

I.sz. Melléklet

**A tagállamok szerinti készítmény név, gyógyszerforma, az
állatgyógyászati készítmény hatáserőssége, célállatfajok, az
alkalmazási mód és a kérelmező felsorolása**

Tagállam EU/EEA	Kérelmező	Név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat fajok	Alkalmazási mód
Belgium	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Dánia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Franciaország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Németország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Görögország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris

Írország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Olaszország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Hollandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Portugália	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
Spanyolország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris

Egyesült Királyság	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekció	300 mg/ml	Szarvasmarha és juh	Szarvasmarha – szubkután és intramuszkuláris juh - intramuszkuláris
--------------------	---	--	----------	-----------	---------------------	--

II.sz. Melléklet

Tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

A Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára hatóanyagként florfenikolt tartalmaz. A florfenikol szerkezetileg hasonló a tiamfenikolhoz, és hasonló farmakológiai tulajdonságokat mutat. A hatóanyag a szarvasmarhák és sertések légzőszervi betegségeinek kezelésére több európai uniós országban engedélyezett állatgyógyászati készítmények része. Juhoknál a javasolt alkalmazás a *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) és *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) által okozott és florfenikolra érzékeny légúti fertőzések kezelése 20 mg florfenikol/testtömegkg adagban, intramuscularisan adva, naponta egyszer, három egymást követő napon.

A kérelmező, az Intervet International BV decentralizált eljárás (DCP) iránti kérelmet nyújtott be (az 1234/2008/EK rendelet 19. cikke alapján) a Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák számára jelenlegi forgalomba hozatali engedélyének kiterjesztésére a juh célállatfaj hozzáadásával. A kérelmet Írországnak, mint referencia-tagállamnak, továbbá Belgiumnak, Dániának, Franciaországnak, Németországnak, Görögországnak, Olaszországnak, Luxemburnak, Hollandiának, Portugáliának, Spanyolorzágnak és az Egyesült Királyságnak, mint érintett tagállamoknak nyújtották be.

A decentralizált eljárás során két érintett tagállam súlyos potenciális kockázatokat azonosított a javasolt indikációk (Franciaország) és a készítmény hatásossága (Dánia) kapcsán. Ezek a problémák megoldatlanok maradtak, és ezért a 2001/82/EK irányelv 33. cikk (1) bekezdése szerinti beterjesztést indítottak a Közös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Állatgyógyászati készítmények (CMD(v), Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Veterinary) felé. Az eljárás során a kérelmező további adatokat nyújtott be, ami megoldotta a Franciaország által a javasolt indikációkkal kapcsolatban felvetett problémákat. A Dánia által felvetett problémák megoldatlanok maradtak, és ennek következtében az ügyet 2011. szeptember 21-én az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) elé terjesztették.

A beterjesztési eljárás által felvetett aggályok a készítmény hatásosságához kapcsolódtak. A florfenikol minimális gátló koncentrációira (MIC) ($MIC_{90} = 1 \mu g/ml$) vonatkozó dokumentáció alapján és a plazmában mért farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) profilt tekintetbe véve a MIC_{90} expozíció időtartama túl rövid volt a kifogást emelő tagállam véleménye szerint. Továbbá túl magasnak találták a sikertelen kezelések arányát a kérelmező által benyújtott klinikai helyszíni vizsgálatban. Ez a kifogást emelő tagállam számára aggályos volt, mert fennállt az aluldozírozás lehetősége, valamint azért, mert megnőhet a florfenikollal szembeni rezisztencia kialakulásának kockázata.

2. A benyújtott adatok értékelése

A beterjesztésben kifejezett aggályok eloszlása érdekében a kérelmező benyújtotta a juhokra vonatkozóan rendelkezésre álló összes hatásossági adatot.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás adatok (PK/PD)

A kezelési időszak megfelelő hossza a beterjesztési eljárás során megvitatott főbb pontok egyike volt. Aggályosnak találták, hogy az intramuscularis úton, 24 óránként adott 20 mg/kg florfenikol dózis nem tartaná fenn az aktív/hatásos florfenikol koncentrációt a fertőzés helyén a kezelések közötti időszakban (vagyis 24 órán át).

