

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtska oblika, jakost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ciljna živalska vrsta, način uporabe , predlagatelj v državi članici

Država članica EU/EEA	Predlagatelj	Ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Danska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Francija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Nemčija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Grčija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Irska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Italija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno

Država članica EU/EEA	Predlagatelj	Ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Nizozemska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Portugalska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Španija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno
Velika Britanija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	raztopina za injiciranje	300 mg/ml	govedo in ovce	Govedo – subkutano in intramuskularno Ovce - intramuskularno

Dodatek II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo povzetka
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce

1. Uvod

Zdravilo Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce vsebuje zdravilno učinkovino florfenikol. Florfenikol je strukturno povezan s tiamfenikolom in ima podoben farmakološki profil. Zdravilna učinkovina je vsebovana v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v več državah Evropske unije za uporabo pri govedu in prašičih za zdravljenje bolezni dihal. Za ovce je predlagana indikacija zdravljenje okužb dihalnih poti, ki jih povzročata *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) in *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), občutljivi na florfenikol, z odmerkom 20 mg florfenikola/kg telesne mase, intramuskularno enkrat dnevno, ki traja tri zaporedne dni.

Predlagatelj, Intervet International BV, je predložil vlogo za decentralizirani postopek (DCP) za podaljšanje (člen 19 Uredbe Komisije (ES) 1234/2008) obstoječega dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce kot ciljni živalski vrsti. Vloga je bila predložena Irski kot referenčni državi članici ter Belgiji, Danski, Franciji, Nemčiji, Grčiji, Italiji, Luksemburgu, Nizozemski, Portugalski, Španiji in Veliki Britaniji kot zadevnim državam članicam.

Med decentraliziranim postopkom sta dve zadevni državi članici opredelili možna resna tveganja v zvezi s predlaganimi indikacijami (Francija) in učinkovitostjo zdravila (Danska). Zadeva je ostala nerešena, zato je bila v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES napotena k Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Med tem postopkom je predlagatelj predložil dodatne podatke in pomisleki, ki jih je izpostavila Francija glede predlaganih indikacij, so bili rešeni. Tisti pa, ki jih je izrazila Danska, so ostale nerešeni, zato je bila zadeva 21. septembra 2011 napotena na odbor CVMP.

Pomisleki, izraženi v tem napotitvenem postopku, se nanašajo na učinkovitost zdravila. Na podlagi podatkov iz dokumentacije v zvezi z minimalnimi inhibitornimi koncentracijami (MIK) za florfenikol ($MIK_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) in ob upoštevanju njegovega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega profila v plazmi ugovarjajoča država članica meni, da je obdobje izpostavljenosti jakosti MIK_{90} prekratko. Nadalje je menila, da je delež neuspešnega zdravljenja v klinični terenski študiji, ki jo je predložil predlagatelj, previsok. Ugovarjajoča država članica je zaradi tega izrazila skrb, da obstaja možnost za premajhno odmerjanje in posledično povečanje razvoja odpornosti proti florfenikolu.

2. Ocena predloženih podatkov

V odziv na pomisleke, izražene v napotitvi, je predlagatelj predložil vse razpoložljive podatke o učinkovitosti pri ovcah.

Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

V napotitvenem postopku je bila ustreznost intervalov zdravljenja ena od glavnih točk razprave. Izražen je bil pomislek, da odmerek florfenikola 20 mg/kg, dan intramuskularno vsakih 24 ur, ne ohranja aktivne oziroma učinkovite koncentracije florfenikola na mestu okužbe v intervalu med odmerki (to je 24 ur).

Predlagatelj je predložil podrobne farmakodinamične in farmakokinetične podatke, v katerih utemeljuje predlagani odmerek za navedeno indikacijo. Podatke je mogoče povzeti takole:

- Vrednosti MIK_{90} za florfenikol so v razponu 0,5–1 $\mu\text{g/ml}$ za ciljna povzročitelja bolezni *M. haemolytica* in *P. multocida*. Izolati, na katerih temeljijo podatki MIK, so bili pridobljeni pri ovcah z boleznijo dihalnih poti med letoma 2006 in 2010.
- Iz predloženih farmakodinamičnih podatkov je mogoče sklepati naslednje:
 - florfenikol ima izrazit baktericidni učinek z vrednostmi minimalne baktericidne koncentracije (MBK), ki so enake, po razredčitvi pa višje, od MIK testiranih sevov. Koncentracija florfenikola 4 x MIK (2 $\mu\text{g/ml}$) je v 4–8 urah povzročila zmanjšanje števila bakterij za 99,9 % (upad 3-log) za izolate *M. haemolytica*. Podobno so koncentracije florfenikola 2 x MIK (0,5–1 $\mu\text{g/ml}$) v 10–24 urah povzročile upad 3-log števila bakterij za izolate *P. multocida*. Iz podatkov za *M. haemolytica* je mogoče videti, da se je čas do doseženega zmanjšanja 3-log krajšal z naraščanjem koncentracije florfenikola; in
 - po samo dveh urah izpostavljenosti kaže florfenikol poantibiotični učinek (v razponu od 1–3 ur pri koncentracijah $\geq 1 \mu\text{g/ml}$). Podatki kažejo, da je izrazit poantibiotični učinek verjeten, če so koncentracije florfenikola v plazmi/tkivu višje od MIK več kot dve uri.
- Čeprav so za seve *M. haemolytica* opazili nekatere trende, odvisne od koncentracije, se učinek uničevanja oziroma kinetika ne poveča dramatično, če so koncentracije antibiotika višje od MIK ali dvakratnik MIK-a. Zato se florfenikol v bistvu vede kot antibiotik, odvisen od baktericidnega časa. Razpoložljivi podatki zato kažejo, da je za ta antibiotik najpomembnejši parameter pri napovedovanju učinkovitosti čas, ko je njegova koncentracija višja od MIK.
- Na podlagi podatkov, pridobljenih v osrednji farmakokinetični študiji, je intramuskularno dajanje predlaganega priporočenega terapevtskega odmerka povzročilo najvišje koncentracije v serumu $\sim 9\text{--}10 \mu\text{g/ml}$ približno 1 uro po zdravljenju. Ocenjeni razpolovni čas izločanja je bil $13,76 \pm 6,42$ ure. Ponavljajoče se dajanje 20 mg/kg enkrat dnevno, ki je trajalo tri dni (predlagano odmerjanje), je povzročilo nekaj akumulacije (akumulacijski faktor 1,48). Srednja koncentracija florfenikola v serumu se je po uporabi priporočenega odmerka zdravila še do 18 ur obdržala nad 1 $\mu\text{g/ml}$ (MIK_{90}).
- Na voljo so različne študije o porazdelitvi florfenikola v izločkih bronhijev pri ljudeh in različnih živalskih vrstah (prašiči in teleta). Iz razpoložljivih podatkov je videti, da so koncentracije florfenikola, dosežene v pljučnem tkivu/izločkih bronhijev, vsaj tako visoke kot tiste, ki so jih izmerili v serumu. Čeprav podobnih podatkov za ovce ni, je razumno sklepati, da koncentracije florfenikola, dosežene v plazmi, izražajo koncentracije, ki bi bile dosežene v pljučih.

Odbor CVMP je sprejel mnenje, da MIK in farmakokinetični podatki, obravnavani skupaj z znanimi dejstvi o florfenikolovi kinetiki uničevanja in poantibiotičnem učinku, podpirajo priporočeni interval zdravljenja (24 ur) za ciljne povzročitelje bolezni z MIK do 1 $\mu\text{g/ml}$ in kažejo, da sta predlagani odmerki 20 mg florfenikola/kg in predlagani 24-urni interval med zdravljenjem ustrezna za testiranje zdravljenja okužb dihal z *M. haemolytica* in *P. multocida* v kliničnem okolju. Pri tem se upošteva, da za povzročitelje bolezni dihal pri ovcah trenutno ni mednarodno dogovorjene mejne vrednosti za občutljivost na florfenikol. (Klinična mejna vrednost je vrednost MIK, ki jo zdravniki uporabljajo za razvrstitev bakterije med občutljive ali odporne proti določenemu antimikrobnemu zdravilu, zato je merilo klinične učinkovitosti).

Študija za določitev odmerka

V podporo predlaganemu terapevtskemu odmerku je predlagatelj izvedel obsežno študijo za določitev odmerka z uporabo poskusnega modela bolezni dihal, kjer so bile testirane živali okužene z *M. haemolytica*. Rezultati te študije so pokazali, da je bil florfenikol, uporabljen enkrat dnevno v odmerku 10, 20 ali 30 mg/kg, učinkovit za zdravljenje pljučnice pri ovcah, ki jo je povzročila *M. haemolytica*. Analize linearnih trendov v podatkih o rektalni temperaturi na 4. in 6. dan (primarna spremenljivka) kažejo, da je bil z odmerkom florfenikola 20 mg/kg dosežena raven odziva na odmerke. Sekundarne spremenljivke (npr. smrtnost, odkriti povzročitelji, masa pljuč, masa lezije)

potrjujejo, da je odmerek 20 mg/kg boljši od odmerka 10 mg/kg. Kaže, da povečanje odmerka na 30 mg/kg ne prinese dodatnih koristi.

