

Lisa I

**Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormi, tugevuse,
loomaliikide, manustamisviisi, taotleja loetelu liikmesriikides**

ELi/EMP Liikmesriik	Taotleja	Nimi	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Taani	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Prantsusmaa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Saksamaa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Kreeka	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne

Iirimaa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Itaalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Holland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
Hispaania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne

Ühendkuningriik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Süstelahus	300 mg/ml	Veis ja lammas	Veis – subkutaanne ja intramuskulaarne Lammas – intramuskulaarne
-----------------	---	--	------------	-----------	----------------	---

Lisa II

**Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtte,
pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Veterinaarravimi Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammaste teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele sisaldab toimeainena florfenikooli. Florfenikool on struktuuriliselt ja farmakoloogilise profiili poolest sarnane tiamfenikooliga. Antud toimeainet sisaldavad veterinaarravimid, mis on saanud veiste ja sigade hingamisteede haiguste raviks müügiloo mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis. Lammastel on väljapakutud näidustuseks hingamisteede infektsioonide ravi, mille tekitajad on *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) ja *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), ning mis on tundlikud florfenikooli suhtes annuse juures 20 mg florfenikooli kehakaalu kg kohta intramuskulaarselt üks kord ööpäevas kolmel järjestikusel päeval.

Müügiloo taotleja Intervet International BV esitas olemasoleva veterinaarravimi Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele müügiloo laienduse detsentraliseeritud menetluse taotluse (Euroopa Komisjoni määruse nr 1234/2008 artikli 19 kohaselt), et lisada sihtloomaliigina ka lambad. Müügiloo laienduse taotlus esitati viiteliikmesriigis Iirimaal ning asjaomastes liikmesriikides Belgias, Taanis, Prantsusmaal, Saksamaal, Kreekas, Itaalias, Luksemburgis, Madalmaades, Portugalis, Hispaanias ja Ühendkuningriigis.

Detsentraliseeritud menetluse ajal väljendasid kaks liikmesriiki muret seoses võimalike tõsiste ohtudega väljapakutud näidustuste (Prantsusmaa) ja ravimi efektiivsuse (Taani) osas. Nimetatud küsimustes ei saavutanud liikmesriigid üksmeelt, mistõttu algatas veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm esildise direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 1 kohaselt. Menetluse käigus esitas müügiloo taotleja lisaandmeid ja Prantsusmaa tõstatatud küsimustes näidustuse kohta jõuti üksmeelele. Samas jäid Taani tõstatatud efektiivsuse küsimused lahendamata, mistõttu suunati küsimus 21. septembril 2011 arutamiseks veterinaarravimite komiteele.

Esildismenetluse teemaks olid küsimused seoses ravimi efektiivsusega. Müügiloo väljastamisele vastu olnud liikmesriik leidis müügiloo dokumentatsioonis esitatud florfenikooli minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIK; $MIK_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) ja farmakokineetilise/farmakodünaamilise plasmaprofiili alusel, et ekspositsiooniaeg MIK_{90} tugevusele oli liiga lühike. Lisaks sellele võis ka müügiloo taotleja esitatud kliinilises väliuuringus täheldatud ravi ebaõnnestumise määra pidada liiga kõrgeks. Müügiloo väljastamisele vastu olnud liikmesriigi arvates võis olla tegemist ravimi liiga väikese annuse kasutamisega, mis omakorda suurendab florfenikooliresistentsuse tekkeriski.

2. Esitatud andmete hindamine

Esildises tõstatatud küsimuste lahendamiseks esitas müügiloo taotleja kõik olemasolevad efektiivsusandmed lammaste kohta.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed

Esildismenetluse üks peamine arutlusteema oli raviintervallide adekvaatsus. Menetluse ajal väljendati muret, et florfenikooli annuse 20 mg/kg manustamine intramuskulaarselt iga 24 tunni tagant ei taga florfenikooli aktiivse/efektiivse kontsentratsiooni püsimist süstekohas raviintervallide vahel (st 24 tunni vältel).

Müügiloo taotleja esitas üksikasjalikud farmakodünaamilised ja farmakokineetilised andmed, et põhjendada väljapakutud annust antud näidustuse korral. Nimetatud andmed võib kokku võtta järgmiselt.

