

Príloha I

**Zoznam názvov, liekovej formy, sily veterinárneho lieku,
cieľových druhov, spôsobov podania, žiadateľ v členskom
štáte**

Členský stat EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôdob podávania
Belgicko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce – intramuskulárne
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce – intramuskulárne
Francúzsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce – intramuskulárne
Nemecko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce – intramuskulárne
Grécko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce –

Členský stat EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôdob podávania
						intramuskulárne
Írsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce - intramuskulárne
Taliansko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce - intramuskulárne
Luxembursko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce - intramuskulárne
Holandsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce - intramuskulárne
Portugalsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne

Členský stat EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôdob podávania
						Ovce - intramuskulárne
Španielsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce - intramuskulárne
Spojené Kráľovstvo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzí dobytok a ovce	Hovädzí dobytok – subkutánne a intramuskulárne Ovce - intramuskulárne

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny a doplnenia súhrnu
charakteristických vlastností lieku, označenia obalu
a písomnej informácie pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce

1. Úvod

Liek Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce obsahuje účinnú látku flórfenikol. Flórfenikol je štrukturálne príbuzný tiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Účinná látka patrí medzi veterinárne lieky, ktoré majú v súčasnosti vo viacerých krajinách Európskej únie licenciu na použitie u hovädzieho dobytka a ošípaných na liečbu respiračného ochorenia. U oviec sa navrhuje indikácia na liečbu infekcií dýchacích ciest spôsobených patogénmi *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) a *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) citlivými na flórfenikol v dávke 20 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti podávanej intramuskulárne každý deň počas troch po sebe idúcich dní.

Žiadateľ spoločnosť Intervet International BV predložil žiadosť o decentralizovaný postup (DCP) na rozšírenie (článok 19 nariadenia (ES) č. 1234/2008) existujúceho povolenia na uvedenie na trh pre liek Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok tak, aby obsahovalo aj ovce ako cieľový druh. Žiadosť bola predložená Írsku ako referenčnému členskému štátu a Belgicku, Dánsku, Francúzsku, Nemecku, Grécku, Taliansku, Luxembursku, Holandsku, Portugalsku, Španielsku a Spojenému kráľovstvu ako zainteresovaným členským štátom.

Počas decentralizovaného postupu dva zainteresované členské štáty identifikovali potenciálne závažné riziká v súvislosti s navrhovanými indikáciami (Francúzsko) a účinnosťou lieku (Dánsko). Tieto otázky zostali nevyriešené, preto sa iniciovalo postúpenie veci Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – veterinárne lieky (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Žiadateľ počas konania poskytol dodatočné údaje a otázky, na ktoré upozornilo Francúzsko v súvislosti s navrhovanými indikáciami, sa vyriešili. Obavy, ktoré vyjadrilo Dánsko, zostali nevyriešené, takže vec bola 21. septembra 2011 postúpená výboru CVMP.

Obavy vyjadrené v súvislosti s týmto konaním o postúpenej veci sa týkali účinnosti lieku. Na základe údajov z dokumentácie týkajúcich sa minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC) pre flórfenikol ($MIC_{90} = 1 \mu g/ml$) a vzhľadom na jeho farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) profil v plazme považovali namietajúce členské štáty obdobie vystavenia sile MIC_{90} za príliš krátke. Miery zlyhania liečby v klinickej terénnej štúdii predloženej žiadateľom boli navyše príliš vysoké. Pre namietajúci členský štát to bolo dôvodom na zvýšenie obáv, že tým vzniká možnosť nedostatočného dávkovania a že môže hroziť zvýšené riziko rozvoja rezistencie voči flórfenikolu.

2. Hodnotenie predložených údajov

S cieľom vyriešiť obavy vyjadrené v rámci konania o postúpenej veci žiadateľ predložil všetky dostupné údaje o účinnosti u oviec.

Farmakokinetické a farmakodynamické údaje (PK/PD)

Jednou z hlavných tém diskusie v rámci sporného konania bola primeranosť liečebného intervalu. Objavila sa obava, že dávka 20 mg flórfenikolu/kg podávaná intramuskulárne každých 24 hodín nestačí na udržanie aktívnej/účinnnej koncentrácie flórfenikolu v mieste infekcie počas intervalu medzi liečbami (t. j. 24 hodín).

