητήματα αυτά δεν επιλύθηκαν και, ως εκ τούτου, η CMD(v) εκκίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 33 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ο αιτών υπέβαλε επιπρόσθετα στοιχεία και τα ζητήματα που ήγειρε η Γαλλία αναφορικά με τις προτεινόμενες ενδείξεις διευθετήθηκαν. Οι ανησυχίες που ήγειρε η Δανία συνέχισαν να υφίστανται και, ως εκ τούτου, το θέμα παραπέμφθηκε στη CVMP στις 21 Σεπτεμβρίου 2011.

Οι ανησυχίες που αποτέλεσαν αντικείμενο της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής αφορούσαν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Βάσει των δεδομένων του φακέλου σχετικά με τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) της φλορφενικόλης (MIC<sub>90</sub> = 1 µg/ml) και λαμβανομένης υπόψη της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD) εικόνας του πλάσματος, το χρονικό διάστημα έκθεσης στην περιεκτικότητα MIC<sub>90</sub> θεωρήθηκε πολύ σύντομο από το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις. Επιπλέον, τα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας στην κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες που υποβλήθηκε από τον αιτούντα θεωρήθηκαν ιδιαίτερα υψηλά. Για το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις, το γεγονός αυτό προκαλεί ανησυχία ως προς το ενδεχόμενο ανεπαρκούς δοσολογίας και αύξησης του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας στη φλορφενικόλη.

## 2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Για τη διευθέτηση των ανησυχιών που εγέρθηκαν στο πλαίσιο της παραπομπής, ο αιτών παρουσίασε όλα τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα στα πρόβατα.

### **Φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα (PK/PD)**

Η καταλληλότητα του μεσοδιαστήματος μεταξύ των θεραπειών ήταν ένα από τα κύρια σημεία της συζήτησης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής. Σύμφωνα με την ανησυχία που εκφράστηκε, η δόση 20 mg φλορφενικόλης/kg χορηγούμενη ενδομυϊκά ανά 24 ώρες δεν διατηρεί ενεργή/αποτελεσματική συγκέντρωση φλορφενικόλης στο σημείο της λοίμωξης κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών (ήτοι 24 ώρες).

Ο αιτών παρέσχε αναλυτικά φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα προκειμένου να τεκμηριώσει την προτεινόμενη δόση για την αιτούμενη ένδειξη. Τα εν λόγω δεδομένα συνοψίζονται στα εξής:

- Οι τιμές MIC<sub>90</sub> φλορφενικόλης κυμαίνονται από 0,5 έως 1 µg/ml για τα παθογόνα-στόχο *M. haemolytica* και *P. multocida*. Τα απομονωθέντα στελέχη στα οποία βασίζονται τα δεδομένα MIC συλλέχθηκαν από πρόβατα με νόσο της αναπνευστικής οδού μεταξύ των ετών 2006 και 2010.
- Από τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα που προσκομίστηκαν μπορούν να συναχθούν τα εξής:
  - η φλορφενικόλη έχει έντονη βακτηριοκτόνο δράση με συγκεντρώσεις ελάχιστης βακτηριοκτόνου συγκέντρωσης (MBC) ίδιες με αυτές, ή κατά μία αραιώση υψηλότερη, της MIC για τα στελέχη που δοκιμάστηκαν. Η συγκέντρωση φλορφενικόλης 4 x MIC (2 µg/ml) οδήγησε σε μείωση κατά 99,9% της ποσότητας των απομονωθέντων στελεχών των βακτηρίων *M. haemolytica* (μείωση κατά 3-Log) εντός 4 - 8 ωρών. Ομοίως, η συγκέντρωση φλορφενικόλης 2 x MIC (0,5-1 µg/ml) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της ποσότητας των απομονωθέντων στελεχών των βακτηρίων *P. multocida* κατά 3-Log εντός 10 - 24 ωρών. Από τα δεδομένα για το *M. haemolytica*, καταδεικνύεται ότι ο χρόνος έως την επίτευξη μείωσης κατά 3-Log μειώθηκε με την αύξηση της συγκέντρωσης φλορφενικόλης και,
  - μετά από έκθεση δύο μόνων ωρών, η φλορφενικόλη παρουσιάζει μετα-αντιβιοτική δράση (που κυμαίνεται από 1 έως 3 ώρες σε συγκεντρώσεις  $\geq 1$  µg/ml). Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι εάν οι συγκεντρώσεις φλορφενικόλης στο πλάσμα/ιστό υπερβαίνουν τη MIC για χρονικό διάστημα πέραν των δύο ωρών, είναι πιθανόν να σημειωθεί έντονη μετα-αντιβιοτική δράση.
- Παρά το γεγονός ότι για τα στελέχη *M. haemolytica* παρατηρήθηκαν κάποιες τάσεις εξάρτησης από τη συγκέντρωση, η εξοντωτική δράση/κινητική δεν αυξάνεται σημαντικά με συγκέντρωση αντιβιοτικού μεγαλύτερη από ή διπλάσια της MIC. Συνεπώς, η φλορφενικόλη συμπεριφέρεται ουσιαστικά ως χρονο-εξαρτώμενο βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό. Ως εκ τούτου, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι, για το συγκεκριμένο αντιβιοτικό, η πλέον συναφής παράμετρος για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας είναι ο χρόνος με συγκέντρωση άνω της MIC.
- Βάσει των δεδομένων που προέκυψαν από τη βασική φαρμακοκινητική μελέτη, η ενδομυϊκή χορήγηση της προτεινόμενης για την ένδειξη δόσης είχε ως αποτέλεσμα μέσες ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό ~9 - 10 µg/ml σε διάστημα περίπου 1 ώρας μετά τη θεραπεία. Η ημιζωή αποβολής εκτιμήθηκε σε  $13,76 \pm 6,42$  ώρες. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση 20 mg/kg άπαξ ημερησίως επί τρεις ημέρες (προτεινόμενη δοσολογία) οδήγησε σε μερική συσσώρευση (παράγοντας συσσώρευσης 1,48). Η μέση συγκέντρωση φλορφενικόλης στον ορό παρέμεινε άνω του 1 µg/ml (MIC<sub>90</sub>) για διάστημα έως και 18 ωρών μετά τη χορήγηση του προϊόντος στη συνιστώμενη δόση θεραπείας.
- Υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες μελέτες για την κατανομή της φλορφενικόλης σε βρογχικές εκκρίσεις στον άνθρωπο και σε διάφορα ζωικά είδη (χοίροι και μοσχάρια). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις φλορφενικόλης που σημειώθηκαν στον πνευμονικό ιστό/βρογχικές εκκρίσεις είναι τουλάχιστον εξίσου υψηλές με εκείνες που ανιχνεύτηκαν στον ορό. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν παρόμοια δεδομένα για τα πρόβατα, εύλογα μπορεί να εικαστεί ότι οι συγκεντρώσεις φλορφενικόλης που σημειώνονται στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν τις συγκεντρώσεις που θα επιτυγχάνονται στον πνεύμονα.

Η CVMP δέχτηκε ότι η MIC και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, συνεξεταζόμενα με τα ήδη γνωστά στοιχεία για την κινητική εξόντωσης και τη μετα-αντιβιοτική δράση (PAE) της φλορφενικόλης, υποστηρίζουν το συνιστώμενο μεσοδιάστημα μεταξύ θεραπειών (24 ώρες) για τα παθογόνα-στόχους με MIC έως και 1 µg/ml και υποδεικνύουν ότι η προτεινόμενη δόση 20 mg φλορφενικόλης/kg και το προτεινόμενο μεσοδιάστημα 24 ωρών μεταξύ των θεραπειών φαίνεται να είναι κατάλληλο για δοκιμή, σε κλινικό περιβάλλον, της θεραπείας αναπνευστικής λοίμωξης που σχετίζεται με τα *M. haemolytica* και *P. multocida*. Όσον αφορά τα παθογόνα αναπνευστικών νόσων στα πρόβατα, επισημαίνεται ότι επί του παρόντος δεν υπάρχει διεθνώς συμπεφωνημένο όριο ευαισθησίας για τη φλορφενικόλη. (Το κλινικό όριο

ευαισθησίας είναι μια τιμή MIC η οποία χρησιμοποιείται από κλινικούς ιατρούς για την ταξινόμηση βακτηρίων ως ευαίσθητα ή ως ανθεκτικά σε κάποιον συγκεκριμένο αντιμικροβιακό παράγοντα και, συνεπώς, συνιστά μέτρο κλινικής αποτελεσματικότητας.)

