

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, delle concentrazioni del prodotto medicinale veterinario, delle specie animali, delle vie di somministrazione, dei richiedenti, negli Stati Membri

State Membro EU/EEA	Richiedente	Nome	forma farmaceutica	Concentrazione	specie Animali	Route of administration
Belgio	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Paesi Bassi	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Danimarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Francia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Germania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare

Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Paesi Bassi	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Lussemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Paesi Bassi	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Portogallo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
Spagna	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare

Regno Unito	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluzione iniettabile	300 mg/ml	Bovini e ovini	Bovini – sottocute e intramuscolare Ovini – intramuscolare
-------------	--	--	-----------------------	-----------	----------------	---

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Sintesi generale della valutazione scientifica di Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini

1. Introduzione

Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini contiene il principio attivo florfenicolo. Florfenicolo è strutturalmente simile a tiamfenicolo e ha un profilo farmacologico analogo. Il principio attivo è usato in medicinali per uso veterinario attualmente autorizzati in diversi Paesi dell'Unione europea per il trattamento di malattie respiratorie nei bovini e nei suini. Per gli ovini, l'indicazione proposta è il trattamento di infezioni delle vie respiratorie dovute a *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) e *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) sensibili a florfenicolo a una dose di 20 mg di florfenicolo/kg di peso corporeo per via intramuscolare ogni giorno per tre giorni consecutivi.

Il richiedente Intervet International BV presentò una domanda di procedura decentrata (DCP) per un'estensione (articolo 19 del regolamento (CE) n. 1234/2008) dell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente per Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini per aggiungere gli ovini come specie di destinazione. La domanda fu presentata all'Irlanda come Stato membro di riferimento e a Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna e Regno Unito come Stati membri interessati.

Nel corso della procedura decentrata, due Stati membri interessati individuarono gravi rischi potenziali relativamente alle indicazioni proposte (Francia) e all'efficacia del prodotto (Danimarca). Questi problemi rimasero irrisolti e fu quindi avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali veterinari. Nel corso della procedura il richiedente fornì ulteriori dati e i problemi sollevati dalla Francia relativamente alle indicazioni proposte furono risolti. I timori manifestati dalla Danimarca rimasero irrisolti e di conseguenza il 21 settembre 2011 la questione fu deferita al comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP).

I timori manifestati per questa procedura di deferimento riguardavano l'efficacia del prodotto. Sulla base dei dati del fascicolo riguardo alle concentrazioni minime inibenti (MIC) per florfenicolo ($MIC_{90} = 1 \mu g/ml$) e prendendo in considerazione il profilo farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) del plasma, il periodo di esposizione al dosaggio MIC_{90} fu ritenuto troppo breve dallo Stato membro obiettante. Inoltre i tassi di fallimento del trattamento nello studio clinico sul campo presentato dal richiedente erano considerati troppo alti. Per lo Stato membro che aveva sollevato obiezioni questo destava il timore di un potenziale sottodosaggio e che ci potesse essere un aumento del rischio di sviluppare resistenza a florfenicolo.

2. Valutazione dei dati presentati

Per rispondere ai timori espressi dalla procedura di deferimento, il richiedente presentò tutti i dati sull'efficacia disponibili per gli ovini.

Dati farmacocinetici/farmacodinamici (PK/PD)

L'adeguatezza dell'intervallo del trattamento fu uno dei principali punti di discussione nel corso della procedura di deferimento. C'era il timore che una dose di 20 mg florfenicolo/kg somministrata per via intramuscolare ogni 24 ore non avrebbe conservato una concentrazione attiva/efficace di florfenicolo al sito dell'infezione nel corso dell'intervallo del trattamento (24 ore).

Il richiedente fornì dati farmacodinamici e farmacocinetici dettagliati per giustificare la dose proposta per l'indicazione rivendicata. Questi dati possono essere riassunti come segue:

- i valori MIC₉₀ di florfenicolo rientrano nell'intervallo di 0,5 – 1 µg/ml per i patogeni target *M. haemolytica* e *P. multocida*. I ceppi isolati su cui si basano i dati MIC furono raccolti da ovini con affezioni delle vie respiratorie tra il 2006 e il 2010.
- Dai dati farmacodinamici presentati si possono trarre le seguenti conclusioni:
 - florfenicolo ha un pronunciato effetto battericida con valori di concentrazione minima battericida (MBC) uguali, o una diluizione più alta, rispetto alla MIC dei ceppi testati. Una concentrazione di florfenicolo di 4 x MIC (2 µg/ml) aveva come risultato una diminuzione della conta batterica del 99,9% (pari a 3 log per goccia) in 4 - 8 ore per i ceppi isolati di *M. haemolytica*. Similmente, una concentrazione di florfenicolo di 2 x MIC (0,5-1 µg/ml) aveva come risultato una riduzione di 3 log per goccia nella conta batterica in 10 - 24 ore per i ceppi isolati di *P. multocida*. Dai dati su *M. haemolytica*, si può rilevare che il tempo necessario a raggiungere una riduzione pari a 3 log diminuiva con l'aumentare della concentrazione di florfenicolo; e
 - dopo solo 2 ore di esposizione florfenicolo evidenzia un effetto post-antibiotico (che va da 1 a 3 ore a concentrazioni ≥ 1 µg/ml). I dati suggeriscono che se le concentrazioni di florfenicolo in plasma e/o nei tessuti sono superiori alla MIC per più di due ore, sussiste la probabilità di un marcato effetto post-antibiotico.
- Sebbene fossero stati osservati alcuni trend di dipendenza dalla concentrazione per ceppi di *M. haemolytica*, l'effetto battericida/cinetico non aumenta drasticamente con la concentrazione dell'antibiotico superiore alla MIC o due volte la MIC. Pertanto florfenicolo si comporta essenzialmente come un antibiotico battericida tempo-dipendente. I dati disponibili suggeriscono quindi che per questo antibiotico il parametro più rilevante per la previsione dell'efficacia è il tempo, prima della MIC.
- Sulla base dei dati generati nello studio farmacocinetico principale, la somministrazione per via intramuscolare della dose proposta quale dose raccomandata per il trattamento dava come risultato concentrazioni di picco nel siero pari a ~9 - 10 µg/ml a circa 1 ora dopo il trattamento. Si stimava che l'emivita di eliminazione fosse $13,76 \pm 6,42$ ore. La somministrazione ripetuta di 20 mg/kg una volta al giorno per tre giorni (posologia proposta) aveva come risultato un certo accumulo (fattore di accumulo pari a 1,48). La concentrazione media di florfenicolo nel siero rimaneva di superiore a 1 µg/ml (MIC₉₀) fino a un massimo di 18 ore dopo la somministrazione del prodotto alla dose raccomandata per il trattamento.
- È disponibile una serie di studi sulla distribuzione di florfenicolo nelle secrezioni bronchiali nell'essere umano e in diverse specie animali (suini e vitelli). Sulla base dei dati disponibili sembrerebbe che le concentrazioni di florfenicolo raggiunte nel tessuto polmonare e/o secrezioni bronchiali sono alte almeno quanto quelle rilevate nel siero. Anche se non sono stati generati dati simili per gli ovini, è ragionevole ipotizzare che le concentrazioni di florfenicolo raggiunte nel plasma corrispondano a quelle che saranno raggiunte nei polmoni.

Il CVMP concordò che MIC e dati farmacocinetici, con insieme a quanto è noto sulla cinetica battericida e l'effetto post antibiotico (PAE) di florfenicolo, giustificano l'intervallo raccomandato per il trattamento (24 ore) per patogeni target con MIC fino a 1 µg/ml e suggeriscono che la dose proposta di 20 mg florfenicolo/kg e l'intervallo proposto tra trattamenti di 24 ore sarebbero appropriati per essere testati in un ambito clinico per il trattamento di infezioni respiratorie associate a *M. haemolytica* e *P. multocida*. Va notato che, attualmente, per i patogeni delle malattie respiratorie negli ovini non c'è un valore di breakpoint accettato a livello internazionale per la sensibilità a florfenicolo (il breakpoint clinico è un valore MIC usato dai clinici per classificare i batteri come sensibili o resistenti a un certo antimicrobico ed è pertanto una misura dell'efficacia clinica).