Žiadateľ poskytol podrobné farmakodynamické a farmakokinetické údaje na odôvodnenie navrhovanej dávky pre požadovanú indikáciu. Tieto údaje možno zhrnúť takto:

- Hodnoty MIC₉₀ pre flórfenikol sú v rozsahu 0,5 – 1 µg/ml pre cieľové patogény *M. haemolytica* a *P. multocida*. Izoláty, z ktorých údaje o MIC vychádzajú, sa získali z oviec s ochorením dýchacích ciest medzi rokmi 2006 a 2010.
- Na základe predložených farmakodynamických údajov možno dospieť k nasledujúcim záverom:
 - flórfenikol má evidentné baktericídne účinky s rovnakými alebo o jedno riedenie vyššími hodnotami minimálnej baktericídnej koncentrácie (MBC), ako je hodnota MIC pre testované kmene. Koncentrácia flórfenikolu 4 x MIC (2 µg/ml) spôsobila zníženie počtu baktérií o 99,9 % (pokles o 3 logaritmy) počas 4 – 8 hodín v prípade izolátov *M. haemolytica*. Podobne koncentrácia flórfenikolu 2 x MIC (0,5 – 1 µg/ml) spôsobila pokles počtu baktérií o 3 logaritmy počas 10 – 24 hodín v prípade izolátov *P. multocida*. Z údajov o *M. haemolytica* vyplýva, že čas na dosiahnutie poklesu o 3 logaritmy sa znižuje so zvyšujúcou sa koncentráciou flórfenikolu, a.
 - po len dvoch hodinách vystavenia flórfenikol vykazuje postantibiotický účinok (v rozsahu od 1 – 3 hodín pri koncentráciách ≥ 1 µg/ml). Údaje nasvedčujú tomu, že ak sú koncentrácie flórfenikolu v plazme a tkanive vyššie ako hodnota MIC počas viac ako dvoch hodín, je pravdepodobné, že sa prejaví výrazný postantibiotický účinok.
- Hoci v prípade kmeňov *M. haemolytica* sa pozorovali určité trendy závislosti od koncentrácie, účinok a kinetika usmrcovania sa dramaticky nezvyšujú s koncentráciou antibiotika pri hodnote MIC alebo dvojnásobku hodnoty MIC. Flórfenikol sa teda v podstate správa ako baktericídne antibiotikum závislé od času. Dostupné údaje teda nasvedčujú tomu, že v prípade tohto antibiotika je najdôležitejším parametrom na predpovedanie účinnosti čas, počas ktorého ostáva jeho koncentrácia nad hodnotou MIC.
- Na základe údajov získaných v pilotnej farmakokinetickej štúdii viedlo intramuskulárne podanie navrhovanej odporúčanej liečebnej dávky k strednej maximálnej koncentrácii v sére $\sim 9 - 10$ µg/ml do približne 1 hodiny po liečbe. Polčas eliminácie sa odhadol na $13,76 \pm 6,42$ hodiny. Opakované podávanie dávky 20 mg/kg raz denne počas troch dní (navrhované dávkovanie) viedlo k určitej akumulácii (faktor akumulácie 1,48). Stredná koncentrácia flórfenikolu v sére zostala nad hodnotou 1 µg/ml (MIC₉₀) počas až 18 hodín po podaní lieku v odporúčanej liečebnej dávke.
- Dostupné sú rozličné štúdie o distribúcii flórfenikolu v prieduškových sekrétoch u človeka a u rôznych živočíšnych druhov (ošípaných a teliat). Na základe dostupných údajov sa zdá, že koncentrácie flórfenikolu dosiahnuté v pľúcnom tkanive a v prieduškových sekrétoch sú aspoň také vysoké ako koncentrácie zistené v sére. Hoci v prípade oviec nie sú dostupné podobné údaje, dá sa logicky predpokladať, že koncentrácie flórfenikolu dosiahnuté v plazme odzrkadľujú koncentrácie, ktoré sa dosiahnu v pľúcach.

Výbor CVMP súhlasil s tým, že hodnota MIC a farmakokinetické údaje spolu s vedomosťami o kinetike usmrcovania a postantibiotickom účinku (PAE) flórfenikolu podporujú odporúčaný liečebný interval (24 hodín) pre cieľové patogény s MIC do 1 µg/ml a nasvedčujú tomu, že navrhovaná dávka 20 mg flórfenikolu/kg a navrhovaný interval medzi liečbami 24 hodín by mali byť vhodné na testovanie liečby infekcií dýchacích ciest spojených s patogénmi *M. haemolytica* a *P. multocida* v klinickom prostredí. Konštatuje sa, že v prípade ovčích patogénov respiračného ochorenia v súčasnosti neexistuje medzinárodne schválená hraničná hodnota pre citlivosť na flórfenikol. (Klinická hraničná hodnota je hodnota MIC, ktorú klinickí lekári používajú na klasifikáciu baktérií ako citlivých alebo rezistentných voči určitej antimikrobiálnej látke, a predstavuje teda mieru klinickej účinnosti.)