- Florfenikooli MIK_{90} väärtused sihtpatogeenide *M. haemolytica* ja *P. multocida* suhtes on vahemikus 0,5–1 µg/ml. Isolaadid, millel põhinevad MIK väärtused, on võetud hingamisteede haigusega lammastelt ajavahemikus 2006–2010.
- Esitatud farmakodünaamiliste andmete alusel võib järeldada järgmist:
 - florfenikoolil on tugev bakteritsiidne toime, kusjuures minimaalse bakteritsiidse kontsentratsiooni (MBK) väärtused on testitud bakteritüvede korral samad või üks lahjendus suuremad kui MIK väärtused. Florfenikooli kontsentratsioon 4 x MIK (2 µg/ml) vähendas *M. haemolytica* isolaatides 4–8 tunni pärast bakterite arvu 99,9% (3-logaritmiline vähenemine). Samamoodi kutsus florfenikooli kontsentratsioon 2 x MIK (0,5–1 µg/ml) 10–24 tunni pärast esile *P. multocida* isolaatide bakterite arvu 3-logaritmilise vähenemise. Andmed *M. haemolytica* kohta näitavad, et 3-logaritmilise vähenemise saavutamiseks kulunud aeg vähenes koos florfenikooli kontsentratsiooni suurenemisega; ja
 - pärast üksnes 2-tunnist ekspositsiooniga täheldati florfenikoolil antibiootikumijärgset toimet (kestusega 1–3 tundi kontsentratsioonide korral ≥ 1 µg/ml). Need andmed lubavad järeldada, et kui florfenikooli kontsentratsioon plasmas/kudedes ületab MIK väärtust enam kui kahe tunni vältel, siis kaasneb sellele tõenäoliselt oluline antibiootikumijärgne toime.
- Kuigi mõnede *M. haemolytica* tüvede osas täheldati mõningaid kontsentratsioonist sõltuvuse trende, ei suurene antibiootikumi surmav toime/kineetika märkimisväärselt, kui selle kontsentratsioon ületab MIK või ületab MIK kahekordselt. Seega käitub florfenikool ajast sõltuva bakteritsiidse antibiootikumina. Olemasolevad andmed lubavad seetõttu järeldada, et antud antibiootikumi korral on kõige olulisem parameeter, mille alusel saab ennustada selle efektiivsust, ajaperiood, mil selle kontsentratsioon ületab MIK.
- Kesktes farmakokineetilises uuringus saadud andmete alusel saavutati väljapakutud soovitatava annuse intramuskulaarsel manustamisel maksimaalne plasmakontsentratsioon ~9–10 µg/ml ligikaudu 1 tund pärast süstimist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on hinnanguliselt 13,76 ± 6,42 tundi. Ravimi korduval manustamisel annuses 20 mg/kg üks kord ööpäevas kolmel järjestikusel päeval (väljapakutud annustamisskeem) täheldati mõningat kumuleerumist (kumulatsioonifaktor 1,48). Keskmine florfenikooli kontsentratsioon seerumis oli üle 1 µg/ml (MIK_{90}) kuni 18 tunni vältel pärast veterinaarravimi soovitatava raviannuse manustamist.
- Florfenikooli jaotumise kohta bronhisekreeti on nii inimestel kui ka erinevatel loomaliikidel (sead ja vasikad) läbi viidud mitmeid uuringuid. Nende andmete alusel on florfenikooli kontsentratsioonid kopsukoos/bronhisekreedis vähemalt sama suured kui kontsentratsioonid vereplasmas. Ehkki sellised andmed lammaste kohta puuduvad, on siiski loogiline eeldada, et florfenikooli kontsentratsioonid plasmas vastavad kontsentratsioonidele, mis saavutatakse kopsukoos.

Inimravimite komitee nõustus, et MIK ja farmakokineetilised andmed vaadatuna koos andmetega, mis on teada florfenikooli baktereid surmava kineetika ja antibiootikumijärgse toime kohta, toetavad sihtpatogeenide (mille MIK väärtus on kuni 1 µg/ml) korral soovitatavat raviintervalli (24 tundi), ning lubavad järeldada, et florfenikooli väljapakutud annus 20 mg/kg koos väljapakutud 24-tunnise raviintervalliga sobivad testimiseks kliinilises situatsioonis *M. haemolytica*’st ja *P. multocida*’st põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravis. Siinjuures on oluline märkida, et praegusel ajal ei ole lammaste ja sarnaste loomade hingamisteede infektsioone põhjustavate patogeenide osas rahvusvaheliselt üldtunnustatud florfenikooli tundlikkuse murdepunkti. (Kliiniline murdepunkt on MIK väärtus, mida klinitsistid kasutavad bakterite klassifitseerimisel tundlikeks või resistentseteks teatud antimikroobse ravimi suhtes, ja mida seetõttu kasutatakse kliinilise efektiivsuse näitajana.)

