

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Wirkstoffe, Stärken der Tierarzneimittel, Tierarten und
Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Dänemark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Frankreich	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Deutschland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Griechenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Irland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf – intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Niederlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär
Vereinigtes Königreich	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektionslösung	300 mg/ml	Rind und Schaf	Rind – subkutan und intramuskulär Schaf - intramuskulär

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für
die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des
Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe

1. Einleitung

Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe enthält Florfenicol als Wirkstoff. Florfenicol ist strukturell verwandt mit Thiamphenicol und weist ein ähnliches pharmakologisches Profil auf. Der Wirkstoff ist in Tierarzneimitteln enthalten, die gegenwärtig in mehreren Ländern der Europäischen Union zur Anwendung bei Rindern und Schweinen für die Behandlung von Atemwegserkrankungen zugelassen sind. Die für Schafe vorgeschlagene Indikation ist die Behandlung von Atemwegsinfektionen, verursacht durch Florfenicol-empfindliche *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) und *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), mit einer Dosis von 20 mg Florfenicol/kg Körpergewicht, die täglich über drei aufeinanderfolgende Tage intramuskulär verabreicht wird.

Der Antragsteller Intervet International BV reichte einen Antrag auf ein dezentralisiertes Verfahren zur Erweiterung (Artikel 19 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008) der bestehenden Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder ein, um das Schaf als eine weitere Zieltierart aufzunehmen. Der Antrag wurde in Irland als Referenzmitgliedstaat gestellt, und die betroffenen Mitgliedstaaten waren Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, die Niederlande, Portugal, Spanien und das Vereinigte Königreich.

Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens wurden von zwei betroffenen Mitgliedstaaten potenzielle schwerwiegende Risiken im Hinblick auf die vorgeschlagenen Indikationen (Frankreich) und die Wirksamkeit des Tierarzneimittels (Dänemark) ermittelt. Da diese Probleme ungelöst blieben, wurde ein Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingeleitet und die „Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren-Tierarzneimittel“ mit der Angelegenheit befasst. Nachdem der Antragssteller im Rahmen des Verfahrens zusätzliche Daten vorlegte, wurden die von Frankreich im Hinblick auf die vorgeschlagenen Indikationen aufgeworfenen Bedenken ausgeräumt. Die von Dänemark aufgeworfenen Bedenken blieben weiterhin bestehen, und folglich wurde der CVMP am 21. September 2011 mit der Angelegenheit befasst.

Die in diesem Befassungsverfahren vorgebrachten Bedenken betrafen die Wirksamkeit des Tierarzneimittels. Auf der Grundlage von Daten aus dem Dossier, welche die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für Florfenicol ($MHK_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) betrafen, und unter Berücksichtigung des pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Plasmaprofils von Florfenicol war der Widerspruch einlegende Mitgliedstaat der Auffassung, dass der Zeitraum der Exposition gegenüber der MHK_{90} -Stärke zu kurz ist. Darüber hinaus wurden die Misserfolgsquoten in der vom Antragsteller vorgelegten klinischen Feldstudie als zu hoch erachtet. Dies löste beim Widerspruch einlegenden Mitgliedstaat Bedenken dahingehend aus, dass die Möglichkeit einer Unterdosierung bestünde und möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Florfenicol besteht.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Um den im Rahmen der Befassung aufgeworfenen Bedenken Rechnung zu tragen, legte der Antragsteller alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten zu Schafen vor.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten (PK/PD)

Die Angemessenheit des Behandlungsintervalls war einer der wesentlichen Diskussionspunkte während des Befassungsverfahrens. Es bestanden Bedenken, dass mit einer im Abstand von 24 Stunden intramuskulär verabreichten Dosis von 20 mg Florfenicol/kg in dem zwischen zwei Behandlungen liegenden Zeitraum (24 Stunden) keine aktive/wirksame Konzentration von Florfenicol am Infektionsort aufrechterhalten werden würde.