### **Μελέτη προσδιορισμού δόσης**

Για την υποστήριξη της προτεινόμενης δόσης θεραπείας, ο αιτών διενήργησε περιεκτική μελέτη προσδιορισμού δόσης χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό μοντέλο αναπνευστικής νόσου όπου τα ζώα της δοκιμής εκτέθηκαν σε *M. haemolytica*. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης κατέδειξαν ότι η φλορφενικόλη χορηγούμενη άπαξ ημερησίως σε δόση 10, 20 ή 30 mg/kg ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία της πνευμονίας σε πρόβατα που εκτέθηκαν σε *M. haemolytica*. Οι αναλύσεις γραμμικής τάσης των δεδομένων ορθικής θερμοκρασίας για την Ημέρα 4 και την Ημέρα 6 (πρωτεύουσα μεταβλητή) υποδεικνύουν ότι σταθεροποίηση δόσης-απόκρισης επιτεύχθηκε με δόση φλορφενικόλης 20 mg/kg. Οι δευτερεύουσες μεταβλητές (λ.χ. θνησιμότητα, αποκατάσταση παθογόνων, βάρος πνεύμονα, βάρος βλάβης) επιβεβαιώνουν ότι η δόση των 20 mg/kg είναι ανώτερη από τη δόση των 10 mg/kg. Φαίνεται ότι δεν προκύπτει όφελος από την αύξηση της δόσης σε 30 mg/kg.

Η επιλεγμένη δόση και το μεσοδιάστημα μεταξύ θεραπειών εναρμονίζονται με τα πορίσματα σχετικά με τις ιδιότητες PK/PD. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, είναι αποδεκτό ότι με δόση επιλεγμένη βάσει της συγκεκριμένης μελέτης θα μπορεί να προβλεφθεί η πιθανή αποτελεσματικότητα έναντι του *P. multocida*.

### **Μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες**

Ο αιτών διενήργησε μία μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες με στόχο τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του υπό δοκιμή προϊόντος, χορηγούμενου ενδομυϊκά σε δόση 20 mg φλορφενικόλης/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως επί τρεις ημέρες σε πρόβατα με φυσικά αποκτηθείσες αναπνευστικές λοιμώξεις. Η μελέτη διενεργήθηκε σε πολλαπλές τοποθεσίες στη Γερμανία και την Ισπανία. Όσον αφορά τον σχεδιασμό, η μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες ακολούθησε τις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών του EMA και της CVMP. Δεδομένων των ευρημάτων της μελέτης υπό πραγματικές συνθήκες, ο αιτών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι βάσει της πρωτεύουσας παραμέτρου αποτελεσματικότητας / των ποσοστών αποτυχίας της θεραπείας, το Nuflor μπορεί να θεωρηθεί ανώτερο (την Ημέρα 4) ή μη κατώτερο (την Ημέρα 11) του θετικού μάρτυρα -ο οποίος περιείχε 100 mg/ml οξυτετρακυκλίνης- όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σε πρόβατα με αναπνευστική νόσο σχετιζόμενη με *M. haemolytica* ή με *P. multocida*. Τα πορίσματα της μελέτης είναι αποδεκτά. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ορισμένες επιφυλάξεις σχετικά με τη χρήση της οξυτετρακυκλίνης ως θετικού μάρτυρα, είναι αποδεκτό ότι το επιλεγέν προϊόν σύγκρισης χρησιμοποιείται ευρέως ως θεραπεία πρώτης γραμμής για αναπνευστική νόσο των προβάτων, η οποία χορηγείται πιθανότατα χωρίς καμία πληροφορία σχετικά με την ευαισθησία των αιτιολογικών οργανισμών. Συνεπώς, η χρήση του ως θετικός μάρτυρας συνάδει με τις υφιστάμενες οδηγίες και θεωρείται νόμιμη.

