

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsform, styrka hos det veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, administreringsätt, sökande i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Frankrike	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Tyskland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Grekland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Irland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Nederländerna	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt
Storbritannien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur och får	Nötkreatur – subkutant och intramuskulärt Får - intramuskulärt

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får

1. Inledning

Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får innehåller florfenikol som aktiv substans. Florfenikol är till sin struktur besläktat med tiamfenikol och har en liknande farmakologisk profil. Den aktiva substansen ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är licensierade i flera länder i Europeiska unionen för behandling av luftvägssjukdom hos nötkreatur och svin. För får är den föreslagna indikationen behandling av luftvägsinfektioner till följd av *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) och *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) som är känsliga för florfenikol vid en dos på 20 mg florfenikol/kg kroppsvikt intramuskulärt dagligen under tre efterföljande dagar.

Sökanden Intervet International BV lämnade in en ansökan om decentraliserat förfarande för en utvidgning (artikel 19 i förordning (EG) nr 1234/2008) av det befintliga godkännandet för försäljning av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur i avsikt att lägga till får som målart. Ansökan lämnades in till Irland som referensmedlemsstat och Belgien, Danmark, Frankrike, Grekland, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Portugal, Spanien, Storbritannien och Tyskland som berörda medlemsstater.

Under det decentraliserade förfarandet identifierade två berörda medlemsstater potentiellt allvarliga risker beträffande de föreslagna indikationerna (Frankrike) och produktens effekt (Danmark). Dessa frågor förblev olösta och därför inleddes en hänskjutning enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EC till CMD(v). Under förfarandet tillhandahöll sökanden ytterligare data och en lösning gavs på de frågor som Frankrike tagit upp beträffande de föreslagna indikationerna. Danmarks farhågor förblev olösta och följaktligen hänsköt CVMP ärendet den 21 september 2011.

De farhågor som tagits upp för detta hänskjutningsförfarande gällde produktens effekt. Utifrån uppgifterna i handlingarna över minsta inhiberande koncentrationer (MIC) för florfenikol ($MIC_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) och med tanke på dess farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) plasmaprofil, ansåg den invändande medlemsstaten att perioden för exponering för MIC_{90} styrkan var för kort. Dessutom ansåg man att frekvenserna av behandlingssvikt i den kliniska fältstudie som sökanden lämnat in var för höga. För den invändande medlemsstaten ledde detta till farhågor för att det fanns en potential för underdosering och att det kan finnas en ökad risk för utveckling av florfenikolresistens.

2. Bedömning av inlämnade data

För att ta itu med de farhågor som detta hänskjutningsförfarande tagit upp lade sökanden fram alla tillgängliga effektdata över får.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska uppgifter (PK/PD)

Ett av de främsta diskussionsämnena under skiljedomsförfarandet gällde hur adekvat behandlingsintervallet var. Det fanns farhågor för att en dos på 20 mg florfenikol/kg administrerat intramuskulärt var 24:e timme inte skulle upprätthålla en aktiv/effektiv koncentration av florfenikol på infektionsplatsen för intervallet mellan behandlingarna (dvs. 24 timmar).

Sökanden tillhandahöll utförliga farmakodynamiska och farmakokinetiska uppgifter för att motivera den föreslagna dosen för den sökta indikationen. Dessa uppgifter kan sammanfattas på följande sätt:

- MIC₉₀ värdena av florfenikol ligger i intervallet 0,5–1 µg/ml för målpatorgenerna *M. haemolytica* och *P. multocida*. Isolaten som MIC-uppgifterna baseras på samlades in från får med luftvägssjukdom mellan 2006 och 2010.
- Följande slutsatser kan dras av de farmakodynamiska uppgifter som lagts fram:
 - Florfenikol har en uttalad baktericid effekt med värden för minimal baktericid koncentration (minimum bactericidal concentration, MBC) på samma nivå, eller en spädning högre, som MIC för de testade stammarna. En florfenikolkoncentration på 4 x MIC (2 µg/ml) medförde en minskning av antalet bakterier med 99,9 procent (3-log minskning) inom 4–8 timmar för isolaten av *M. haemolytica*. En florfenikolkoncentration på 2 x MIC (0,5-1 µg/ml) medförde på liknande sätt en 3-log minskning av antalet bakterier inom 10–24 timmar för isolaten av *P. multocida*. Av *M. haemolytica*-uppgifterna kan man se att tiden för att uppnå en 3-log reducering minskade med ökande florfenikolkoncentration.
 - Likaså uppvisar florfenikol en postantibiotisk effekt (från 1–3 timmar vid koncentrationer på ≥ 1 µg/ml) efter bara två timmars exponering. Enligt dessa uppgifter är det troligt att en kraftig postantibiotisk effekt uppstår om florfenikolkoncentrationerna i plasma/vävnad överstiger MIC i över två timmar.
- Även om det sågs vissa koncentrationsberoende tendenser för stammar av *M. haemolytica* så ökar inte den bakteriedödande effekten/kinetiken dramatiskt om koncentrationen av antibiotika överstiger MIC eller om den är två gånger MIC. Florfenikol uppträder därför i stort sett som baktericida tidsberoende antibiotika. Enligt de tillgängliga uppgifterna är därför tiden över MIC den mest relevanta parametern för bestämning av effekt för detta antibiotikum.
- Enligt data genererade i den farmakokinetiska huvudstudien gav intramuskulär administrering av den föreslagna rekommenderade behandlingsdosen upphov till genomsnittliga maximala serumkoncentrationer på ~9–10 µg/ml cirka 1 timme efter behandling. Halveringstiden för eliminering uppskattades till $13,76 \pm 6,42$ timmar. Upprepad administrering av 20 mg/kg en gång om dagen i tre dagar (föreslagen dosering) gav upphov till en viss ackumulering (ackumuleringsfaktor på 1,48). Den genomsnittliga florfenikolkoncentrationen i serum låg kvar på över 1 µg/ml (MIC₉₀) i upp till 18 timmar efter administrering av läkemedlet vid den rekommenderade behandlingsdosen.
- Flera olika studier finns tillgängliga om fördelningen av florfenikol i bronkiell sekretproduktion hos människa och olika djurarter (svin och kalvar). Enligt tillgängliga data verkar de florfenikolkoncentrationer som uppnås i lungvävnad/bronkiell sekretproduktion vara minst lika höga som de som spåras i serum. Även om inga liknande data tagits fram för får är det ändå rimligt att anta att de florfenikolkoncentrationer som uppnåtts i plasma återspeglar vad som kommer att uppnås i lungorna.

CVMP accepterade att MIC-uppgifterna och de farmakokinetiska uppgifterna, tillsammans med vad som är känt om florfenikols bakteriedödande kinetik och postantibiotiska effekt (PAE), stöder det rekommenderade behandlingsintervallet (24 timmar) för målpatorgener med MIC upp till 1 µg/ml och finner att den föreslagna dosen på 20 mg florfenikol/kg och det föreslagna intervallet mellan behandlingar på 24 timmar bör vara lämpligt för klinisk testning för behandling av luftvägsinfektion i samband med *M. haemolytica* och *P. multocida*. Att det för luftvägssjukdomspatogener hos får ännu inte finns någon internationellt överenskommen brytpunkt för florfenikolkänslighet noteras. (Klinisk brytpunkt är ett MIC-värde som används av läkarna för att klassificera bakterier som känsliga eller resistenta mot ett visst antimikrobiellt medel och är därför ett mått på klinisk effekt.)

Doseringsstudie

Till stöd för den föreslagna rekommenderade behandlingsdosen utförde sökanden en heltäckande doseringsstudie med hjälp av en experimentmodell av luftvägssjukdom där försöksdjur prövades med *M. haemolytica*. Resultaten av denna studie visade att florfenikol administrerat en gång om dagen vid

en dos på antingen 10, 20 eller 30 mg/kg var effektivt för behandling av lunginflammation hos får som orsakats av *M. haemolytica*. Linjära trendanalyser av rektala temperaturdata på dag 4 och dag 6 (primärt variabla) visar att en dosresponsplattå uppnåddes vid en dos av florfenikol på 20 mg/kg. Sekundära variabler (t.ex. mortalitet, återgång av patogener, lungvikt, lesionsvikt) bekräftar att 20 mg/kg är överlägset en dos på 10 mg/kg. Det verkar inte finnas någon fördel av att öka dosen till 30 mg/kg.