A kérelmező részletes farmakodinámiás és farmakokinetikai adatokat nyújtott be a specifikusan erre az indikációra javasolt dózis indoklására. Ezek az adatok a következőképpen összegezhetők:

- A florfenikol MIC₉₀ értékei a 0,5 – 1 µg/ml tartományba esnek az *M. haemolytica* és a *P. multocida* patogének esetében. A MIC adatok alapjául szolgáló izolátumokat légzőszervi betegségben szenvedő juhoktól gyűjtötték 2006 és 2010 között.
- A bemutatott farmakodinámiás adatokból az alábbi következtetések vonhatók le:
 - A florfenikol kifejezett baktericid hatással rendelkezik, és minimális baktericid koncentrációi (MBC) megegyeznek a tesztelt törzsek MIC értékével, vagy egy hígítással meghaladják azokat. A 4 x MIC (2 µg/ml) florfenikol koncentráció hatására a baktériumszám 99,9%-kal (3 logaritmus csökkenés) csökkent 4–8 óra alatt az *M. haemolytica* izolátumokban. Hasonlóképpen, a 2 x MIC (0,5–1 µg/ml) florfenikol koncentráció hatására a baktériumszám 3 logaritmussal csökkent 10–24 óra alatt a *P. multocida* izolátumokban. Az *M. haemolytica* izolátumokon mért adatok szerint a 3 logaritmus csökkenés eléréséhez szükséges idő a florfenikol koncentráció növekedésével csökken; és,
 - mindössze két órás expozíciót követően a florfenikol posztantibiotikus hatást mutat (1–3 órás tartomány a ≥ 1 µg/ml koncentrációk esetében). Az adatok arra utalnak, hogy ha a florfenikol koncentrációja a plazmában/szövetben több mint két órán át meghaladja a MIC értéket, valószínűleg jelentős posztantibiotikus hatás fog mutatkozni.
- Bár az *M. haemolytica* törzsek esetében megfigyeltek bizonyos koncentrációfüggő tendenciákat, a MIC vagy a MIC kétszerese fölött a baktériumölő hatás/kinetika nem növekszik drámai mértékben az antibiotikum koncentrációjának növekedésével. Ezért a florfenikol lényegében baktericid hatású, időfüggő antibiotikumként viselkedik. Ennél fogva a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy ennél az antibiotikumnál a hatásosság előrejelzése szempontjából legfontosabb paraméter az az időtartam, amely alatt az antibiotikum koncentrációja a MIC érték fölött maradt.
- A pivotális farmakokinetikai vizsgálatban gyűjtött adatok alapján a javasolt kezelési dózis intramuscularis alkalmazása ~9-10 µg/ml átlagos maximális szérumszintet eredményezett megközelítőleg 1 órával a kezelés után. A becsült eliminációs felezési idő 13,76 ± 6,42 óra volt. A három napon át naponta egyszer adott 20 mg/kg dózis (a javasolt adagolás) ismételt alkalmazása bizonyos mértékű felhalmozódást (akkumulációs faktor: 1,48) eredményezett. A szérumszint közepes florfenikol koncentrációja 1 µg/ml (MIC₉₀) fölött maradt a javasolt kezelési dózisban alkalmazott készítmény adását követő legfeljebb 18 órán át.
- Különböző vizsgálatok állnak rendelkezésre a florfenikol megoszlásáról ember és különböző állatfajok (sertések és borjak) hörgőváladékában. A rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy a tüdőszövetben/hörgőváladékban elért florfenikol koncentrációk legalább olyan magasak, mint a szérumban mérték. Bár juhoknál nem mérték ezeket az adatokat, ésszerűen feltételezhető, hogy a plazmában elért florfenikol koncentrációk tükrözni fogják a tüdőben elérteteket.

A CVMP elfogadta, hogy a MIC és a farmakokinetikai adatok a florfenikol baktericid kinetikájáról és posztantibiotikus hatásáról (PAE) rendelkezésre álló adatokkal együtt alátámasztják a javasolt kezelési intervallumot (24 óra) a legfeljebb 1 µg/ml MIC értékkel rendelkező célpatógének esetében, és arra utalnak, hogy a javasolt 20 mg/kg florfenikol dózis és a kezelések közötti javasolt intervallum (24 óra) megfelelő lesz az *M. haemolytica* és a *P. multocida* patogének esetében. A bizottság megjegyezte, hogy a juhok esetében jelenleg nincs nemzetközileg egyeztetett töréspont a florfenikol érzékenységre vonatkozóan. (A klinikai töréspont az a MIC érték, amelyet a klinikusok az egy bizonyos antimikrobiális szerrel szemben érzékeny vagy rezisztens baktériumok osztályozására, és ennél fogva a klinikai hatásosság mércéjeként használnak.)