### **Πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν εγγράφως και τις προφορικές εξηγήσεις που παρασχέθηκαν από τον αιτούντα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα επαρκούν για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας του Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα σε δόση 20 mg/kg ημερησίως χορηγούμενου μέσω ενδομυϊκής οδού επί τρεις συναπτές ημέρες για τη θεραπεία αναπνευστικής νόσου των προβάτων που σχετίζεται με τα *M. haemolytica* και *P. multocida*. Εντούτοις, η CVMP συμφώνησε ότι η παράγραφος 4.9 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να διευκρινιστεί το γεγονός ότι για τα πρόβατα η συνιστώμενη δόση θεραπείας και το μεσοδιάστημα μεταξύ θεραπειών βασίζεται στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι μέσες συγκεντρώσεις φλορφενικόλης διατηρούνται σε επίπεδο υψηλότερο αυτού της MIC<sub>90</sub> (βλ. παράρτημα III).

### **3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου**

#### **Εισαγωγή**

Το Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα περιέχει τη δραστική ουσία φλορφενικόλη. Η φλορφενικόλη παρουσιάζει δομή και φαρμακολογική εικόνα παρόμοια με εκείνα της θειαμφαινικόλης. Η δραστική ουσία περιέχεται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επί του παρόντος διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και προορίζονται για χρήση σε βοοειδή και χοίρους για τη θεραπεία αναπνευστικής νόσου.

Η εξεταζόμενη αίτηση, που υποβλήθηκε μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας, αφορά επέκταση της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας του Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή ώστε να προστεθούν τα πρόβατα ως είδος-στόχος.

#### **Άμεσα θεραπευτικά οφέλη**

Το όφελος της φλορφενικόλης συνίσταται στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της αναπνευστικής νόσου των προβάτων που συσχετίζεται με ευαίσθητα στην ουσία βακτήρια *M. haemolytica* και *P. multocida*.

#### **Πρόσθετα οφέλη**

Κανένα.

#### **Αξιολόγηση κινδύνου**

Οι παράμετροι Ποιότητα, Ασφάλεια του χρήστη, Περιβαλλοντικός κίνδυνος και Υπολείμματα δεν αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης διαδικασίας παραπομπής.

#### **Ασφάλεια των ζώων-στόχοι**

Το συγκεκριμένο τμήμα του φακέλου δεν αξιολογήθηκε στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής, διότι δεν διατυπώθηκε ανησυχία από το κράτος μέλος αναφοράς ούτε εγέρθηκε ανησυχία κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, καθώς η δόση παραμένει όπως προτάθηκε και συμφωνήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς.

#### **Διαχείριση κινδύνου ή μέτρα περιορισμού του κινδύνου**

Οι προειδοποιήσεις στη βιβλιογραφία του προϊόντος συνάδουν με τη μεταβολή που υποδεικνύεται στην παράγραφο 2.4 ακολούθως. Δεν απαιτούνται περαιτέρω μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου συνεπεία της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Η ανησυχία που σχετίζεται με το υψηλό ποσοστό αποτυχίας και την εικαζόμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας εξετάστηκε στο πλαίσιο της αξιολόγησης του οφέλους.

#### **Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου**

Συνολικά, η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα κρίνεται θετική. Η ανησυχία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος –ιδίως δε με το υψηλό ποσοστό αποτυχίας– έχει αξιολογηθεί και επιβεβαιώνεται ότι το προϊόν έχει αποδειχτεί αποτελεσματικό στη θεραπεία αναπνευστικής νόσου των προβάτων που σχετίζεται με τα *M. Haemolytica* και *P. multocida* όταν χορηγείται σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως διά της ενδομυϊκής οδού επί τρεις ημέρες.