Den valda dosen och intervallet mellan behandlingar låg i linje med PK/PD-slutsatserna. Enligt de tillgängliga farmakodynamiska uppgifterna accepteras det att en dos som väljs utifrån denna studie också ska vara prediktiv för en trolig effekt mot *P. multocida*.

Fältstudie

Sökanden utförde en enda fältstudie för att bestämma testproduktens effekt och säkerhet när denna administrerades vid 20 mg florfenikol/kg kroppsvikt intramuskulärt en gång om dagen i tre dagar till får med naturligt förvärvade luftvägsinfektioner. Studien utfördes på flera platser i Tyskland och Spanien. Fältstudiens utformning följde de vägledande rekommendationerna från EMA/CVMP. Baserat på fältstudiens fynd fann sökanden att Nuflor utifrån den primära effektparametern – frekvenser av behandlingssvikt – kan anses vara överlägset (vid dag 4) eller jämförbart (non-inferior) (vid dag 11) med den positiva kontrollprodukten som innehåller 100 mg/ml oxytetracyklin, när det användes för behandling av luftvägssjukdom hos får i samband med antingen *M. haemolytica* eller *P. multocida*. Studiens slutsatser accepteras. Samtidigt som vissa invändningar gjordes mot användning av oxytetracyklin som positiv kontroll accepteras det att det valda jämförelseläkemedlet kan användas mot luftvägssjukdom hos får och att den är ett vanligt medel vid förstahandsbehandling som troligtvis kommer att administreras utan någon information om de orsakande organismernas känslighet. Dess användning som positiv kontroll överensstämmer därför med den befintliga riktlinjen och anses legitim.

Slutsatser

Efter bedömning av alla data som lämnats in skriftligen och vid den muntliga förklaringen fann CVMP att de tillgängliga uppgifterna är tillräckliga för att stödja effekten av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får vid dosen 20 mg/kg dagligen via intramuskulär administrering under tre efterföljande dagar vid behandling av luftvägssjukdom hos får förknippad med *M. haemolytica* och *P. multocida*. Emellertid fann CVMP att en ändring bör införas i avsnitt 4.9 i produktresumén för att förtydliga att rekommendationen om behandlingsdos och behandlingsintervall för får är baserad på den tid under vilken genomsnittliga florfenikolkoncentrationer upprätthålls över MIC90 (se bilaga III).

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får innehåller florfenikol som aktiv substans. Florfenikol är till sin struktur besläktat med tiamfenikol och har en liknande farmakologisk profil. Den aktiva substansen ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är licensierade i flera länder i Europeiska unionen för behandling av luftvägssjukdom hos nötkreatur och svin.

Den aktuella ansökan, inlämnad via det decentraliserade förfarandet, är en utvidgning av det befintliga godkännandet för försäljning av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur i avsikt att lägga till får som måltart.

Direkt behandlingsnytta

Nyttnan med florfenikol är att luftvägssjukdom hos får i samband med känsliga *M. haemolytica* och *P. multocida* kan effektivt behandlas.

Ytterligare fördelar

Inga.

Riskbedömning

Kvalitet, användarsäkerhet, miljörisker och resthalter bedömdes inte vid detta hänskjutningsförfarande.

