

Anexa I

Lista cu numele, forma farmaceutică, concentrația produsului medicinal veterinar, speciile de animale, căile de administrare, solicitantul în statul membru

Stat Membru EU/EEA	Solicitant	Nume	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Cale de administrare
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Danemarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Franta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Germania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vacis oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular

Stat Membru EU/EEA	Solicitant	Nume	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Cale de administrare
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Olanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Portugalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Spania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular
Regatul Unit	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Vaci și oi	Vaci – subcutanat și intramuscular Oi - intramuscular

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine

1. Introducere

Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine, conține substanța activă florfenicol. Florfenicolul are o structură înrudită cu tiamfenicolul și un profil farmacologic similar. Substanța activă este inclusă în produse medicamentoase veterinare care sunt în prezent autorizate în mai multe țări din Uniunea Europeană pentru utilizarea la bovine și porcine pentru tratamentul bolilor respiratorii. În cazul ovinelor, indicația propusă este pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator cauzate de *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) și *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) susceptibile la florfenicol la o doză de 20 mg florfenicol/kg greutate corporală, administrată zilnic pe cale intramusculară, timp de trei zile consecutive.

Solicitantul, Intervet International BV, a depus o cerere pentru o procedură descentralizată pentru extinderea (articolul 19 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008) prezentei autorizații de introducere pe piață pentru Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, în vederea adăugării ovinelor ca specie țintă. Cererea a fost înaintată către Irlanda, ca stat membru de referință, și Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Țările de Jos, Portugalia, Spania și Regatul Unit, ca state membre în cauză.

Pe durata procedurii descentralizate două state membre în cauză au identificat riscuri grave potențiale privind indicațiile propuse (Franța) și eficacitatea produsului (Danemarca). Aceste probleme au rămas nerezolvate și, prin urmare, a fost înaintată CMD(v) o sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. Pe durata procedurii, solicitantul a furnizat date suplimentare, iar problemele semnalate de Franța în privința indicațiilor propuse au fost rezolvate. Motivele de îngrijorare semnalate de Danemarca au rămas nerezolvate și, în consecință, chestiunea a fost sesizată în fața CVMP la data de 21 septembrie 2011.

Motivele de îngrijorare semnalate pentru această procedură de sesizare au avut legătură cu eficacitatea produsului. Pe baza datelor din dosar referitoare la concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru florfenicol ($CMI_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) și luând în considerare profilul farmacocinetic/farmacodinamic (FC/FD) plasmatic al acestuia, statul membru care a ridicat obiecții a considerat că perioada de expunere la intensitatea CMI_{90} era prea scurtă. În plus, rata de eșec a tratamentului din studiul clinic de teren, care au fost înaintate de către solicitant, a fost considerată prea mare. Pentru statul membru care a ridicat obiecții acest fapt a dat naștere la motive de îngrijorare, conform cărora există posibilitatea unei sub-dozări și a unei creșteri a riscului de dezvoltare a rezistenței la florfenicol.

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare semnalate în cadrul sesizării, solicitantul a prezentat toate datele disponibile privind eficacitatea în cazul ovinelor.

Date farmacocinetice/farmacodinamice (FC/FD)

Caracterul adecvat al intervalului terapeutic a fost unul din principalele puncte de discuție din timpul procedurii de sesizare. A existat un motiv de îngrijorare conform căruia o doză de 20 mg florfenicol/kg, administrată intramuscular la fiecare 24 de ore, nu ar menține o concentrație activă/eficace de florfenicol la locul infecției pentru intervalul terapeutic intermediar (adică, 24 de ore).

Solicitantul a furnizat date farmacodinamice și farmacocinetice detaliate pentru a justifica doza propusă pentru indicația revendicată. Respectiv date pot fi rezumate după cum urmează:

- Valorile CMI₉₀ de florfenicol se află în intervalul 0,5 – 1 µg/ml pentru agenții patogeni țintă *M. haemolytica* și *P. multocida*. Probele izolate pe baza cărora au fost stabilite datele CMI au fost colectate între 2006 și 2010 de la ovinele cu boli ale tractului respirator.
- Din datele farmacodinamice prezentate se pot concluziona următoarele:
 - florfenicol are un efect bactericid pronunțat cu valori ale concentrației minime bactericide (CMB) identice sau cu o diluție mai mare decât CMI ale tulpinilor testate. O concentrație a florfenicol egală cu 4 x CMI (2 µg/ml) a determinat o scădere a numărului bacteriilor cu 99,9% (scădere cu 3-Log) în 4 - 8 ore în cazul probelor izolate de *M. haemolytica*. În mod similar, o concentrație a florfenicol egală cu 2 x CMI (0,5-1 µg/ml) a determinat o scădere cu 3-Log a numărului bacteriilor în 10 - 24 de ore în cazul probelor izolate de *P. multocida*. Din datele referitoare la *M. haemolytica*, se poate observa că intervalul de timp necesar pentru a atinge o scădere cu 3-Log s-a redus o dată cu creșterea concentrației de florfenicol;
 - după numai două ore de expunere, florfenicol a prezentat un efect post-antibiotic (variind între 1 - 3 ore la concentrații ≥ 1 µg/ml). Datele sugerează că, în cazul în care concentrațiile de florfenicol în plasmă/țesut sunt superioare CMI timp de mai mult de două ore, este probabil să existe un efect post-antibiotic marcat.
- Deși s-au observat unele tendințe de dependență în funcție de concentrație în cazul tulpinilor de *M. haemolytica*, efectul bactericid/cinetica bactericidă nu crește în mod spectacular odată cu concentrația antibioticului mai mult de CMI sau de două ori valoarea CMI. Astfel, florfenicol acționează esențialmente precum un antibiotic bactericid dependent de timp. Datele disponibile sugerează, astfel, că în cazul acestui antibiotic cel mai relevant parametru pentru predicția eficacității este timpul scurs până se depășește CMI.
- Pe baza datelor generate în studiul pivot farmacocinetic, administrarea intramusculară a dozei terapeutice recomandate propuse a avut ca rezultat concentrații serice medii de vârf de ~9-10 µg/ml la aproximativ 1 oră după tratament. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost estimat ca fiind $13,76 \pm 6,42$ ore. Administrarea repetată a 20 mg/kg o dată pe zi timp de trei zile (dozarea propusă) a cauzat o anumită acumulare (factor de acumulare de 1,48). Concentrația serică medie de florfenicol a rămas peste 1 µg/ml (CMI₉₀) timp de până la 18 ore după administrarea produsului la doza terapeutică recomandată.
- Sunt disponibile o varietate de studii privind distribuția florfenicolului în secrețiile bronhice la om și la diferite specii de animale (porci și viței). Pe baza datelor disponibile, se pare că valorile concentrațiilor de florfenicol obținute la nivelul țesutului pulmonar/secrețiilor bronhice sunt cel puțin la fel de mari ca cele detectate în ser. Deși în cazul ovinelor nu s-au generat date similare, este rezonabil să se preconizeze că valorile concentrațiilor de florfenicol obținute în plasmă să reflecte rezultatele obținute la nivelul plămânilor.

CVMP a acceptat faptul că CMI și datele farmacocinetice, laolaltă cu ceea ce se cunoaște despre cinetica bactericidă a florfenicolului și efectul post-antibiotic (EPA), sprijină intervalul terapeutic recomandat (24 de ore) pentru agenții patogeni țintă cu CMI de până la 1 µg/ml și sugerează că doza propusă de 20 mg florfenicol/kg și intervalul terapeutic intermediar propus de 24 de ore ar trebui să fie adecvate pentru testare într-un cadru clinic pentru tratamentul infecțiilor respiratorii asociate cu *M. haemolytica* și *P. multocida*. S-a observat că, în prezent, în cazul agenților patogeni prezenți în bolile respiratorii la ovine nu există un prag pentru sensibilitatea la florfenicol, convenit la nivel internațional. (Pragul clinic este valoarea CMI utilizată de către clinicieni pentru a clasifica bacteriile susceptibile sau rezistente la anumiți agenți anti-microbieni și, astfel, se constituie drept o măsurătoare a eficacității clinice.)

Studiu pentru stabilirea dozei

În sprijinul dozei terapeutice recomandate propuse solicitantul a desfășurat un studiu complex pentru stabilirea dozei utilizând un model experimental al bolii respiratorii, în cadrul căruia animalele testate

au fost expuse la *M. haemolytica*. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că administrarea de florfenicol o dată pe zi la o doză de 10, 20 sau 30 mg/kg a fost eficace pentru tratamentul pneumoniei induse de *M. haemolytica* la ovine. Analizele tendințelor liniare ale datelor privind temperatura rectală din ziua 4 și ziua 6 (variabila primară) sugerează faptul că s-a obținut un platou al răspunsului în funcție de doză la administrarea unei doze de florfenicol de 20 mg/kg. Variabilele secundare (de exemplu mortalitate, recuperarea agentului patogen, ponderea plămânilor, ponderea leziunii) confirmă faptul că o doză de 20 mg/kg este superioară unei doze de 10 mg/kg. Nu pare să existe niciun avantaj în cazul creșterii dozei la 30 mg/kg.