Annuse leidmise uuring

Väljapakutud soovitatava raviannuse toetuseks oli müügiloa taotleja läbi viinud põhjaliku annuse leidmise uuringu, kasutades hingamisteede haiguse eksperimentaalset mudelit, mille korral testitavad loomad nakatati *M. haemolytica*’ga. Nimetatud uuringu tulemused näitasid, et florfenikooli

manustamine üks kord ööpäevas annuses 10 mg/kg, 20 mg/kg või 30 mg/kg oli lammastel tõhus *M. haemolytica*'st põhjustatud pneumoonia ravis. 4. ja 6. ravipäeva rektaalsete temperatuuride (uuringu esmane tulemusnäitaja) lineaarne trendianalüüs näitas, et ravile reageerimise platoo saavutati florfenikooli annuse korral 20 mg/kg. Uuringu teised tulemusnäitajad (näiteks suremus, patogeenide kindlakstegemine, kopsude kaal, haiguskollete kaal) kinnitasid, et 20 mg/kg annus oli efektiivsem kui 10 mg/kg. Annuse suurendamisest annuseni 30 mg/kg ei tulenenud lisakasu.

Valitud annus ja manustamiste vaheline intervall vastavad farmakokineetika/farmakodünaamika järeldustele. Olemasolevate farmakodünaamiliste andmete alusel võib järeldada, et antud uuringu põhjal valitud annus ennustab tõenäolist efektiivsust *P. multocida* suhtes.

Väliuuring

Müügiloa taotleja viis läbi ühe väliuuringu, et teha kindlaks florfenikooli 20 mg/kg annuse (uuritava ravimi) efektiivsus ja ohutus selle manustamisel intramuskulaarse süstena üks kord ööpäevas kolmel järjestikusel päeval loomulikul teel omandatud hingamisteede infektsioonidega lammastele. Uuring viidi läbi Saksamaa ja Hispaania erinevates uuringukohtades. Uuringu ülesehitus vastas Euroopa Ravimiameti ja veterinaarravimite komitee vastava juhise soovitudele. Väliuuringu tulemuste alusel järeldas müügiloa taotleja, et uuringu esmase tulemusnäitaja, ravi ebaõnnestumise määra osas oli Nuflor *M. haemolytica*'st või *P. multocida*'st põhjustatud lammaste hingamisteede haiguse ravis parem (4. päeval) või mittehalvem (11. päeval) kui positiivne kontrollravim, mis sisaldas 100 mg/ml oksütetratsükliini. Uuringu järeldused on vastuvõetavad. Kuigi oksütetratsükliini kasutamise põhjendatuse üle positiivse kontrollravimina võib vaielda, on see siiski ametlikult näidustatud hingamisteede infektsioonide raviks lammastel ja sarnastel loomadel, ning seda kasutatakse sageli esmaabikuravimina, kui haigustekitajate tundlikkus ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu vastab selle kasutamine positiivse kontrollravimina kehtivatele juhistele ja seda võib pidada õigustatuks.

Järeldus

Olles tutvunud kõigi müügiloa taotleja poolt kirjelikult ja suulistel selgitustel esitatud andmetega, otsustas veterinaarravimite komitee, et olemasolevad andmed on piisavad kinnitamaks veterinaarravimi Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele efektiivsust *M. haemolytica*'st ja *P. multocida*'st põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravis lammastel ja sarnastel loomadel annuses 20 mg/kg üks kord ööpäevas intramuskulaarse süstena kolmel järjestikusel päeval. Siiski leidis veterinaarravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.9 tuleb muuta. Selgelt tuleb välja tuua asjaolu, et florfenikooli soovitatav raviannus ja annustamisvaheline intervall lammastel põhinevad ajal, kui florfenikooli keskmine plasmakontsentratsioon ületab MIK_{90} väärtust (vt III lisa).

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele sisaldab toimeainena florfenikooli. Florfenikool on struktuuriliselt ja farmakoloogilise profiili poolest sarnane tiamfenikooliga. Antud toimeainet sisaldavad veterinaarravimid, mis on saanud veiste ja sigade hingamisteede haiguste raviks müügiloa mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis.

Käesolev taotlus, mis on esitatud detsentraliseeritud menetluse vahendusel, kujutab endast veterinaarravimi Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele müügiloa laienduse taotlust, et lisada sihtloomaliigina ka lambad.

Otsene terapeutiline kasulikkus

Florfenikooli otsene kasu on ravimi suhtes tundlike *M. haemolytica*'st ja *P. multocida*'st põhjustatud hingamisteede haiguste efektiivne ravi lammastel ja sarnastel loomadel.

Täiendav kasulikkus

Ei ole.

Riski hindamine

Käesolevas esildismenetluses ei käsitletud kvaliteedi, kasutaja ohutuse, keskkonnaohutuse ja ravimjääkide küsimusi.

Ohutus sihtloomaliigile

Antud dokumentatsiooni osa käesolevas esildismenetluses ei hinnatud, sest selles osas ei tõstatanud küsimusi viiteliimesriiki ega menetluse ajal kaasatud riigid ning veterinaarravimi annus on sama, mille pakkusid välja müügiloo taotleja ja heakskiidetud viiteliikmesriik.