Izbrani odmerek in interval med odmerki sta bila skladna z zaključki o farmakokinetiki/farmakodinamiki. Na podlagi razpoložljivih podatkov o farmakodinamiki se sprejme, da odmerek, določen na podlagi te študije, napoveduje verjetno učinkovitost proti *P. multocida*.

Študija na terenu

Predlagatelj je izvedel eno samo študijo na terenu, s katero je ugotavljal učinkovitost in varnost preskušane zdravila v odmerku 20 mg florfenikola/kg telesne mase, ki so ga tri dni enkrat dnevno intramuskularno dajali ovcam z naravno pridobljeno okužbo dihal. Študija je potekala na več krajih v Nemčiji in Španiji. V zasnovi študije so bila upoštevana priporočila smernic EMA/CVMP. Na podlagi izsledkov iz študije na terenu je predlagatelj sklenil, da se lahko na podlagi primarnega parametra učinkovitosti – deleža neuspešnosti zdravljenja – zdravilo Nuflor obravnava kot bolj (na 4. dan) ali enako učinkovito (na 11. dan) kot zdravilo s pozitivno kontrolo, ki vsebuje 100 mg/ml oksitettraciklina, če se uporablja za zdravljenje boleznih dihal pri ovcah, povezanih z *M. haemolytica* ali *P. multocida*. Zaključki študije se sprejmejo. Čeprav obstajajo glede uporabe oksitettraciklina kot pozitivne kontrole nekateri zadržki, se sprejme, da je izbrano primerjano zdravilo odobreno za zdravljenje boleznih dihal pri ovcah in da se pogosto uporablja kot zdravljenje prve izbire, ki se običajno uporabi brez vsakršnih informacij o občutljivosti povzročiteljev. Zato je njegova uporaba kot pozitivna kontrola v skladu z obstoječimi smernicami in legitimna.

Sklep

Ob upoštevanju predloženih pisnih podatkov in predlagateljevih ustnih razlag je odbor CVMP sklenil, da razpoložljivi podatki ustrezno podpirajo učinkovitost zdravila Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce, če se uporablja tri zaporedne dni v dnevnem odmerku 20 mg/kg po intramuskularni poti za zdravljenje boleznih dihal pri ovcah, povezanih z *M. haemolytica* in *P. multocida*. Vendar pa se je odbor CVMP strinjal, da je treba poglavje 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila ustrezno spremeniti z vključitvijo pojasnila, da priporočeni terapevtski odmerek in interval zdravljenja za ovce temeljita na času, med katerim se srednje koncentracije florfenikola obdržijo nad MIK₉₀ (glejte Prilogo III).

3. Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Uvod

Zdravilo Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce vsebuje zdravilno učinkovino florfenikol. Florfenikol je strukturno povezan s tiamfenikolom in ima podoben farmakološki profil. Zdravilna učinkovina je vsebovana v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v več državah Evropske unije za uporabo pri govedu in prašičih za zdravljenje boleznih dihal.

Zadevna vloga za promet z zdravilom, predložena v okviru decentraliziranega postopka, je razširitev obstoječega dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, ki se mu doda ciljna živalska vrsta ovce.

Neposredne terapevtske koristi

Korist florfenikola je učinkovito zdravljenje bolezni dihal pri ovcah, ki jih povzročata občutljivi *M. haemolytica* in *P. multocida*.

Dodatne koristi

Jih ni.

Ocena tveganja

V tem napotitvenem postopku kakovost, varnost za uporabnika, tveganje za okolje in ostanki zdravila niso bili ocenjeni.

Varnost ciljnih živalskih vrst

Ta del dokumentacije v tem napotitvenem postopku ni bil ocenjen, ker referenčna država članica ni sporočila nobenih skrbi in ker se med postopkom niso pojavile nobene nove skrbi, saj ostaja odmerek enak predlaganemu, o katerem je odločila referenčna država članica.