Doza selectată și intervalul terapeutic intermediar erau în concordanță cu concluziile FC/FD. Pe baza datelor farmacodinamice disponibile se acceptă că o doză selectată pe baza acestui studiu ar trebui să preconizeze, de asemenea, eficacitatea probabilă împotriva *P. multocida*.

Studiu de teren

Solicitantul a desfășurat un singur studiu de teren pentru a determina eficacitatea și siguranța produsului testat administrat intramuscular într-o doză de 20 mg florfenicol/kg greutate corporală, o dată pe zi, timp de trei zile, la ovinele cu infecții respiratorii dobândite natural. Studiul a fost desfășurat în mai multe locații din Germania și Spania. În ceea ce privește structura, studiul de teren a respectat recomandările din ghidul EMA/CVMP. Pe baza constatărilor din studiul de teren, solicitantul a concluzionat că pe baza parametrului primar al eficacității – rata de eșec a tratamentului, Nuflor poate fi considerat superior (în ziua 4) sau neinferior (în ziua 11) în raport cu produsul de control pozitiv care conține 100 mg/ml oxitetraciclină, atunci când este utilizat pentru tratamentul bolilor respiratorii la ovine asociate fie cu *M. haemolytica*, fie cu *P. multocida*. Concluziile studiului sunt acceptate. Chiar dacă existau unele rezerve cu privire la utilizarea oxitetraciclinei în calitate de control pozitiv, se acceptă că produsul comparator ales acționează în bolile respiratorii la ovine și este utilizat în mod obișnuit ca terapie de primă linie care, cel mai probabil, va fi administrată fără informații asupra sensibilității organismelor cauzatoare. Astfel, utilizarea sa în calitate de control pozitiv este în concordanță cu ghidul existent și este considerată legitimă.

Concluzie

Luând în considerare toate datele furnizate de către solicitant în scris și în cadrul explicațiilor verbale, CVMP a concluzionat că datele disponibile sunt adecvate pentru a sprijini eficacitatea Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine la o doză de 20 mg/kg, administrată zilnic, pe cale intramusculară, timp de trei zile consecutive, în tratamentul bolilor respiratorii la ovine asociate cu *M. haemolytica* și *P. multocida*. Totuși, CVMP a convenit că punctul 4.9 din Rezumatul caracteristicilor produsului trebuie modificat pentru a clarifica faptul că doza terapeutică recomandată și intervalul terapeutic la ovine se bazează pe intervalul de timp în care concentrațiile medii de florfenicol sunt menținute peste CMI₉₀ (vezi anexa III).

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Introducere

Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine, conține florfenicol ca substanță activă. Florfenicol are o structură înrudită cu tiamfenicol și are un profil farmacologic similar. Substanța activă este inclusă în cadrul produselor medicamentoase veterinare care sunt autorizate în prezent în mai multe țări din Uniunea Europeană pentru a fi utilizate la bovine și porcine pentru tratamentul bolilor respiratorii.

Cererea în cauză, transmisă prin intermediul procedurii descentralizate, este o cerere de extindere a autorizației de introducere pe piață deja existente pentru Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, pentru a adăuga ovinele ca specii țintă.

Beneficii terapeutice directe

Beneficiul florfenicolului este posibilitatea de a trata în mod eficace bolile respiratorii la ovine asociate cu bacterii *M. haemolytica* și *P. multocida* susceptibile.

Beneficii suplimentare

Niciunul.

Evaluarea riscului

Calitatea, siguranța utilizatorului, riscul pentru mediu și reziduurile nu au fost evaluate în cadrul acestei proceduri de sesizare.

Siguranța animalelor țintă

Această parte a dosarului nu a fost evaluată în cadrul acestei proceduri de sesizare, întrucât statul membru de referință nu a semnalat niciun motiv de îngrijorare, așa cum nu s-au semnalat motive de îngrijorare pe durata procedurii, întrucât doza rămâne așa cum a fost propusă și stabilită de către statul membru de referință.