Riskijuhtimise või riskide vähendamise meetmed

Ravimiteabes esitatud hoiatused on asjakohased, kui sellesse viiakse lõigus 2.4 nimetatud muudatus. Täiendavad riskijuhtimise või riskide vähendamise meetmed ei ole esildismenetlusest tulenevalt vajalikud. Tõstatatud probleemi ravi ebaõnnestumise kõrge määra ning sellest tuleneva efektiivsuse puudumise pärast on käsitletud veterinaarravimi kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamise lõigus.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

Üldkokkuvõttes võib veterinaarravimi Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele kasulikkuse ja riski tasakaalu pidada positiivseks. Probleemi seoses ravimi efektiivsusega – esmajoones ravi ebaõnnestumise kõrget määra – on hinnatud ja leiti, et ravim on *M. Haemolytica*'st ning *P. multocida*'st põhjustatud hingamisteede haiguste ravis lammastel ja sarnastel loomadel efektiivne, kui seda manustatakse kolmel järjestikusel päeval intramuskulaarselt annuses 20 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas.

Järeldus

Esildismenetluse põhjuseks olevate probleemide osas esitatud andmete alusel järeldas veterinaarravimite komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne.

Ravimi omaduste kokkuvõtte muutmise alused

Olles tutvunud kõigi müügiloo taotleja poolt kirjalikult ja suulistel selgitustel esitatud andmetega, otsustas veterinaarravimite komitee, et:

- MIK ja farmakokineetilised andmed vaadatuna koos andmetega, mis on teada florfenikooli baktereid surmava kineetika ja antibiootikumijärgse toime kohta, toetavad sihtpatogeenide (mille MIK väärtus on kuni 1 µg/ml) korral soovitatavat raviintervalli (24 tundi), kui florfenikooli manustatakse väljapakutud annuses 20 mg/kg;
- väljapakutud annustamist toetab ka annuse leidmise uuring, milles kasutati hingamisteede haiguse eksperimentaalset mudelit uuritavate loomade nakatamiseks *Mannheimia haemolytica*'ga; ja
- väliuuring, mis viidi läbi Euroopa Ravimiameti ja veterinaarravimite komitee vastava juhise soovitude kohaselt, näitas, et Nuflor oli väljapakutud annustamiskeemi kasutamisel *Mannheimia haemolytica*'st või *Pasteurella multocida*'st põhjustatud hingamisteede haiguste ravis lammastel mittehalvem kui müügiloo võrdlusravim Terramycin 100 mg/ml süstelahus.

Üldkokkuvõttes leidis veterinaarravimite komitee, et olemasolevad efektiivsusandmed on tervikuna piisavad kinnitamaks veterinaarravimi Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele efektiivsust *Mannheimia haemolytica*'st või *Pasteurella multocida*'st põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravis lammastel ja sarnastel loomadel annuses 20 mg/kg üks kord ööpäevas intramuskulaarse süstena kolmel järjestikusel päeval. Siiski leidis veterinaarravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.9 tuleb muuta. Selgelt tuleb välja tuua asjaolu, et florfenikooli soovitatav raviannus ja annustamisvaheline intervall lammastel põhinevad ajal, kui florfenikooli keskmine plasmakontsentratsioon ületab MIK_{90} väärtust.

Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee, et Taani esitatud vastuväited ei ole takistuseks müügiloa andmiseks veterinaarravimile Nuflor 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele, sest ravimi üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabesse viiakse sisse III lisas esitatud soovitatavad muudatused.

Lisa III

Muudatused ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe vastavates lõikudes

Koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplik versioon on kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht järgmiste muudatustega:

Lisada järgnev tekst toote infole järgnevates lõikudes:

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

.....

Lammas:

.....

Farmakokineetilised uuringud näitasid, et keskmised plasma kontsentratsioonid jäid üle MIC₉₀ (1 µg/ml) kuni 18 tunniks pärast preparaadi manustamist soovituslikus ravidoosis. Prekliinilised andmed toetasid soovituslikku raviintervalli (24 tundi) sihtpatogeenidele, mille MIC oli kuni µg/ml.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE(D) JA –MEETOD

.....

Lammas:

.....

Farmakokineetilised uuringud näitasid, et keskmised plasma kontsentratsioonid jäid üle MIC₉₀ (1 µg/ml) kuni 18 tunniks pärast preparaadi manustamist soovituslikus ravidoosis. Prekliinilised andmed toetasid soovituslikku raviintervalli (24 tundi) sihtpatogeenidele, mille MIC oli kuni µg/ml.