

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêuticas, dosagem do medicamento veterinário, espécie alvo, vias de administração, titular de autorização de introdução no mercado nos Estados Membros

Estado Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
França	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Alemanha	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Grécia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Itália	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular

Estado Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Luxemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Holanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Espanha	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular
Reino Unido	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solução injetável	300 mg/ml	Bovinos e ovinos	Bovinos – subcutâneo e intramuscular Ovinos - intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica do Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos

1. Introdução

Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos contém florfenicol como substância ativa. O florfenicol é estruturalmente aparentado do tianfenicol e possui um perfil farmacológico semelhante. A substância ativa está incluída nos medicamentos veterinários que, atualmente, estão autorizados em diversos países na União Europeia para utilização em bovinos e suínos para o tratamento da doença respiratória. No caso dos ovinos, a indicação proposta é para o tratamento de infeções do trato respiratório causadas por *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) e *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) suscetíveis ao florfenicol numa dose de 20 mg de florfenicol/kg de peso corporal por via intramuscular diariamente, durante três dias consecutivos.

O requerente, a Intervet International BV, submeteu um pedido relativo a um procedimento descentralizado (PDC) para uma extensão (artigo 19.º do Regulamento (CE) 1234/2008) da Autorização de Introdução no Mercado existente do Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos para adicionar os ovinos como uma espécie-alvo. O pedido foi submetido à Irlanda como Estado-Membro de referência e à Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Luxemburgo, Países Baixos, Portugal, Espanha e Reino Unido como Estados-Membros envolvidos.

No decurso do procedimento descentralizado, dois Estados-Membros envolvidos identificaram potenciais riscos graves relativamente às indicações propostas (França) e à eficácia do medicamento (Dinamarca). Estas questões não foram resolvidas e, por conseguinte, foram remetidas para o CMD(h), o qual deu início a um processo de arbitragem nos termos do n.º 1 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE. Durante o procedimento, o requerente forneceu dados adicionais e as questões levantadas pela França relativamente às indicações propostas foram resolvidas. As preocupações manifestadas pela Dinamarca mantiveram-se por resolver e, por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP a 21 de setembro de 2011.

As preocupações manifestadas relativamente a este processo de arbitragem diziam respeito à eficácia do medicamento. Com base nos dados do dossiê referentes às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para o florfenicol ($CIM_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) e considerando o seu perfil plasmático farmacocinético/farmacodinâmico (FC/FD), o Estado-Membro discordante considerava que o período de exposição à dosagem com CIM_{90} era demasiado curto. Além disso, as taxas de falha do tratamento no estudo do campo clínico submetido pelo requerente foram consideradas demasiado elevadas. Para o Estado-Membro discordante, isto deu origem a preocupações quanto ao potencial de subdosagem e à possibilidade de aumento do risco de desenvolvimento de resistência ao florfenicol.

2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações apresentadas no âmbito da arbitragem, o requerente apresentou todos os dados de eficácia disponíveis para os ovinos.

Dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (FC/FD)

A adequação do intervalo do tratamento foi um dos principais pontos de discussão no decurso do processo de arbitragem. Foi manifestada a preocupação de que uma dose de 20 mg de florfenicol/kg administrada por via intramuscular de 24 em 24 horas não conseguiria manter uma concentração ativa/efetiva do florfenicol no local da infeção durante o intervalo de tratamento intermédio (ou seja, 24 horas).

O requerente forneceu dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos detalhados para justificar a dose proposta para a indicação reivindicada. Esses dados podem ser resumidos da seguinte forma:

- Os valores da CIM₉₀ do florfenicol variam entre 0,5 e 1 µg/ml no caso dos agentes patogénicos alvo *M. haemolytica* e *P. multocida*. Os isolados com base nos quais os dados da CIM se baseiam foram recolhidos em ovinos com doença do trato respiratório entre 2006 e 2010.
- É possível chegar às seguintes conclusões a partir dos dados farmacodinâmicos apresentados:
 - o florfenicol apresenta um efeito bactericida marcado com valores relativos à concentração bactericida mínima (CBM) que são idênticos, ou uma diluição mais elevada, do que a CIM das estirpes testadas. Uma concentração do florfenicol de 4 x CIM (2 µg/ml) resultou numa diminuição da contagem bacteriana de 99,9% (queda de 3 logaritmos) no espaço de 4 a 8 horas no caso de isolados da *M. haemolytica*. De modo semelhante, uma concentração do florfenicol de 2 x CIM (0,5-1 µg/ml) resultou numa queda de 3 logaritmos da contagem bacteriana no espaço de 10 a 24 horas no caso de isolados da *P. multocida*. A partir dos dados da *M. haemolytica*, é possível constatar que o período de tempo para alcançar uma redução de 3 logaritmos diminuiu com o aumento da concentração do florfenicol; e,
 - após uma exposição de apenas duas horas, o florfenicol apresenta um efeito pós-antibiótico (entre 1 a 3 horas em concentrações ≥1 µg/ml). Os dados sugerem que se as concentrações do florfenicol no plasma/tecido forem superiores à CIM por duas horas a mais, é provável verificar-se a ocorrência de um efeito pós-antibiótico marcado.
- Apesar de se terem observado algumas tendências dependentes da concentração no caso das estirpes da *M. haemolytica*, o efeito/cinética de erradicação não aumenta de forma drástica com a concentração do antibiótico superior à CIM ou duas vezes a CIM. Assim, o florfenicol comporta-se fundamentalmente como um antibiótico bactericida dependente do tempo. Por conseguinte, os dados disponíveis sugerem que, no caso deste antibiótico, o parâmetro mais relevante para previsão da eficácia é o período de tempo superior à CIM.
- Com base em dados gerados no estudo farmacocinético essencial, a administração intramuscular da dose de tratamento recomendada proposta resultou em concentrações séricas de pico médias de ~9 - 10 µg/ml cerca de 1 hora após o tratamento. A semivida de eliminação foi estimada como correspondendo a 13,76 ± 6,42 horas. A administração repetida de 20 mg/kg uma vez por dia durante três dias (posologia proposta) resultou em alguma acumulação (fator de acumulação de 1,48). A concentração média do florfenicol no soro manteve-se acima de 1 µg/ml (CIM₉₀) durante até 18 horas após a administração do medicamento na dose de tratamento recomendada.
- Existe disponível uma diversidade de estudos relativos à distribuição do florfenicol em secreções brônquicas no ser humano e em diversas espécies animais (suínos e vitelos). Com base nos dados disponíveis, as concentrações do florfenicol alcançadas no tecido pulmonar/secreções brônquicas são, aparentemente, tão elevadas quanto as detetadas no soro. Apesar de não terem sido gerados dados semelhantes nos ovinos, mostra-se razoável pressupor que as concentrações do florfenicol alcançadas no plasma refletem as que serão alcançadas nos pulmões.

O CVMP aceitou que a CIM e os dados farmacocinéticos, analisados em conjunto com aquilo que se sabe acerca da cinética de erradicação do florfenicol e do efeito pós-antibiótico (EPA), suportam o intervalo de tratamento recomendado (24 horas) para os agentes patogénicos alvo com uma CIM até 1 µg/ml e sugere que a dose proposta de 20 mg de florfenicol/kg e o intervalo de tratamento intermédio proposto de 24 horas devem ser adequados para o teste no enquadramento clínico para o tratamento da infeção respiratória associada à *M. haemolytica* e à *P. multocida*. Constata-se que, atualmente, no caso dos agentes patogénicos da doença respiratória ovina, não existe um limite internacionalmente acordado em termos de sensibilidade do florfenicol. (O limite clínico é um valor CIM utilizado pelos clínicos para classificar as bactérias como suscetíveis ou resistentes a um antimicrobiano específico e é, por conseguinte, uma medida da eficácia clínica.)