#### **Πορίσματα**

Βάσει των υποβληθέντων στοιχείων αναφορικά με τις ανησυχίες που κοινοποιήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική.



## Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν εγγράφως και τις προφορικές εξηγήσεις, η CVMP κατέληξε στα εξής:

- Τα δεδομένα σχετικά με τη MIC και τη φαρμακοκινητική, συνεξεταζόμενα με τα ήδη γνωστά στοιχεία για την κινητική εξόντωσης και τη μετα-αντιβιοτική δράση της φλορφενικόλης, υποστηρίζουν το συνιστώμενο μεσοδιάστημα μεταξύ θεραπειών (24 ώρες) για τα παθογόνα-στόχους της αναπνευστικής οδού με MIC άνω του 1 µg/ml όταν το προϊόν χορηγείται σε πρόβατα στην προτεινόμενη δόση των 20 mg φλορφενικόλης/kg σωματικού βάρους
- Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα τεκμηριώνεται από μελέτη προσδιορισμού δόσης με τη χρήση πειραματικού μοντέλου αναπνευστικής νόσου, όπου τα ζώα της δοκιμής εκτέθηκαν σε *Mannheimia haemolytica*, και
- Επιτόπια μελέτη που διενεργήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών EMA/CVMP κατέδειξε ότι το Nuflor, χορηγούμενο σύμφωνα με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα, είναι μη κατώτερο του εγκεκριμένου προϊόντος αναφοράς, το Terramycin 100 mg/ml, όταν χρησιμοποιείται σε πρόβατα για τη θεραπεία αναπνευστικής νόσου που σχετίζεται με *Mannheimia haemolytica* ή *Pasteurella multocida*.

Το συνολικό συμπέρασμα είναι ότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στο σύνολό τους επαρκούν για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας του Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα χορηγούμενου σε δόση 20 mg/kg ημερησίως μέσω ενδομυϊκής οδού επί τρεις συναπτές ημέρες στη θεραπεία αναπνευστικής νόσου των προβάτων που σχετίζεται με τα *M. haemolytica* και *P. multocida*. Ωστόσο, η CVMP συμφώνησε ότι η παράγραφος 4.9 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να διευκρινιστεί ότι η συνιστώμενη δόση θεραπείας και το μεσοδιάστημα μεταξύ θεραπειών σε πρόβατα βασίζεται στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι μέσες συγκεντρώσεις φλορφενικόλης διατηρούνται σε επίπεδο υψηλότερο από αυτό της MIC90 (βλ. παράρτημα III).

Ως εκ τούτου, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ενστάσεις που εγέρθηκαν από τη Δανία δεν πρέπει να εμποδίσουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Nuflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και πρόβατα, καθώς η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική, με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος που ορίζονται στο παράρτημα III.

## **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της  
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του  
φύλλου οδηγιών χρήσης**

**Η ισχύουσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Επισήμανση και Φύλλο οδηγιών χρήσης είναι τα τελικά κείμενα που επιτεύχθηκαν κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού με τις παρακάτω τροποποιήσεις:**

**Προσθήκη του παρακάτω κειμένου στα σχετικά τμήματα των πληροφοριών του προϊόντος:**

## **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

.....

#### **Πρόβατα:**

.....

Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος παραμένει μεγαλύτερη από την τιμή MIC<sub>90</sub> (1μg/ml) για έως και 18 ώρες μετά τη χορήγηση του προϊόντος στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Τα προκλινικά στοιχεία υποστηρίζουν το συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων (24 ώρες) για τα παθογόνα στόχους με MIC έως 1μg/ml.

## **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

.....

#### **Πρόβατα:**

.....

Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος παραμένει μεγαλύτερη από την τιμή MIC<sub>90</sub> (1μg/ml) για έως και 18 ώρες μετά τη χορήγηση του προϊόντος στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Τα προκλινικά στοιχεία υποστηρίζουν το συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων (24 ώρες) για τα παθογόνα στόχους με MIC έως 1μg/ml.