Studio per la determinazione del dosaggio

A supporto della dose proposta quale dose raccomandata per il trattamento, il richiedente svolse un ampio studio per la determinazione del dosaggio utilizzando un modello sperimentale di malattia respiratoria in cui gli animali sottoposti a sperimentazione furono eccitati con *M. haemolytica*. I risultati dello studio dimostrarono che florfenicolo somministrato una volta al giorno a una dose di 10, 20 o 30 mg/kg era efficace per il trattamento della polmonite indotta da *M. haemolytica* negli ovini. Le analisi del trend lineare dei dati della temperatura rettale al giorno 4 e al giorno 6 (variabile primaria) suggeriscono che un plateau di risposta alla dose veniva raggiunto a un dosaggio di 20 mg/kg di florfenicolo. Le variabili secondarie (per es. mortalità, recupero dei patogeni, peso polmonare, peso della lesione) confermano che la risposta a 20 mg/kg è superiore a una dose di 10 mg/kg. Non sembra esserci alcun vantaggio nell'aumentare la dose fino a 30 mg/kg.

La dose selezionata e l'intervallo tra trattamenti erano in linea con le conclusioni PK/PD. Alla luce dei dati farmacodinamici disponibili, è stato accettato che una dose determinata sulla base di questo studio debba essere anche un indicatore della probabile efficacia contro *P. multocida*.

Studio sul campo

Il richiedente svolse un singolo studio sul campo per determinare l'efficacia e la sicurezza del prodotto oggetto del test somministrato a 20 mg di florfenicolo/kg di peso corporeo per via intramuscolare una volta al giorno per tre giorni a ovini che avevano contratto naturalmente infezioni respiratorie. Lo studio fu condotto presso siti multipli in Germania e Spagna. Per quanto riguarda la strutturazione, lo studio sul campo seguiva le raccomandazioni di orientamento dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e/o del CVMP. Alla luce dei risultati dello studio sul campo, il richiedente giunse alla conclusione che sulla base del parametro dell'efficacia primaria / tassi di fallimento del trattamento, Nuflor può essere considerato superiore (al giorno 4) o non inferiore (al giorno 11) al prodotto usato come controllo positivo contenente 100 mg/ml di ossitetraciclina se utilizzato per il trattamento di malattie respiratorie negli ovini associate a *M. haemolytica* o *P. multocida*. Le conclusioni dello studio sono accettate. Sebbene vi fosse qualche riserva sull'uso di ossitetraciclina come controllo positivo, è accettato che il prodotto di raffronto scelto è ufficialmente usato per le malattie respiratorie negli ovini ed è comunemente utilizzato come terapia di prima linea che viene molto probabilmente somministrata senza alcuna informazione sulla sensibilità degli organismi che causano tali malattie. Il suo uso come controllo positivo, quindi, è in linea con le attuali indicazioni ed è considerato legittimo.

Conclusioni

Avendo considerato tutti i dati presentati per iscritto e la spiegazione orale fornita dal richiedente, il CVMP è giunto alla conclusione che i dati disponibili sono adeguati a confermare l'efficacia di Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini alla dose di 20 mg/kg al giorno attraverso la via di somministrazione intramuscolare per tre giorni consecutivi per il trattamento delle malattie respiratorie negli ovini associate a *M. haemolytica* e *P. multocida*. Il CVMP, tuttavia, ha concordato sul fatto che il paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato in modo da chiarire che la dose raccomandata per il trattamento e l'intervallo di trattamento negli ovini si basano sulle concentrazioni medie di florfenicolo nel tempo tenute al di sopra di MIC90 (vedere allegato III).

3. Valutazione rischi/benefici

Introduzione

Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini contiene il principio attivo florfenicolo. Florfenicolo è strutturalmente simile a tiamfenicolo e ha un profilo farmacologico analogo. Il principio

attivo è contenuto nei prodotti medicinali per uso veterinario attualmente autorizzati in diversi Paesi dell'Unione europea per il trattamento di malattie respiratorie nei bovini e nei suini.

La domanda in questione, presentata attraverso la procedura decentrata, è un'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente per Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, finalizzata ad aggiungere gli ovini come specie di destinazione.

Benefici terapeutici diretti

Il beneficio di florfenicolo è che le malattie respiratorie negli ovini associate a *M. haemolytica* e *P. multocida* sensibili possono essere trattate efficacemente.

Ulteriori benefici

Nessuno.

Valutazione dei rischi

In questa procedura di deferimento non furono valutati qualità, sicurezza dell'utilizzatore, rischio ambientale e residui.