Der Antragsteller legte zur Rechtfertigung der für die beantragte Indikation vorgeschlagenen Dosis detaillierte pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten vor. Diese Daten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die MHK_{90} -Werte von Florfenicol liegen für die Zielerreger *M. haemolytica* und *P. multocida* im Bereich von 0,5-1 µg/ml. Die Isolate, auf die sich die MHK-Daten stützen, wurden zwischen 2006 und 2010 aus Schafen mit Atemwegserkrankungen gewonnen.
- Aus den vorgelegten pharmakodynamischen Daten lässt sich Folgendes schließen:
 - Florfenicol besitzt eine starke bakterizide Wirkung, wobei die Werte der minimalen bakteriziden Konzentration (MBK) mit den MHK der untersuchten Stämme identisch oder um eine Verdünnungsstufe höher als diese waren. Eine Florfenicol-Konzentration von 4 x MHK (2 µg/ml) führte bei den *M. haemolytica*-Isolaten innerhalb von 4-8 Stunden zu einer Senkung der Keimzahl um 99,9 % (Abfall um 3 log-Stufen). In ähnlicher Weise führte eine Florfenicol-Konzentration von 2 x MHK (0,5-1 µg/ml) bei den *P. multocida*-Isolaten innerhalb von 10-24 Stunden zu einer Senkung der Keimzahl um 3 log-Stufen. Aus den Daten zu *M. haemolytica* wird ersichtlich, dass die Zeit bis zur Erreichung einer Senkung um 3 log-Stufen mit steigender Florfenicol-Konzentration abfiel, und
 - Florfenicol nach einer nur 2-stündigen Exposition eine postantibiotische Wirkung (über 1-3 Stunden bei Konzentrationen von ≥ 1 µg/ml) zeigt. Die Daten legen nahe, dass wenn die Konzentrationen von Florfenicol im Plasma/Gewebe über einen Zeitraum von mehr als zwei Stunden oberhalb der MHK liegen, eine ausgeprägte postantibiotische Wirkung wahrscheinlich ist.
- Obwohl bei *M. haemolytica*-Stämmen einige konzentrationsabhängige Tendenzen beobachtet wurden, tritt keine drastische Verstärkung des Abtötungseffekts bzw. der Abtötungskinetik auf, wenn die Konzentration des Antibiotikums den MHK-Wert übersteigt oder den zweifachen MHK-Wert hat. Daher verhält sich Florfenicol im Grunde wie ein zeitabhängiges bakterizides Antibiotikum. Die verfügbaren Daten legen daher nahe, dass der für die Wirksamkeitsvorhersage relevanteste Parameter für dieses Antibiotikum die Zeit oberhalb der MHK ist.
- Gemäß den in der pharmakokinetischen Schlüsselstudie generierten Daten führte die intramuskuläre Verabreichung der vorgeschlagenen empfohlenen Behandlungsdosis ungefähr 1 Stunde nach Behandlung zu mittleren maximalen Konzentrationen von ~9 - 10 µg/ml im Serum. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf $13,76 \pm 6,42$ Stunden geschätzt. Die wiederholte Verabreichung von 20 mg/kg einmal täglich über drei Tage (vorgeschlagene Dosierung) führte zu einer gewissen Akkumulation (Akkumulationsfaktor von 1,48). Die mittlere Konzentration von Florfenicol im Serum hielt sich nach Verabreichung des Arzneimittels in der empfohlenen Behandlungsdosis für bis zu 18 Stunden über 1 µg/ml (MHK_{90}).
- Es sind zahlreiche Studien zur Verteilung von Florfenicol in Bronchialsekreten beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten (Schweine und Kälber) verfügbar. Auf der Grundlage von verfügbaren Daten scheinen die Konzentrationen von Florfenicol, die im Lungengewebe bzw. in den Bronchialsekreten erreicht werden, zumindest genauso hoch wie die im Serum nachgewiesenen Konzentrationen zu sein. Obwohl keine vergleichbaren Daten für Schafe generiert wurden, kann

man davon ausgehen, dass die im Plasma erreichten Konzentrationen von Florfenicol die Konzentrationen widerspiegeln, die in der Lunge erreicht werden.