Măsuri de gestionare și reducere a riscurilor

Atenționările din informațiile referitoare la produs rămân adecvate, cu condiția modificării indicate la punctul 2.4 de mai jos. Nu se impun măsuri suplimentare de gestionare sau reducere a riscurilor în urma acestei proceduri de sesizare. Motivul de îngrijorare referitor la rata mare de eșec a tratamentului și la presupusa lipsă de eficacitate a fost abordat în cadrul evaluării beneficiilor.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

În general, raportul beneficiu-risc este considerat pozitiv pentru Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine. Motivele de îngrijorare legate de eficacitatea produsului – în mod special rata mare de eșec a tratamentului – au fost evaluate și se confirmă faptul că produsul s-a dovedit a fi eficace în tratamentul bolilor respiratorii la ovine asociate cu *M. Haemolytica* și *P. Multocida*, administrat într-o doză de 20 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi, pe cale intramusculară, timp de trei zile.

Concluzie

Pe baza datelor prezentate în legătură cu motivele de îngrijorare semnalate pentru această procedură de sesizare, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP) a concluzionat că raportul beneficiu-risc este favorabil.

Motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului

Luând în considerare toate datele prezentate în scris și în cadrul explicațiilor verbale, CVMP a concluzionat că:

- CMI și datele farmacocinetice, laolaltă cu ceea ce se cunoaște despre cinetica bactericidă a florfenicolului și efectul post-antibiotic, sprijină intervalul terapeutic recomandat (24 de ore) pentru agenții patogeni țintă de la nivelul tractului respirator cu CMI de până la 1 µg/ml, atunci

când produsul este administrat ovinelor la doza propusă de 20 mg florfenicol/kg greutate corporală;

- Schema de dozare propusă este sprijinită de un studiu pentru stabilirea dozei, care a utilizat un model experimental al bolii respiratorii și în care animalele testate au fost expuse la *Mannheimia haemolytica*;
- Un studiu de teren, desfășurat conform recomandărilor din ghidul EMA/CVMP, a arătat că Nuflor, administrat în conformitate cu schema de dozare propusă, a fost neinferior față de produsul de referință autorizat, Terramycin 100 mg/ml, când acesta a fost utilizat pentru tratamentul bolilor respiratorii la ovine asociate cu *Mannheimia haemolytica* sau *Pasteurella multocida*.

Concluzia generală este că setul global de date privind eficacitatea este adecvat pentru a sprijini eficacitatea Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine, într-o doză de 20 mg/kg, administrată zilnic pe cale intramusculară, timp de trei zile consecutive, în tratamentul bolilor respiratorii la ovine asociate cu *M. haemolytica* și *P. multocida*. Totuși, CVMP a convenit că punctul 4.9 din Rezumatul caracteristicilor produsului trebuie modificat pentru a clarifica faptul că doza terapeutică recomandată și intervalul terapeutic la ovine se bazează pe intervalul de timp în care concentrațiile medii de florfenicol sunt menținute peste CMI₉₀.

Prin urmare, CVMP a concluzionat că obiecțiile ridicate de Danemarca nu ar trebui să împiedice acordarea autorizației de introducere pe piață pentru Nuflor 300 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine și ovine, întrucât raportul beneficiu-risc al produsului este pozitiv, cu condiția modificărilor recomandate pentru informațiile referitoare la produs, expuse în anexa III.

Anexa III

**Amendmente în secțiunile relevante din rezumatul
caracteristicilor produsului, etichetare și prospect**

Rezumatul Caracteristicilor produsului, ambalaje si prospect valabile sunt versiuni finale obtinute în timpul procedurii Grupului de coordonare, cu următoarele amendamente:

Adăugati următorul text în secțiunile respective din informațiile produsului:

Rezumatul Caracteristicilor produsului

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

.....

Ovine:

.....

Studiile farmacocinetice au demonstrat că media concentrațiilor plasmatice rămâne peste CMI₉₀ (1 µg/ml) timp de până la 18 ore după administrarea produsului în dozele recomandate pentru tratament. Studiile preclinice au demonstrat susținerea intervalului de tratament recomandat (24 hours) pentru germenii patogeni țintă cu CMI de până la 1 µg/ml.

Prospect

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

.....

Ovine:

.....

Studiile farmacocinetice au demonstrat că media concentrațiilor plasmatice rămâne peste CMI₉₀ (1 µg/ml) timp de până la 18 ore după administrarea produsului în dozele recomandate pentru tratament. Studiile preclinice au demonstrat susținerea intervalului de tratament recomandat (24 hours) pentru germenii patogeni țintă cu CMI de până la 1 µg/ml.