Sicurezza dell'animale di destinazione

Questa parte del dossier non fu valutata in questa procedura di deferimento perché non fu notificato alcun timore da parte dello Stato membro di riferimento né fu sollevato alcun dubbio durante la procedura poiché la dose resta quella proposta e confermata dallo Stato membro di riferimento.

Gestione o misure di mitigazione del rischio

Le avvertenze presenti nella letteratura del prodotto restano appropriate alla modifica indicata nel seguente paragrafo 2.4. A seguito di questa procedura di deferimento non è necessaria alcuna ulteriore misura di gestione del rischio né di mitigazione. I timori connessi all'alto tasso di fallimento e alla presunta mancanza di efficacia hanno trovato risposta nella valutazione dei benefici.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Nel complesso il rapporto rischi/benefici è considerato positivo per Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini. I timori relativi all'efficacia del prodotto - in particolare l'alto tasso di fallimento - sono stati valutati e si conferma che il prodotto si è dimostrato efficace nel trattamento delle malattie respiratorie negli ovini associate a *M. Haemolytica* e *P. multocida* se somministrato a una dose 20 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno attraverso la via di somministrazione intramuscolare per tre giorni.

Conclusioni

Sulla base dei dati presentati in relazione ai timori notificati per la presente procedura di deferimento, il comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP) è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici è favorevole.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Avendo considerato tutti i dati presentati per iscritto e la spiegazione orale il CVMP ha concluso che:

- MIC e dati farmacocinetici, insieme a quanto noto sulla cinetica battericida e l'effetto post antibiotico di florfenicolo, giustificano l'intervallo raccomandato per il trattamento (24 ore) per

patogeni target delle vie respiratorie con MIC fino a 1 µg/ml quando il prodotto è somministrato agli ovini alla dose proposta di 20 mg florfenicolo/kg di peso corporeo;

- il programma di dosaggio proposto è giustificato da uno studio di determinazione del dosaggio che utilizzò un modello sperimentale di malattia respiratoria in cui gli animali sottoposti a sperimentazione furono eccitati con *Mannheimia haemolytica*; e
- uno studio sul campo condotto ai sensi delle raccomandazioni contenute nelle linee guida di EMA/CVMP dimostrò che Nuflor, somministrato secondo il programma di dosaggio proposto, era non inferiore al prodotto di riferimento autorizzato, Terramicina 100 mg/ml, se utilizzato per il trattamento di malattie respiratorie negli ovini associate con *Mannheimia haemolytica* o *Pasteurella multocida*.

La conclusione generale indica che la serie di dati sull'efficacia nel suo complesso è adeguata a supportare l'efficacia di Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini alla dose di 20 mg/kg al giorno attraverso la via di somministrazione intramuscolare per tre giorni consecutivi per il trattamento delle malattie respiratorie negli ovini associate a *M. haemolytica* e *P. multocida*. Il CVMP, tuttavia, ha concordato sul fatto che il paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato in modo da chiarire che la dose raccomandata per il trattamento e l'intervallo di trattamento negli ovini si basano sulle concentrazioni medie di florfenicolo nel tempo tenute al di sopra di MIC₉₀.

Il CVMP, pertanto, è giunto alla conclusione che le obiezioni sollevate dalla Danimarca non debbano impedire il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Nuflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini poiché il rapporto complessivo rischi/benefici del prodotto è positivo, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto di cui all'allegato III.

Allegato III

Modifiche nelle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo validi, sono la versione finale raggiunta durante la procedura del gruppo di coordinamento, con le seguenti modifiche

Aggiungere il testo seguenti nelleadatte sezioni delle informazioni sul prodotto

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

.....

Ovini

.....

Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato che le concentrazioni medie plasmatiche restano al di sopra dei valori di MIC₉₀ (1 µg/ml) per oltre 18 ore dopo la somministrazione del prodotto alla dose raccomandata per il trattamento. I dati pre-clinici supportano l'intervallo del trattamento raccomandato (24 ore) per i patogeni target con MIC up fino a 1 µg/ml.

Foglietto illustrativo

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE , VIE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

.....

Ovini:

.....

Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato che le concentrazioni medie plasmatiche restano al di sopra dei valori di MIC₉₀ (1 µg/ml) per oltre 18 ore dopo la somministrazione del prodotto alla dose raccomandata per il trattamento. I dati pre-clinici supportano l'intervallo del trattamento raccomandato (24 ore) per i patogeni target con MIC up fino a 1 µg/ml.