Der CVMP akzeptierte, dass die MHK und die pharmakokinetischen Daten zusammen mit dem, was über die Abtötungskinetik und den postantibiotischen Effekt (PAE) von Florfenicol bekannt ist, das vorgeschlagene Behandlungsintervall (24 Stunden) für Zielerreger mit einer MHK von bis zu 1 µg/ml stützen, und dass die vorgeschlagene Dosis von 20 mg Florfenicol/kg und das vorgeschlagene Intervall von 24 Stunden zwischen den Behandlungen angemessen sein müsste, um im klinischen Umfeld Untersuchungen zur Behandlung von Atemwegsinfektionen durchzuführen, die mit *M. haemolytica* und *P. multocida* assoziiert sind. Es wird darauf hingewiesen, dass es für die Erreger von Atemwegserkrankungen beim Schaf gegenwärtig keinen international vereinbarten Breakpoint für die Empfindlichkeit gegenüber Florfenicol gibt. (Der klinische Breakpoint ist ein MHK-Wert, der von Klinikern verwendet wird, um Bakterien einem bestimmten Antibiotikum gegenüber als empfindlich oder resistent einzustufen, und stellt daher ein Maß für die klinische Wirksamkeit dar.)

Dosisfindungsstudie

Zur Stützung der vorgeschlagenen empfohlenen Behandlungsdosis führte der Antragsteller eine umfassende Dosisfindungsstudie unter Anwendung eines Atemwegserkrankungsmodells durch, in dem Versuchstiere mit *M. haemolytica* belastet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Florfenicol in einer einmal täglich verabreichten Dosis von entweder 10, 20 oder 30 mg/kg für die Behandlung der durch *M. haemolytica* ausgelösten Pneumonie beim Schaf wirksam war. Lineare Trendanalysen von Rektaltemperaturen an Tag 4 und an Tag 6 (primäre Variable) legen nahe, dass ein Dosis-Wirkungs-Plateau bei der Florfenicol-Dosis von 20 mg/kg erreicht wurde. Sekundäre Variablen (z. B. Letalität, Erholung von Erregern, Lungengewicht, Läsionsgewicht) bestätigen, dass 20 mg/kg einer Dosis von 10 mg/kg überlegen sind. In dieser Hinsicht scheint eine Erhöhung der Dosis auf 30 mg/kg nicht von Vorteil zu sein.

Die gewählte Dosis und das gewählte Intervall zwischen den Behandlungen standen mit den Schlussfolgerungen bezüglich der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik in Einklang. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Pharmakodynamik wird akzeptiert, dass eine auf der Basis dieser Studie gewählte Dosis auch prädiktiv für eine wahrscheinliche Wirksamkeit gegen *P. multocida* sein müsste.

Feldstudie

Der Antragsteller führte eine einzelne Feldstudie durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Testpräparats zu bestimmen, das über drei Tage in einer einmal täglich intramuskulär verabreichten Dosis von 20 mg Florfenicol/kg Körpergewicht an Schafe mit natürlich erworbenen Atemwegserkrankungen verabreicht wurde. Die Studie wurde an verschiedenen Orten in Deutschland und Spanien durchgeführt. Im Hinblick auf das Design entsprach die Feldstudie den Empfehlungen in den EMA-/CVMP-Leitlinien. In Anlehnung an die Ergebnisse der Feldstudie gelangte der Antragsteller zu dem Schluss, dass Nuflor auf der Grundlage des primären Wirksamkeitsparameters, d. h. der Misserfolgsquoten, bei der Anwendung für die Behandlung von entweder mit *M. haemolytica* oder *P. multocida* assoziierten Atemwegserkrankungen beim Schaf als dem 100 mg/ml Oxytetracyclin enthaltenden positiven Kontrollpräparat überlegen (am 4. Tag) bzw. nicht unterlegen (am 11. Tag) betrachtet werden kann. Die Schlussfolgerungen aus der Studie werden akzeptiert. Obwohl es zu der Anwendung von Oxytetracyclin als positive Kontrolle einige Vorbehalte gab, wird akzeptiert, dass das gewählte Vergleichspräparat eine Wirkung bei Atemwegserkrankungen beim Schaf verspricht und gewöhnlich als Erstlinienbehandlung angewendet wird, die am ehesten ohne jegliche Informationen über die Empfindlichkeit von verursachenden Erregern verabreicht wird. Daher steht dessen Anwendung als positive Kontrolle in Einklang mit den vorliegenden Richtlinien und wird als zulässig erachtet.