Dóziskereső vizsgálat

A javasolt kezelési dózis alátámasztására a kérelmező átfogó dóziskereső vizsgálatot végzett egy olyan kísérleti légúti betegségmodell segítségével, melyben a tesztállatokat *M. haemolytica* baktériumokkal

provokálták. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a naponta egyszer, 10, 20 vagy 30 mg/kg dózisban alkalmazott florfenikol hatásos volt a juhok *M. haemolytica* által indukált tüdőgyulladásának kezelésében. A 4. és 6. napi rectalis hőmérséklet adatok (elsődleges változó) lineáris tendenciaelemzése arra utal, hogy a dózis-válasz függvény a 20 mg/kg florfenikol dózisonál platózott. A másodlagos változók (pl. mortalitás, patogén visszanyerés, tüdő tömege, elváltozás tömege) megerősítik, hogy a 20 mg/kg dózis hatásosabb a 10 mg/kg dózisonál. Úgy tűnik, hogy nem jelent előnyt a dózis 30 mg/kg-ra történő emelése.

A választott dózis és kezelések közötti intervallum összhangban volt a PK/PD adatokból levont következtetésekkel. A rendelkezésre álló farmakodinámiai adatok alapján a bizottság elfogadja, hogy a jelen vizsgálat alapján választott dózis feltehetően képes lesz megjósolni a *P. multocida* elleni hatásosságot is.

Helyszíni vizsgálat

A kérelmező egyetlen helyszíni vizsgálatot végzett a 20 mg/testtömegkg florfenikolt tartalmazó, intramuscularis úton, naponta egyszer, három napig a természetes úton szerzett légúti fertőzésekben szenvedő juhoknak adott tesztkészítmény hatásosságának és biztonságosságának meghatározására. A vizsgálatot Németországban és Spanyolországban végezték több vizsgálóhelyen. Elrendezés szempontjából a helyszíni vizsgálat követte az EMA/CVMP irányelvek ajánlásait. A helyszíni vizsgálat eredményei alapján a kérelmező azt a következtetést vonta le, hogy az elsődleges hatásossági paraméter (a sikertelen kezelések aránya) alapján a Nuflor hatásosabb (a 4. napon) vagy legalább olyan hatásos (a 11. napon), mint a 100 mg/ml oxitetraciklint tartalmazó pozitív kontroll készítmény, amikor juhok *M. haemolytica* vagy *P. multocida* okozta légzőszervi betegségének kezelésére alkalmazzák. A bizottság elfogadja a vizsgálat következtetéseit. Míg a bizottságnak fenntartásai vannak azzal kapcsolatban, hogy az oxitetraciklint használták pozitív kontrollként, elfogadja, hogy a kiválasztott komparátor készítmény hatásos a juhok légzőszervi betegségeinek kezelésében és gyakran első vonalbeli kezelésként alkalmazzák, mégpedig nagy valószínűséggel anélkül, hogy rendelkezésre állna bármiféle információ a betegséget okozó organizmusok érzékenységről. Ennél fogva pozitív kontrollként történő használata összhangban van a jelenlegi iránymutatással és szabályszerűnek tekinthető.

Összefoglalás

A kérelmező által írásban és szóbeli magyarázatként benyújtott valamennyi adat megfontolását követően a CVMP megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok megfelelőek az intramuscularis úton, napi 20 mg/kg dózisban, három egymást követő napon át a juhok *M. haemolytica* és *P. multocida* által okozott légúti betegségének kezelésére alkalmazott Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára hatásosságának alátámasztására. A CVMP azonban egyetértett azzal, hogy az alkalmazási előírás 4.9 pontját módosítani kell, hogy egyértelművé váljon, hogy a juhok esetében javasolt kezelési dózis és kezelési intervallum azon az időszakon alapul, amely alatt a közepes florfenikol koncentráció a MIC90 érték fölött marad (lásd a III. mellékletet).

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára hatóanyagként florfenikolt tartalmaz. A florfenikol szerkezetileg hasonló a tiamfenikolhoz, és hasonló farmakológiai tulajdonságokat mutat. A hatóanyag a szarvasmarhák és sertések légzőszervi betegségeinek kezelésére több európai uniós országban engedélyezett állatgyógyászati készítmények része.

A decentralizált eljárás keretében benyújtott kérelem a Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák számára jelenleg érvényben lévő forgalomba hozatali engedély kiterjesztésére irányul, és a juhokat kéri célfajként hozzáadni.

Közvetlen terápiás előnyök

A florfenikol előnye az, hogy segítségével hatásosan kezelhető a juhok *M. haemolytica* és *P. multocida* által okozott légúti betegsége.

További előnyök

Nincsenek.

Kockázatértékelés

A minőséget, felhasználói biztonságot, környezeti kockázatot és a maradékanyagokat nem értékelték ebben a betérjesztési eljárásban.

A célállatok biztonsága

A jelen betérjesztési eljárásban nem értékelték a dokumentációnak ezt a részét, mivel a referencia tagállam nem jelzett aggályt, és az eljárás során sem jelentettek aggályt, mivel a dózis megegyezik a referencia tagállam által javasolt és megállapított dózissal.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A terméktájékoztatóban foglalt figyelmeztetések továbbra is érvényesek a 2.4 pontban végrehajtott alábbi módosítás mellett. A jelen betérjesztési eljárás következményeképpen további kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések nem szükségesek. A sikertelen kezelések magas arányára és a hatásosság feltételezett hiányára vonatkozó aggályt az előny értékelése keretében vizsgálta a bizottság.

