

Annexe I

Liste des noms, forme pharmaceutique, concentration du médicament vétérinaire, espèces animales, voies d'administration, demandeur dans les Etats membres

Etat Membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration
Belgique	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Danemark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
France	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Allemagne	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Grèce	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Irlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire

Etat Membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Pays-Bas	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Espagne	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire
Royaume Uni	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins et ovins	Bovins – sous-cutanée et intramusculaire Ovins - intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins

1. Introduction

Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins contient le principe actif florfénicol. Le florfénicol est structurellement apparenté au thiamphénicol et présente un profil pharmacologique similaire. Le principe actif est présent dans des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans plusieurs pays de l'Union européenne pour une utilisation chez les bovins et les porcins pour le traitement de la maladie respiratoire. Pour les ovins, l'indication proposée est le traitement des infections des voies respiratoires dues à *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) et à *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) sensibles au florfénicol, à la dose de 20 mg de florfénicol/kg de poids corporel, par voie intramusculaire, une fois par jour pendant trois jours consécutifs.

Le demandeur, Intervet International BV, a présenté une demande de procédure décentralisée (DCP) pour une extension (au titre de l'article 19 du règlement (CE) n° 1234/2008) de l'autorisation de mise sur le marché existante pour Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins, pour y ajouter les ovins comme espèce cible. La demande a été soumise à l'Irlande en tant qu'État membre de référence et aux pays suivants, en tant qu'États membres concernés: Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal et Royaume-Uni.

Au cours de la procédure décentralisée, deux États membres concernés ont identifié des risques graves potentiels concernant les indications proposées (France) et l'efficacité du produit (Danemark). Ces questions étaient restées en suspens et, par conséquent, une saisine au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE a été formée auprès du CMD(v). Pendant la procédure, le demandeur a présenté des données complémentaires et les problèmes soulevés par la France concernant les indications proposées ont été résolus. Les inquiétudes soulevées par le Danemark sont restées non résolues; l'affaire a par conséquent été transmise au CVMP, le 21 septembre 2011.

Les inquiétudes soulevées dans le cadre de cette procédure de saisine concernaient l'efficacité du produit. Sur la base des données contenues dans le dossier concernant les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le florfénicol (CMI₉₀ = 1 µg/ml) et compte tenu de son profil pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) plasmatique, l'État membre ayant soulevé des objections a considéré que la durée d'exposition au dosage CMI₉₀ était trop courte. En outre, les taux d'échec du traitement dans l'étude clinique de terrain présentée par le demandeur étaient jugés trop élevés. Pour l'État membre ayant soulevé des objections, cela a suscité des inquiétudes concernant la possibilité d'un sous-dosage et d'une éventuelle augmentation du risque de développement d'une résistance au florfénicol.

2. Évaluation des données présentées

Afin de résoudre les problèmes soulevés par la saisine, le demandeur a présenté toutes les données d'efficacité disponibles pour les ovins.

Données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD)

L'adéquation de l'intervalle entre les administrations constituait l'un des principaux points de discussion durant la procédure de saisine. Il y avait une inquiétude qu'une dose de 20 mg de florfénicol/kg administrée par voie intramusculaire toutes les 24 heures ne permette pas de maintenir une concentration active/efficace de florfénicol au niveau du site d'infection durant l'intervalle entre les administrations (à savoir pendant 24 heures).

Le demandeur a présenté des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques détaillées pour justifier la dose proposée pour l'indication revendiquée. Ces données peuvent se résumer comme suit:

- les valeurs des CMI₉₀ de florfénicol se situent entre 0,5 et 1 µg/ml pour les agents pathogènes cibles *M. haemolytica* et *P. multocida*. Les isolats sur lesquels les données de CMI ont été établies avaient été collectés chez des moutons atteints de maladie des voies respiratoires, entre 2006 et 2010;
- les données pharmacodynamiques présentées permettent de conclure que:
 - le florfénicol a un effet bactéricide prononcé avec des valeurs de concentration minimale bactéricide (CMB) qui sont identiques ou supérieures d'une dilution aux CMI des souches testées. Une concentration de florfénicol de 4 fois la CMI (2 µg/ml) a entraîné une diminution du nombre de bactéries de 99,9 % (diminution de 3 Log) en 4 à 8 heures pour les isolats de *M. haemolytica*. De même, une concentration de florfénicol de 2 fois la CMI (0,5 - 1 µg/ml) a entraîné une diminution de 3 Log du nombre de bactéries en 10 à 24 heures pour les isolats de *P. multocida*. Les données relatives à *M. haemolytica* montrent que le temps nécessaire pour obtenir une réduction de 3 Log diminuait lorsque la concentration de florfénicol augmentait;
 - après une exposition de seulement deux heures, le florfénicol présente un effet post-antibiotique (de 1 à 3 heures à des concentrations ≥ 1 µg/ml). Les données suggèrent que si les concentrations de florfénicol dans le plasma ou les tissus sont supérieures aux CMI pendant plus de deux heures, il est probable qu'il y ait un effet post-antibiotique marqué;
- bien qu'il ait été observé des tendances à un effet concentration-dépendant pour les souches de *M. haemolytica*, l'effet ou la cinétique bactéricide n'augmente pas de façon spectaculaire avec la concentration d'antibiotique au-delà de la CMI ou de deux fois la CMI. Le florfénicol se comporte donc essentiellement comme un antibiotique bactéricide temps-dépendant. Les données disponibles suggèrent par conséquent que, pour cet antibiotique, le paramètre le plus important pour la prédiction de son efficacité est le temps pendant lequel sa concentration reste supérieure à la CMI;
- sur la base des données générées dans l'étude pivot des propriétés pharmacocinétiques, l'administration par voie intramusculaire de la dose thérapeutique recommandée qui est proposée a produit des concentrations maximales moyennes dans le sérum d'à peu près 9 à 10 µg/ml, 1 heure environ après l'administration. La demi-vie d'élimination a été estimée à $13,76 \pm 6,42$ heures. Une administration répétée de 20 mg/kg une fois par jour pendant trois jours (posologie proposée) a entraîné une certaine accumulation (facteur d'accumulation de 1,48). La concentration moyenne de florfénicol dans le sérum est restée supérieure à 1 µg/ml (CMI₉₀) jusqu'à 18 heures après l'administration du produit à la dose thérapeutique recommandée;
- différentes études sont disponibles concernant la distribution du florfénicol dans les sécrétions bronchiques chez l'homme et chez différentes espèces animales (porcs et veaux). Sur la base des données disponibles, il semblerait que les concentrations de florfénicol atteintes dans les tissus pulmonaires et les sécrétions bronchiques sont au moins aussi élevées que celles détectées dans le sérum. Bien que des données similaires n'aient pas été générées pour les ovins, il est raisonnable de supposer que les concentrations de florfénicol atteintes dans le plasma reflètent celles qui seront atteintes dans les poumons.

Le CVMP a convenu que les CMI et les données pharmacocinétiques, associées aux éléments connus concernant la cinétique bactéricide et l'effet post-antibiotique du florfénicol, justifient l'intervalle recommandé entre les administrations (24 heures) pour les agents pathogènes cibles avec une CMI allant jusqu'à 1 µg/ml et suggèrent que la dose proposée de 20 mg de florfénicol/kg et l'intervalle proposé de 24 heures entre les administrations devraient être appropriés pour l'étude clinique du traitement de l'infection respiratoire associée à *M. haemolytica* et *P. multocida*. Il est noté qu'actuellement, il n'y a pas de concentration critique reconnue au niveau international pour la sensibilité au florfénicol des agents pathogènes de la maladie respiratoire ovine. (La concentration

critique clinique est une valeur de la CMI utilisée par les cliniciens pour classer les bactéries comme étant sensibles ou résistantes à un agent antimicrobien donné et constitue par conséquent une mesure de l'efficacité clinique.)

Étude de détermination de la dose

Pour justifier la dose thérapeutique recommandée proposée, le demandeur a mené une étude détaillée de détermination de la dose utilisant un modèle expérimental de maladie respiratoire dans lequel les animaux soumis aux tests ont été infectés par *M. haemolytica*. Les résultats de cette étude ont démontré que le florfénicol administré une fois par jour à la dose de 10, 20 ou 30 mg/kg était efficace dans le traitement de la pneumonie ovine induite par *M. haemolytica*. Des analyses de la tendance linéaire des données de température rectale au jour 4 et au jour 6 (variable principale) suggèrent qu'un plateau de la courbe dose-réponse était atteint avec la dose de florfénicol de 20 mg/kg. Des variables secondaires (telles que mortalité, récupération de l'agent pathogène, poids des poumons, poids des lésions) confirment que la dose de 20 mg/kg est supérieure à une dose de 10 mg/kg. Il ne semble pas qu'il y ait un avantage à augmenter la dose à 30 mg/kg.