Schlussfolgerung

Nach Prüfung aller Daten, die vom Antragsteller schriftlich und in der Anhörung vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten zur Stützung der Wirksamkeit von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe in der über drei aufeinanderfolgende Tage täglich intramuskulär verabreichten Dosis von 20 mg/kg bei der Behandlung der mit *M. haemolytica* und *P. multocida* assoziierten Atemwegserkrankung beim Schaf geeignet sind. Allerdings kam der CVMP überein, dass der Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden sollte, um klarzustellen, dass die empfohlene Behandlungsdosis und das empfohlene Behandlungsintervall für Schafe auf der Zeit basieren, in der die mittleren Konzentrationen von Florfenicol oberhalb der MHK₉₀ erhalten bleiben (siehe Anhang III).

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe enthält Florfenicol als Wirkstoff. Florfenicol ist strukturell verwandt mit Thiamphenicol und weist ein ähnliches pharmakologisches Profil auf. Der Wirkstoff ist in Tierarzneimitteln enthalten, die gegenwärtig in mehreren Ländern der Europäischen Union zur Anwendung bei Rindern und Schweinen für die Behandlung von Atemwegserkrankungen zugelassen sind.

Bei dem betreffenden Antrag, der über das dezentralisierte Verfahren gestellt wurde, handelt es sich um eine Erweiterung der bestehenden Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, um das Schaf als eine weitere Zieltierart aufzunehmen.

Direkter therapeutischer Nutzen

Der Nutzen von Florfenicol besteht darin, dass die mit empfindlichen *M. haemolytica* und *P. multocida* assoziierte Atemwegserkrankung beim Schaf wirksam behandelt werden kann.

Zusätzlicher Nutzen

Keiner

Risikobewertung

Qualität, Sicherheit für den Anwender, Umweltrisiken und Rückstände wurden im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht bewertet.

Sicherheit der Zieltierarten

Dieser Teil des Dossiers wurde im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht bewertet, da von dem Referenzmitgliedstaat keine Bedenken gemeldet wurden und auch während des Verfahrens keine Bedenken aufgeworfen wurden, da die Dosis so beibehalten wird, wie sie vom Referenzmitgliedstaat vorgeschlagen und entschieden wurde.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominimierung

Die Warnhinweise in der Produktliteratur sind mit der nachstehend in Abschnitt 2.4 angeführten Änderung nach wie vor angemessen. Aus diesem Befassungsverfahren ergab sich keine Notwendigkeit für ein zusätzliches Risikomanagement oder weitere Maßnahmen zur Risikominimierung. Den Bedenken im Hinblick auf die hohe Misserfolgsquote und der vermuteten mangelnden Wirksamkeit wurde im Rahmen der Bewertung des Nutzens Rechnung getragen.

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe wird insgesamt als positiv erachtet. Es wurden die Bedenken bezüglich der Wirksamkeit des Tierarzneimittels, insbesondere bezüglich der hohen Misserfolgsquote, beurteilt, und es wird bestätigt, dass sich das Arzneimittel bei der Behandlung der mit *M. haemolytica* und *P. multocida* assoziierten Atemwegserkrankung beim Schaf als wirksam erwiesen hat, wenn es in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht einmal täglich über drei Tage intramuskulär verabreicht wurde.