Estudo de determinação da dose

Como suporte da dose de tratamento recomendada proposta, o requerente realizou um estudo abrangente de determinação da dose através de um modelo experimental de doença respiratória no qual os animais de teste foram sujeitos ao contacto com a *M. haemolytica*. Os resultados deste estudo vieram demonstrar que o florfenicol administrado uma vez por dia numa dose de 10, 20 ou 30 mg/kg foi eficaz no tratamento da pneumonia em ovinos induzida pela *M. haemolytica*. As análises da tendência linear dos dados da temperatura retal do Dia 4 e Dia 6 (variável primária) sugerem que se alcançou um plateau de resposta à dose com a dosagem de 20 mg/kg de florfenicol. As variáveis secundárias (por exemplo, mortalidade, recuperação do agente patogénico, peso pulmonar e peso da lesão) confirmam que 20 mg/kg é superior a uma dose de 10 mg/kg. Não parece existir qualquer vantagem em aumentar a dose para 30 mg/kg.

A dose seleccionada e o intervalo de tratamento intermédio estiveram em consonância com as conclusões FC/FD. Com base nos dados farmacodinâmicos disponíveis, aceita-se que uma dose seleccionada com base neste estudo deveria ser também preditiva da eficácia provável contra a *P. multocida*.

Estudo de campo

O requerente realizou um único estudo de campo para determinar a eficácia e a segurança do medicamento de teste administrado numa dose de 20 mg de florfenicol/kg de peso corporal por via intramuscular uma vez por dia durante três dias a ovinos com infeções respiratórias contraídas de forma natural. O estudo foi levado a cabo em diversos locais na Alemanha e em Espanha. Em termos de desenho, o campo de estudo seguiu as recomendações da norma orientadora da EMA/CVMP. Com base nos achados do estudo de campo, o requerente concluiu que, de acordo com o parâmetro de eficácia primário (taxas de falha do tratamento), o Nuflor pode ser considerado superior (no Dia 4) ou não inferior (no Dia 11) ao medicamento de controlo positivo contendo 100 mg/ml de oxitetraciclina, quando utilizado para o tratamento de doença respiratória em ovinos associada à *M. haemolytica* ou à *P. multocida*. As conclusões do estudo são aceites. Ainda que existam algumas reservas quanto à utilização da oxitetraciclina como controlo positivo, aceita-se que o medicamento comparador escolhido seja reivindicado para a doença respiratória ovina, sendo habitualmente empregue como uma terapêutica de primeira linha que, com maior probabilidade, será administrada sem qualquer informação relativamente à sensibilidade dos organismos causadores. Por conseguinte, a sua utilização como controlo positivo está em consonância com a diretriz existente e é considerada legítima.

Conclusão

Tendo considerado todos os dados submetidos por escrito e na explicação oral apresentada pelo requerente, o CVMP concluiu que os dados disponíveis são adequados para suportar a eficácia do Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos na dose de 20 mg/kg por dia através da via de administração intramuscular durante três dias consecutivos no tratamento da doença respiratória ovina associada à *M. haemolytica* e à *P. multocida*. Contudo, o CVMP concordou que a secção 4.9 do Resumo das Características do Medicamento deverá ser alterada para esclarecer que a dose de tratamento recomendada e o intervalo de tratamento para os ovinos se baseiam no tempo de manutenção das concentrações médias do florfenicol acima da CIM90 (ver Anexo III).

3. Avaliação risco-benefício

Introdução

Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos contém florfenicol como substância ativa. O florfenicol é estruturalmente aparentado do tianfenicol e possui um perfil farmacológico semelhante.

A substância ativa está incluída nos medicamentos veterinários que, atualmente, estão autorizados em diversos países na União Europeia para utilização em bovinos e suínos para o tratamento da doença respiratória.

O pedido em questão, submetido através do procedimento descentralizado, é uma extensão da Autorização de Introdução no Mercado existente do Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos para adicionar os ovinos como uma espécie-alvo.

Benefícios terapêuticos diretos

O benefício do florfenicol é que a doença respiratória ovina associada à *M. haemolytica* e à *P. multocida* suscetíveis pode ser tratada com eficácia.

Benefícios adicionais

Não existentes.

Avaliação do risco

A qualidade, a segurança do utilizador, o risco ambiental e os resíduos não foram avaliados neste processo de arbitragem.