La dose et l'intervalle entre les administrations choisis étaient en concordance avec les conclusions PK/PD. Sur la base des données pharmacodynamiques disponibles, il est accepté qu'une dose choisie sur la base de cette étude doit également être prédictive d'une efficacité probable contre *P. multocida*.

Étude de terrain

Le demandeur a mené une seule étude de terrain pour déterminer l'efficacité et la sécurité du produit à tester, administré à raison de 20 mg de florfénicol/kg de poids corporel par voie intramusculaire, une fois par jour pendant trois jours, à des moutons présentant des infections respiratoires contractées naturellement. Cette étude a été menée sur plusieurs sites en Allemagne et en Espagne. En termes de conception, l'étude de terrain était conforme aux recommandations des lignes directrices de l'EMA et du CVMP. Sur la base des résultats de l'étude de terrain, le demandeur a conclu que, d'après le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité «taux d'échec du traitement», Nuflor peut être considéré comme supérieur (au jour 4) ou non inférieur (au jour 11) au produit témoin positif contenant 100 mg/ml d'oxytétracycline, lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la maladie respiratoire ovine associée soit à *M. haemolytica* soit à *P. multocida*. Les conclusions de l'étude ont été acceptées. Malgré quelques réserves concernant l'utilisation de l'oxytétracycline comme témoin positif, il est accepté que le produit de comparaison choisi comprend une revendication de traitement de la maladie respiratoire ovine et qu'il est couramment utilisé comme traitement de première ligne, qui sera très probablement administré sans aucune information relative à la sensibilité des organismes pathogènes en cause. Par conséquent, son utilisation en tant que témoin positif est conforme aux recommandations existantes et est considérée comme légitime.

Conclusion

Après examen de l'ensemble des données présentées par le demandeur par écrit et lors de l'explication orale, le CVMP a estimé que les données disponibles sont appropriées pour étayer l'efficacité de Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins, à la dose quotidienne de 20 mg/kg administrée par voie intramusculaire pendant trois jours consécutifs dans le traitement de la maladie respiratoire ovine associée à *M. haemolytica* et *P. multocida*. Cependant, le CVMP a convenu que la rubrique 4.9 du résumé des caractéristiques du produit doit être modifiée, afin de clarifier le fait que la dose thérapeutique et l'intervalle entre les administrations recommandés chez les ovins sont fondés sur le temps pendant lequel les concentrations moyennes de florfénicol restent supérieures à la CMI₉₀ (voir Annexe III).

3. Évaluation bénéfice/risque

Introduction

Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins contient le principe actif florfénicol. Le florfénicol est structurellement apparenté au thiamphénicol et présente un profil pharmacologique similaire. Le principe actif est présent dans des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans plusieurs pays de l'Union européenne pour une utilisation chez les bovins et les porcins pour le traitement de la maladie respiratoire.

La demande en question, soumise via la procédure décentralisée, concerne une extension de l'autorisation de mise sur le marché existante pour Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins, pour y ajouter les ovins comme espèce cible.

Bénéfices thérapeutiques directs

Le bénéfice du florfénicol est la possibilité d'un traitement efficace de la maladie respiratoire ovine associée aux bactéries *M. haemolytica* et *P. multocida* sensibles.

Bénéfices supplémentaires

Aucun.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de l'utilisateur, le risque pour l'environnement et les résidus n'ont pas été évalués dans la présente procédure de saisine.

Sécurité de l'animal cible

Cette partie du dossier n'a pas été évaluée dans la présente procédure de saisine, dans la mesure où aucun problème n'a été notifié par l'État membre de référence et qu'aucune inquiétude n'a été soulevée au cours de la procédure du fait que la dose reste identique à celle proposée et acceptée par l'État membre de référence.