Obvladovanje tveganj ali ukrepi za njihovo zmanjšanje

Opozorila v literaturi o zdravilu so ustrezna, razen spremembe v poglavju 2.4, ki je navedena spodaj. Nadaljnja obvladovanja tveganj ali ukrepi za njihovo zmanjšanje kot posledica tega napotitvenega postopka niso potrebni. Skrbi, povezane z visoko stopnjo neučinkovitosti zdravljenja in domnevno neučinkovitostjo, so bile obravnavane v okviru ocene koristi.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Na splošno je bilo razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce ocenjeno kot pozitivno. Skrb, povezana z učinkovitostjo zdravila, zlasti z visoko stopnjo neučinkovitosti zdravljenja, je bila ocenjena in dokazano je bilo, da je zdravilo učinkovito pri zdravljenju bolezni dihal pri ovcah, povezanih z *M. Haemolytica* in *P. multocida*, če se uporablja v odmerku 20 mg/kg telesne mase enkrat dnevno po intramuskularni poti, s trajanjem zdravljenja tri dni.

Sklep

Na podlagi podatkov, predloženih v zvezi s pomisleki, sporočenimi v tem napotitvenem postopku, je Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo pozitivno.

Razlogi za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila

Ob upoštevanju vseh pisno predloženih podatkov in ustnih razlag je odbor CVMP sklenil:

- da podatki o MIK in farmakokinetični podatki, obravnavani skupaj z znanimi dejstvi o florfenikolovi kinetiki uničevanja in poantibiotskem učinku, podpirajo priporočeni interval zdravljenja (24 ur) za ciljne povzročitelje bolezni dihal z MIK do 1 µg/ml, če se zdravilo daje ovcam v predlaganem odmerku 20 mg florfenikola/kg telesne mase;
- da predlagani režim odmerjanja podpirajo izsledki študije za določitev odmerka z uporabo poskusnega modela bolezni dihal, v katerem so testne živali okužili z *Mannheimia haemolytica* in
- da je študija na terenu, opravljena po priporočilih smernice EMA/CVMP, pokazala, da zdravilo Nuflor, če se uporablja v skladu s predlaganim režimom odmerjanja, ni slabše kot odobreno

referenčno zdravilo, Terramycin 100 mg/ml, kar zadeva zdravljenje bolezni dihal pri ovcah, povezanih z *Mannheimia haemolytica* ali *Pasteurella multocida*.

Splošni zaključek je, da nabor podatkov kot celota ustrezno podpira učinkovitost zdravila Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce v odmerku 20 mg/kg dnevno, kadar se uporablja po intramuskularni poti tri zaporedne dni za zdravljenje bolezni dihal pri ovcah, povezanih z *M. haemolytica* in *P. multocida*. Vendar pa se je odbor CVMP strinjal, da je treba poglavje 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila dopolniti z vključitvijo pojasnila, da priporočeni odmerek in interval zdravljenja za ovce temeljita na času, med katerim se srednje koncentracije florfenikola ohranijo nad MIK₉₀.

Zato je odbor CVMP zaključil, da ugovori Danske ne preprečijo izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce, saj je splošno razmerje med tveganji in koristmi za to zdravilo pozitivno pod pogojem, da se v informacije o zdravilu navedene v Prilogi III, vnesejo priporočene spremembe.

Dodatek III

**Dopolnila k ustreznemu poglavju v povzetku glavnih
značilnosti zdravila, označevanju in navodilu za uporabo**

Veljaven povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo je končna verzija, ki je bila sprejeta v teku postopka koordinacijske skupine z naslednjimi dopolnili:

Dodaj naslednje besedilo v ustrezno poglavje o značilnostih zdravila:

Povzetek glavnih značilnosti

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

.....

Ovce:

Farmakokinetične študije kažejo, da srednja koncentracija v serumu ostane nad MIC₉₀ (1 µg/ml) do 18 ur po dajanju zdravila v priporočenem odmerku. Predklinični podatki potrjujejo priporočen interval zdravljenja (24 ur) za ciljne bakterije za katere je MIC do 1 µg/ml.

Navodilo za uporabo

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

.....

Ovce:

Farmakokinetične študije kažejo da srednja koncentracija v serumu ostane nad MIC₉₀ (1 µg/ml) do 18 ur po dajanju zdravila v priporočenem odmerku. Predklinični podatki potrjujejo priporočen interval zdravljenja (24 ur) za ciljne bakterije za katere je MIC do 1 µg/ml.