Az előny-kockázat profil értékelése

Összességében a Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára kockázat-előny profilját pozitívnak találták. A bizottság értékelte a készítmény hatásosságára – különösképpen a sikertelen kezelések magas arányára – vonatkozó aggályt, és megerősítette, hogy a készítmény hatásosnak bizonyult a juhajok *M. haemolytica* és *P. multocida* által okozott légúti betegségének kezelésében 20 mg/testtömegkg dózisban, naponta egyszer, intramuscularis úton alkalmazva három napon át.

Összefoglalás

A jelen betérjesztési eljárás keretében jelzett aggályokkal kapcsolatban benyújtott adatok alapján az Állatgyógyászati Készítmények Bizottsága (CVMP) megállapította, hogy az előny-kockázat profil kedvező.

Az alkalmazási előírás módosításának indoklása

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázatok formájában rendelkezésre bocsátott adatok mérlegelését követően a CVMP azt a következtetést vonta le, hogy:

- A MIC és a farmakokinetikai adatok a florfenikol baktericid kinetikájáról és posztantibiotikus hatásáról rendelkezésre álló adatokkal együtt alátámasztják a javasolt kezelési intervallumot (24 óra) a legfeljebb 1 µg/ml MIC értékkel rendelkező légúti célpatógének esetében, amikor a készítményt a javasolt 20 mg/kg florfenikol dózisban adják juhoknak,

- A javasolt adagolási rendet alátámasztja egy olyan kísérleti légúti betegségmodell segítségével végzett dóziskereső vizsgálat, melyben a tesztállatokat *Mannheimia haemolytica* alkalmazásával provokálták, és
- Az EMA/CVMP iránymutatások ajánlásaival összhangban végzett helyszíni vizsgálat azt mutatta, hogy a javasolt adagolási rend szerint alkalmazott Nuflor legalább olyan hatásos volt, mint az engedélyezett referenciakészítmény, a Terramycin 100 mg/ml, amikor juhok *Mannheimia haemolytica* vagy *Pasteurella multocida* által okozott légzőszervi betegségének kezelésére alkalmazták.

Az általános következtetés az, hogy a hatásossági adatok egésze megfelelően alátámasztja a Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára napi 20 mg/kg dózisban, három egymást követő napon át, intramuscularis úton történő alkalmazását a juhajok *M. haemolytica* és *P. multocida* okozta légzőszervi betegségének kezelésére. A CVMP azonban egyetértett azzal, hogy az alkalmazási előírás 4.9 pontját módosítani kell, hogy egyértelművé váljon, hogy a juhok esetében javasolt kezelési dózis és kezelési intervallum azon az időszakon alapul, amely alatt a közepes florfenikol koncentráció a MIC₉₀ érték fölött marad.

Ezért a CVMP megállapította, hogy a Dánia által emelt kifogás nem akadályozhatja meg Nuflor 300 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok számára forgalomba hozatali engedélyének kiadását, mivel a készítmény általános előny-kockázat profilja pozitív, amennyiben foganatosítják a terméktájékoztató javasolt változtatásait (lásd a III. mellékletet).

III.sz. Melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalójában, a címkében és a használati utasítás megfelelő részeiben végrehajtott módosítások

A hatályos készítmény jellemzőinek összefoglalója, címke és használati utasítás a Koordinációs Csoport eljárásának végső eredményeként alakult ki, a következő módosításokkal:

A következő szöveget a készítmény termékirodalmának megfelelő részeihez kell csatolni:

A készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

.....

Juh:

.....

Farmakokinetikai vizsgálatok szerint a javasolt adagban alkalmazott készítmény átlagos plazma koncentrációja legfeljebb 18 óráig marad a MIC₉₀ érték (1 µg/ml) felett. A rendelkezésre álló preklinikai adatok alátámasztják a kezelési intervallumot (24 óra) a legfeljebb 1 µg/ml MIC értékű kórokozókkal szemben.

Használati utasítás

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

.....

Juh:

.....

Farmakokinetikai vizsgálatok szerint a javasolt adagban alkalmazott készítmény átlagos plazma koncentrációja legfeljebb 18 óráig marad a MIC₉₀ érték (1 µg/ml) felett. A rendelkezésre álló preklinikai adatok alátámasztják a kezelési intervallumot (24 óra) a legfeljebb 1 µg/ml MIC értékű kórokozókkal szemben.