Štúdia zameraná na zistenie dávky

Žiadateľ na podporu navrhovanej odporúčanej liečebnej dávky uskutočnil rozsiahlu štúdiu zameranú na zistenie dávky s použitím experimentálneho modelu respiračného ochorenia, v ktorom boli testovacie

zvieratá vystavené patogénu *M. haemolytica*. Výsledky tejto štúdie potvrdili, že flórfenikol podávaný raz denne v dávke 10, 20 alebo 30 mg/kg bol účinný pri liečbe pneumónie vyvolanej patogénom *M. haemolytica* u oviec. Analýzy lineárnych trendov údajov o rektálnej teplote v 4. a 6. deň (primárna premenná) nasvedčujú tomu, že ustálený stav reakcie na dávku sa dosiahol pri dávke flórfenikolu 20 mg/kg. Sekundárne premenné (napr. mortalita, vrátenie patogénu, hmotnosť pľúc, hmotnosť lézie) potvrdzujú, že dávka 20 mg/kg je lepšia v porovnaní s dávkou 10 mg/kg. Zdá sa, že zvýšenie dávky na 30 mg/kg nemá žiadny prínos.

Zvolená dávka a interval medzi liečbami boli v súlade so závermi týkajúcimi sa PK/PD. Na základe dostupných farmakodynamických údajov možno súhlasiť s tým, že dávka zvolená na základe tejto štúdie tiež predpovedá pravdepodobnú účinnosť proti *P. multocida*.

Terénna štúdia

Žiadateľ uskutočnil jednu terénnu štúdiu na stanovenie účinnosti a bezpečnosti testovaného lieku podávaného v dávke 20 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti intramuskulárne raz denne počas troch dní ovciam s prirodzene získanými infekciami dýchacích ciest. Štúdia sa uskutočnila na rôznych miestach v Nemecku a Španielsku. Pokiaľ ide o návrh, terénna štúdia sa riadila odporúčaniami v usmernení agentúry EMA a výboru CVMP. Na základe zistení terénnej štúdie žiadateľ dospel k záveru, že na základe primárneho parametra účinnosti – miery zlyhania liečby – možno liek Nuflor považovať za lepší (v 4. deň) alebo nie menej účinný (v 11. deň) v porovnaní s pozitívnym kontrolným liekom obsahujúcim 100 mg/ml oxytetracyklínu pri použití na liečbu respiračného ochorenia oviec spojeného s patogénom *M. haemolytica* alebo *P. multocida*. Závery štúdie boli prijaté. Hoci sa objavili určité výhrady v súvislosti s použitím oxytetracyklínu ako pozitívnej kontroly, akceptovala sa skutočnosť, že zvolený porovnávací liek má indikáciu na liečbu respiračného ochorenia oviec a že sa bežne používa ako liečba prvej línie, ktorá sa s najväčšou pravdepodobnosťou použije bez akýchkoľvek informácií o kauzálnych daných organizmov. Jeho použitie ako pozitívnej kontroly je preto v súlade s existujúcim usmernením a považuje sa za opodstatnené.

Záver

Výbor CVMP zvážil všetky údaje predložené písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, ktoré poskytol žiadateľ, a dospel k záveru, že dostupné údaje sú dostačujúce na podporu účinnosti lieku Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce v dávke 20 mg/kg každý deň podávaný intramuskulárne počas troch po sebe idúcich dní na liečbu respiračného ochorenia oviec spojeného s patogénmi *M. haemolytica* a *P. multocida*. Výbor CVMP sa však zhodol na tom, že časť 4.9 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa má zmeniť a doplniť tak, aby bolo zrejmé, že odporúčaná liečebná dávka a liečebný interval pre ovce sú založené na čase, počas ktorého sa stredné koncentrácie flórfenikolu udržia nad hodnotou MIC₉₀ (pozri prílohu III).

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Liek Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce obsahuje účinnú látku flórfenikol. Flórfenikol je štrukturálne príbuzný tiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Účinná látka je obsiahnutá vo veterinárnych liekoch, ktoré majú v súčasnosti vo viacerých krajinách Európskej únie licenciu na použitie u dobytka a ošípaných na liečbu respiračného ochorenia.

Príslušná žiadosť predložená prostredníctvom decentralizovaného postupu je rozšírením existujúceho povolenia na uvedenie injekčného roztoku lieku Nuflor 300 mg/ml na trh pre hovädzí dobytok tak, aby obsahovalo ďalší cieľový druh, ktorým sú ovce.

Priame terapeutické prínosy

Prínos flórfenikolu spočíva v účinnej liečbe respiračného ochorenia oviec spojeného s citlivými patogénmi *M. haemolytica* a *P. multocida*.

Ďalšie prínosy

Žiadne.

Hodnotenie rizika

Kvalita, bezpečnosť používateľa, riziká pre životné prostredie a rezíduá sa v rámci tohto konania o postúpenej veci neposudzovali.

Bezpečnosť cieľových zvierat

Táto časť dokumentácie sa v rámci tohto konania o postúpenej veci neposudzovala, pretože referenčný členský štát nevyjadril žiadne obavy a žiadne objavy sa neobjavili ani počas konania vzhľadom na to, že dávka zostáva taká, aká bola navrhnutá a s akou súhlasil referenčný členský štát.