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der Daten, die in Bezug auf die für dieses Befassungsverfahren gemeldeten Bedenken vorgelegt wurden, gelangte der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv war.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Nach Prüfung aller schriftlich und in der Anhörung vorgelegten Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass:

- die MHK und die pharmakokinetischen Daten zusammen mit dem, was über die Abtötungskinetik und den postantibiotischen Effekt von Florfenicol bekannt ist, das empfohlenen Behandlungsintervall (24 Stunden) für Zielerreger von Atemwegserkrankungen mit einer MHK von bis zu 1 µg/ml stützen, wenn das Tierarzneimittel in der empfohlenen Dosis von 20 mg Florfenicol/kg Körpergewicht an Schafe verabreicht wird,
- das vorgeschlagene Dosierschema durch eine Dosisfindungsstudie gestützt wird, in der ein experimentelles Atemwegserkrankungsmodell verwendet wurde, bei dem Versuchstiere mit *Mannheimia haemolytica* belastet werden, und
- eine Feldstudie, die in Einklang mit den Empfehlungen der EMA-/CVMP-Leitlinien durchgeführt wurde, zeigte, dass Nuflor bei der Behandlung der mit entweder *Mannheimia haemolytica* oder *Pasteurella multocida* assoziierten Atemwegserkrankung beim Schaf dem zugelassenen Referenzarzneimittel Terramycin 100 mg/ml nicht unterlegen war, wenn es gemäß dem vorgeschlagenen Dosierschema verabreicht wurde.

Insgesamt gelangte man zu dem Schluss, dass der Datensatz zur Wirksamkeit in seiner Ganzheit zur Stützung der Wirksamkeit von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe in der über drei aufeinanderfolgende Tage täglich intramuskulär verabreichten Dosis von 20 mg/kg bei der Behandlung der mit *M. haemolytica* und *P. multocida* assoziierten Atemwegserkrankung beim Schaf geeignet ist. Allerdings kam der CVMP überein, dass der Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden sollte, um klarzustellen, dass die empfohlene Behandlungsdosis und das empfohlene Behandlungsintervall für Schafe auf der Zeit basieren, in der die mittleren Konzentrationen von Florfenicol oberhalb der MHK₉₀ erhalten bleiben.

Daher gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die von Dänemark vorgebrachten Einwände der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nuflor 300 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe nicht entgegenstehen sollten, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Tierarzneimittel, vorbehaltlich der in Anhang III angeführten empfohlenen Änderungen der Produktinformation, insgesamt positiv ist.

Anhang III

Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, gültigen Kennzeichnungstexte und gültige Packungsbeilage sind die finalen Versionen, die während des Verfahrens in der Koordinierungsgruppe abgestimmt wurden mit den folgenden Änderungen:

Ergänzung des folgenden Textes in den entsprechenden Abschnitten der Produktinformation:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

.....

Schaf:

.....

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die mittlere Plasmakonzentration bis zu 18 Stunden nach Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Behandlungsdosis über der MHK_{90} (1 $\mu\text{g/ml}$) liegt. Die vorgelegten präklinischen Daten belegen das empfohlene Behandlungsintervall (24 Stunden) für Zielpathogene mit MHK-Werten bis zu 1 $\mu\text{g/ml}$.

Packungsbeilage

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

.....

Schaf:

.....

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die mittlere Plasmakonzentration bis zu 18 Stunden nach Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Behandlungsdosis über der MHK_{90} (1 $\mu\text{g/ml}$) liegt. Die vorgelegten präklinischen Daten belegen das empfohlene Behandlungsintervall (24 Stunden) für Zielpathogene mit MHK-Werten bis zu 1 $\mu\text{g/ml}$.