Segurança do animal-alvo

Esta parte do dossiê não foi avaliada neste processo de arbitragem na medida em que nenhuma preocupação foi notificada pelo Estado-Membro de referência nem foi apresentada qualquer preocupação durante o procedimento dado que a dose se mantém conforme proposto e concluído pelo Estado-Membro de referência.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

As advertências incluídas na literatura do medicamento continuam a ser adequadas com a alteração indicada na secção 2.4 abaixo. Não são necessárias medidas adicionais de mitigação ou gestão dos riscos como uma consequência deste processo de arbitragem. A preocupação relacionada com a elevada taxa de falha e a suposta falta de eficácia foi abordada na avaliação do benefício.

Avaliação da relação risco-benefício

Globalmente, a relação risco-benefício é considerada positiva para Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos. A preocupação relacionada com a eficácia do medicamento – sobretudo com a taxa de falha alta – foi avaliada, tendo sido confirmado que o medicamento demonstrou ser eficaz no tratamento da doença respiratória ovina associada à *M. Haemolytica* e *P. multocida* quando administrado numa dose de 20 mg/kg de peso corporal uma vez por dia pela via de administração intramuscular durante três dias.

Conclusão

Com base nos dados apresentados relacionados com as preocupações notificadas para este processo de arbitragem, o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) concluiu que a relação risco-benefício era favorável.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento

Tendo considerado todos os dados submetidos por escrito e na explicação oral, o CVMP concluiu que:

- A CIM e os dados farmacocinéticos, analisados em conjunto com aquilo que se sabe acerca da cinética de erradicação do florfenicol e do efeito pós-antibiótico (EPA), suportam o intervalo de tratamento recomendado (24 horas) para os agentes patogénicos alvo do trato respiratório com uma CIM até 1 µg/ml quando o medicamento é administrado a ovinos na dose proposta de 20 mg de florfenicol/kg de peso corporal,
- O calendário posológico proposto é suportado por um estudo de determinação da dose através de um modelo experimental de doença respiratória no qual os animais de teste foram sujeitos ao contacto com a *M. haemolytica*, e
- Um estudo de campo relacionado em consonância com as recomendações da norma orientadora da EMA/CVMP mostrou que o Nuflor, administrado de acordo com o calendário posológico proposto, foi não inferior ao medicamento de referência autorizado, Terramycin 100 mg/ml, quando utilizado para o tratamento da doença respiratória em ovinos associada à *Mannheimia haemolytica* ou à *Pasteurella multocida*.

A conclusão global é que o conjunto de dados de eficácia como um todo é adequado para suportar a eficácia do Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos na dose de 20 mg/kg por dia através da via de administração intramuscular durante três dias consecutivos no tratamento da doença respiratória ovina associada à *M. haemolytica* e à *P. multocida*. Contudo, o CVMP concordou que a secção 4.9 do Resumo das Características do Medicamento deverá ser alterada para esclarecer que a dose de tratamento recomendada e o intervalo de tratamento para os ovinos se baseiam no tempo de manutenção das concentrações médias do florfenicol acima da CIM₉₀.

Por conseguinte, o CVMP concluiu que as objeções apresentadas pela Dinamarca não devem impedir a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Nuflor 300 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos na medida em que a relação risco-benefício do medicamento é positiva, sujeita às alterações recomendadas na Informação do Medicamento estabelecida no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

O Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes alterações:

Adicionar o seguinte texto nas secções relevantes da informação do medicamento veterinário:

Resumo das Características do medicamento

4.9 Posologia e via de administração

.....

Ovinos:

.....

Os estudos farmacocinéticos demonstraram que as concentrações média plasmática permanecem acima da CMI₉₀ (1 µg/ml) durante até 18 horas após a administração do medicamento veterinário com a dose recomendada de tratamento. Os dados pré-clínicos suportam o intervalo recomendado do tratamento (24 horas) para patógenos alvo com CMI até 1 µg/ml.

Folheto Informativo

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIAS E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

.....

Ovinos:

.....

Os estudos farmacocinéticos demonstraram que as concentrações média plasmática permanecem acima da CMI₉₀ (1 µg/ml) durante até 18 horas após a administração do medicamento veterinário com a dose recomendada de tratamento. Os dados pré-clínicos suportam o intervalo recomendado do tratamento (24 horas) para patógenos alvo com CMI até 1 µg/ml.