Opatrenia na riadenie alebo zníženie rizík

Upozornenia uvedené v informáciách o lieku sa aj naďalej považujú za primerané, pričom sa uskutoční zmena uvedená nižšie v časti 2.4. V dôsledku tohto konania o postúpenej veci nie sú potrebné žiadne ďalšie opatrenia na riadenie alebo zníženie rizík. Obava v súvislosti s vysokou mierou zlyhania a predpokladanou nedostatočnou účinnosťou boli vyriešené v rámci posúdenia prínosu.

Hodnotenie pomeru prínosu a rizika

Celkovo sa pomer prínosu a rizika v prípade lieku Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce považuje za kladný. Obava týkajúca sa účinnosti lieku – najmä vysokej miery zlyhania – bola preskúmaná a potvrdilo sa, že liek je preukázane účinný pri liečbe respiračného ochorenia oviec spojeného s patogénmi *M. haemolytica* a *P. multocida*, keď sa podáva v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne intramuskulárne počas troch dní.

Záver

Na základe údajov predložených v súvislosti s obavami vyjadrenými v rámci tohto konania o postúpenej veci Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je priaznivý.

Odôvodnenie zmeny a doplnenia súhrnu charakteristických vlastností lieku

Výbor CVMP zvážil všetky údaje predložené písomne a v rámci ústneho vysvetlenia a dospel k záveru, že:

- hodnota MIC a farmakokinetické údaje spolu s poznatkami o kinetike usmrcovania a postantibiotickom účinku flórfenikolu podporujú odporúčaný liečebný interval (24 hodín) pre cieľové patogény dýchacích ciest s MIC do 1 µg/ml, keď sa liek podáva ovciam v navrhovanej dávke 20 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti;
- navrhovanú schému dávkovania podporuje štúdia zameraná na zistenie dávky s použitím experimentálneho modelu respiračného ochorenia, v ktorom boli testovacie zvieratá vystavené patogénu *M. haemolytica* a.

- terénna štúdia uskutočnená v súlade s odporúčaniami v usmernení agentúry EMA a výboru CVMP preukázala, že liek Nuflor podávaný v súlade s navrhovanou schémou dávkovania nie je menej účinný v porovnaní s povoleným referenčným liekom Terramycin 100 mg/ml, keď sa používa na liečbu respiračného ochorenia oviec spojeného s patogénom *Mannheimia haemolytica* alebo *Pasteurella multocida*.

Prijal sa celkový záver, že súbor údajov o účinnosti ako celok je dostačujúci na podporu účinnosti lieku Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce v dávke 20 mg/kg každý deň podávanej intramuskulárne počas troch po sebe idúcich dní na liečbu respiračného ochorenia oviec spojeného s patogénmi *M. haemolytica* a *P. multocida*. Výbor CVMP sa však zhodol na tom, že časť 4.9 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa má zmeniť a doplniť tak, aby bolo zrejmé, že odporúčaná liečebná dávka a liečebný interval pre ovce sú založené na čase, počas ktorého sa stredné koncentrácie flórfenikolu udržia nad hodnotou MIC₉₀.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že keďže celkový pomer prínosu a rizika lieku je kladný, námietky vznesené Dánskom by nemali brániť udeleniu povolenia na uvedenie lieku Nuflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ovce na trh pod podmienkou uskutočnenia odporúčaných zmien v informáciách o lieku stanovených v prílohe III.

Príloha III

Dodatky k príslušným odstavcom súhrnu charakteristických vlastností lieku, obalov a písomnej informácie pre používateľov

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, obaly a písomná informácia pre používateľov získali počas postupu v Koordinačnej skupine nasledovné dodatky:

Nasledovný text bol pridaný do príslušných odstavcov súhrnnych informácií o lieku:

Súhrnná charakteristika lieku

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

.....

Ovce:

.....

Farmakokinetické štúdie dokazujú, že priemerné koncentrácie v plazme ostávajú okolo MIC₉₀ (1 µg/ml) počas 18 hodín po podaní lieku v odporúčenej dávke. Predklinické údaje podporujú odporučený liečebný interval (24 hodín) pre cieľové patogény s MIC do 1 µg/ml.

Písomná informácia pre používateľov

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDY DRUH, CESTA A SPOSOB PODANIA LIEKU

.....

Ovce:

.....

Farmakokinetické štúdie dokazujú, že priemerné koncentrácie v plazme ostávajú okolo MIC₉₀ (1 µg/ml) počas 18 hodín po podaní lieku v odporúčenej dávke. Predklinické údaje podporujú odporučený liečebný interval (24 hodín) pre cieľové patogény s MIC do 1 µg/ml.