Mesures de gestion ou de minimisation des risques

Les mises en garde figurant dans les informations sur le produit restent appropriées, sous réserve de la modification indiquée dans le paragraphe 2.4 ci-dessous. Aucune autre mesure de gestion ou de minimisation des risques n'est nécessaire à l'issue de la présente procédure de saisine. Le problème concernant le taux élevé d'échecs du traitement et le manque présumé d'efficacité a été traité dans la partie relative à l'évaluation du bénéfice.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Globalement, le rapport bénéfice/risque est jugé positif pour Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins. Le problème concernant l'efficacité du produit, en particulier le taux élevé d'échecs du traitement, a été évalué et il a été confirmé que le produit s'est avéré efficace dans le traitement de la maladie respiratoire ovine associée à *M. haemolytica* et *P. multocida*, lorsqu'il est administré à la dose de 20 mg/kg de poids corporel une fois par jour par voie intramusculaire pendant trois jours.

Conclusion

Sur la base des données présentées en ce qui concerne les problèmes notifiés pour la présente procédure de saisine, le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a estimé que le rapport bénéfice/risque est favorable.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit

Après examen de l'ensemble des données présentées par écrit et lors de l'explication orale, le CVMP a conclu que:

- les CMI et les données pharmacocinétiques, associées aux éléments connus concernant la cinétique bactéricide et l'effet post-antibiotique du florfénicol, justifient l'intervalle recommandé entre les administrations (24 heures) pour les agents pathogènes cibles des voies respiratoires avec une CMI jusqu'à 1 µg/ml, lorsque le produit est administré aux ovins à la dose proposée de 20 mg de florfénicol/kg de poids corporel;
- la posologie proposée est étayée par une étude de détermination de la dose utilisant un modèle expérimental de maladie respiratoire dans lequel les animaux soumis aux tests ont été infectés par *Mannheimia haemolytica*;
- une étude de terrain menée conformément aux recommandations des lignes directrices de l'EMA et du CVMP a montré que Nuflor, administré à la posologie recommandée proposée, était non inférieur au produit de référence autorisé, à savoir Terramycine 100 mg/ml, lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la maladie respiratoire ovine associée soit à *Mannheimia haemolytica* soit à *Pasteurella multocida*.

La conclusion générale est que l'ensemble des données d'efficacité sont appropriées pour étayer l'efficacité de Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins, à la dose quotidienne de 20 mg/kg administrée par voie intramusculaire pendant trois jours consécutifs, dans le traitement de la maladie respiratoire ovine associée à *M. haemolytica* et *P. multocida*. Cependant, le CVMP a convenu que la rubrique 4.9 du résumé des caractéristiques du produit doit être modifiée, afin de clarifier le fait que la dose thérapeutique et l'intervalle entre les administrations recommandés chez les ovins sont fondés sur le temps pendant lequel les concentrations moyennes de florfénicol restent supérieures à la CMI₉₀.

En conséquence, le CVMP a conclu que les objections soulevées par le Danemark ne doivent pas empêcher l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Nuflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins, dans la mesure où le rapport bénéfice/risque global du produit est positif, sous réserve des modifications recommandées à apporter aux informations sur le produit, exposées dans l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'étiquetage et la notice valides sont les versions finales obtenues durant la procédure du Groupe de Coordination, avec les modifications suivantes :

Ajouter le texte suivant dans les rubriques correspondantes des informations produit :

Résumé des Caractéristiques du Produit

4.9 Posologie et voie d'administration

.....

Chez les ovins :

.....

Des études pharmacocinétiques ont montré que les concentrations plasmatiques moyennes restent supérieures à la CMI₉₀ (1µg/ml) jusqu'à 18 heures après administration du produit à la dose de traitement recommandée. Les données précliniques fournies soutiennent l'intervalle de traitement recommandé (24 heures) pour les pathogènes cibles ayant une CMI jusqu' à 1 µg/ml.

Notice

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPECE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

.....

Chez les ovins :

.....

Des études pharmacocinétiques ont montré que les concentrations plasmatiques moyennes restent supérieures à la CMI₉₀ (1µg/ml) jusqu'à 18 heures après administration du produit à la dose de traitement recommandée. Les données précliniques fournies soutiennent l'intervalle de traitement recommandé (24 heures) pour les pathogènes cibles ayant une CMI jusqu' à 1 µg/ml.