Måldjurets säkerhet

Denna del av handlingarna bedömdes inte vid detta hänskjutningsförfarande eftersom referensmedlemsstaten inte meddelade några farhågor och inte heller togs några farhågor upp under förfarandet eftersom dosen förblir den som referensmedlemsstaten föreslagit och avtalat.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Varningarna i produktlitteraturen är fortfarande adekvata med ändringen angiven i avsnitt 2.4 nedan. Inga fler åtgärder för riskhantering eller riskreducering är nödvändiga till följd av detta hänskjutningsförfarande. Farhågorna beträffande den höga frekvensen av behandlingssvikt och den förmodade bristen på effekt har tagits upp under bedömningen av nyttnan.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Totalt sett anses nytta-riskförhållandet vara positivt för Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får. Farhågorna beträffande läkemedlets effekt – särskilt den höga frekvensen av behandlingssvikt – har bedömts och det har bekräftats att läkemedlet visat sig vara effektivt vid behandling av luftvägssjukdom hos får i samband med *M. Haemolytica* och *P. multocida* när det administreras vid dosen 20 mg/kg kroppsvikt en gång om dagen via intramuskulär administrering under tre efterföljande dagar.

Slutsatser

Utifrån de uppgifter som lämnades in i samband med de meddelade farhågorna vid detta hänskjutningsförfarande fann kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) att nytta-riskförhållandet var gynnsamt.

Skäl till ändring av produktresumén

Efter bedömning av alla data som lämnats in skriftligen och vid den muntliga förklaringen fann CVMP följande:

- MIC-uppgifterna och de farmakokinetiska uppgifterna, tillsammans med vad som är känt om florfenikols bakteriedödande kinetik och postantibiotiska effekt (PAE), stöder det rekommenderade behandlingsintervallet (24 timmar) för målpatogener med MIC upp till 1 µg/ml när läkemedlet administreras till får vid den föreslagna dosen 20 mg florfenikol/kg kroppsvikt.
- Det föreslagna doseringsschemat stöds av en doseringsstudie med hjälp av en experimentmodell av luftvägssjukdom där försöksdjur prövades med *M. haemolytica*.
- En fältstudie utförd i linje med de vägledande rekommendationerna från EMA/CVMP visade dessutom att Nuflor, administrerat i enlighet med det föreslagna doseringsschemat, var jämförbart (non-inferior) med det godkända referensläkemedlet, Terramycin 100 mg/ml, när det

användes för att behandla luftvägssjukdom hos får i samband med antingen *Mannheimia haemolytica* eller *Pasteurella multocida*.

Den övergripande slutsatsen är att uppsättningen effektdata i sin helhet är tillräcklig för att stödja effekten av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får vid dosen 20 mg/kg dagligen via intramuskulär administrering under tre efterföljande dagar vid behandling av luftvägssjukdom hos får i samband med *M. haemolytica* och *P. multocida*. Emellertid fann CVMP att en ändring bör införas i avsnitt 4.9 i produktresumén för att förtydliga att rekommendationen om behandlingsdos och behandlingsintervall för får är baserad på den tid under vilken genomsnittliga florfenikolkoncentrationer upprätthålls över MIC₉₀.

CVMP drog därför slutsatsen att invändningarna från Danmark inte bör hindra beviljandet av ett godkännande för försäljning av Nuflor 300 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur och får eftersom läkemedlets totala nytta-riskförhållande är positivt, förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen i enlighet med bilaga III.

Bilaga III

Ändringar som ska inkluderas under respektive avsnitt av produktresumé, märkning och bipacksedel

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versionerna som uppnåddes genom samordningsgruppen med följande ändringar:

Följande text läggs till under respektive avsnitt av produktinformationen:

Produktresumé

4.9 Dos och administreringssätt

.....

Får:

.....

Farmakokinetiska studier har visat att medelvärde av plasmakoncentrationer över MIC₉₀ (1 µg /ml) kvarstår upp till 18 timmar efter administrering av läkemedlet vid rekommenderad dos. Tillgängliga prekliniska data stödjer det rekommenderade behandlingsintervallet (24 timmar) för målpatogener med MIC-värde upp till 1 µg/ml.

Bipacksedel

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

.....

Får:

.....

Farmakokinetiska studier har visat att medelvärde av plasmakoncentrationer över MIC₉₀ (1 µg /ml) kvarstår upp till 18 timmar efter administrering av läkemedlet vid rekommenderad dos. Tillgängliga prekliniska data stödjer det rekommenderade behandlingsintervallet (24 timmar) för målpatogener med MIC-värde upp till 1 µg/ml.