

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, doeldieren, toedieningsweg, houder van de vergunning in de lidstaten.

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning	Naam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Doeldieren	Toedieningsweg
België	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Denemarken	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Frankrijk	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Duitsland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Griekenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Ierland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Italië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning	Naam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Doeldieren	Toedieningsweg
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Nederland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Spanje	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair
Verenigde Staten	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Rund en schaap	Rund – subcutaan en intramusculair Schaap – intramusculair

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen

1. Inleiding

Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen bevat als werkzame stof florfenicol. Florfenicol is qua structuur verwant aan thiamfenicol en heeft een vergelijkbaar farmacologisch profiel. De werkzame stof wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die momenteel zijn goedgekeurd in verscheidene landen in de Europese Unie voor gebruik bij rundvee en varkens voor de behandeling van luchtwegaandoeningen. Voor schapen is de voorgestelde indicatie behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door voor florfenicol gevoelig *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) en *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) in een dosis van 20 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht die dagelijks intramusculair wordt toegediend gedurende drie opeenvolgende dagen.

De aanvrager Intervet International BV heeft een aanvraag ingediend voor een gedecentraliseerde procedure (DCP) voor een uitbreiding (artikel 19 van Verordening (EG) nr. 1234/2008) van de bestaande vergunning voor het in de handel brengen van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee. Deze uitbreiding betreft de toevoeging van schapen als doeldiersoort. De aanvraag werd ingediend namens Ierland als rapporterende lidstaat en namens België, Denemarken, Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Nederland, Portugal, Spanje en het Verenigd Koninkrijk als betrokken lidstaten.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure stelden twee betrokken lidstaten potentiële ernstige risico's vast met betrekking tot de voorgestelde indicaties (Frankrijk) en de werkzaamheid van het middel (Denemarken). Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd er een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG gestart door de CMD(v). Tijdens de procedure overlegde de aanvrager aanvullende gegevens en de door Frankrijk opgeworpen kwesties met betrekking tot de voorgestelde indicaties werden opgelost. De door Denemarken opgeworpen bedenkingen bleven onopgelost en daarom werd de zaak op 21 september 2011 verwezen naar het CVMP.

De voor deze verwijzingsprocedure opgeworpen bedenkingen hielden verband met de werkzaamheid van het middel. Op grond van de dossiergegevens inzake minimale remmende concentraties (MIC's) voor florfenicol ($MIC_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$) en gezien het farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) plasmaprofiel ervan werd de periode van blootstelling aan de MIC_{90} -sterkte door de lidstaat die bezwaar aantekende te kort geacht. Bovendien werd het aantal gevallen van falende behandeling in het door de aanvrager ingediende klinische veldonderzoek als te hoog beschouwd. Voor de bezwaar aantekende lidstaat gaf dit aanleiding tot bedenkingen dat er kans bestond op onderdosering en dat er mogelijk een verhoogd risico is op het ontstaan van resistentie tegen florfenicol.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

In verband met de uit de verwijzing naar voren gekomen bedenkingen, overlegde de aanvrager alle beschikbare werkzaamheidsgegevens voor schapen.

Farmacokinetische/farmacodynamische gegevens (PK/PD)

Een van de belangrijkste discussiepunten tijdens de verwijzingsprocedure was de toereikendheid van het behandelingsinterval. Er werd betwijfeld of bij een dosis van 20 mg florfenicol/kg die elke 24 uur intramusculair wordt toegediend een werkzame/effectieve concentratie van florfenicol gehandhaafd zou

worden ter plaatse van de infectieplaats gedurende het interval tussen behandelingen (dat wil zeggen 24 uur).

De aanvrager overlegde gedetailleerde farmacodynamische en farmacokinetische gegevens om de voorgestelde dosis voor de geclaimde indicatie te onderbouwen. Samengevat zijn deze gegevens als volgt:

- De MIC₉₀-waarden van florfenicol hebben een spreiding van 0,5-1 µg/ml voor de doelpathogenen *M. haemolytica* en *P. multocida*. De isolaten op basis waarvan de MIC-gegevens werden verkregen, werden tussen 2006 en 2010 verzameld van schapen met luchtwegaandoeningen.
- Uit de overgelegde farmacodynamische gegevens kan het volgende worden geconcludeerd:
 - florfenicol heeft een uitgesproken bactericide effect met waarden voor de minimale bactericide concentratie (MBC-waarden) die hetzelfde of één verdunning hoger zijn dan de MIC van de geteste stammen. Een florfenicolconcentratie van 4 x MIC (2 µg/ml) gaf een afname van de bacterietelling met 99,9% (³log-daling) in 4-8 uur voor de *M. haemolytica*-isolaten. Evenzo gaf een florfenicolconcentratie van 2 x MIC (0,5-1 µg/ml) een ³log-daling van de bacterietelling in 10-24 uur voor de *P. multocida*-isolaten. Uit de gegevens met *M. haemolytica* blijkt dat de tijd tot een ³log-daling afnam met hogere florfenicolconcentraties; en
 - na een blootstelling van slechts twee uur vertoont florfenicol een postantibiotisch effect (variërend van 1-3 uur bij concentraties ≥1 µg/ml). De gegevens duiden erop dat zich bij florfenicolconcentraties in plasma/weefsel boven de MIC gedurende meer dan twee uur waarschijnlijk een opvallend postantibiotisch effect voordoet.
- Hoewel er voor *M. haemolytica*-stammen enkele trends wat betreft concentratieafhankelijkheid werden waargenomen, neemt de dodende werking/dodingskinetiek niet dramatisch toe met de concentratie van het antibioticum boven de MIC of tweemaal de MIC. Florfenicol gedraagt zich derhalve in wezen als een bactericide tijdsafhankelijk antibioticum. De beschikbare gegevens duiden er daarom op dat voor dit antibioticum de belangrijkste parameter om de werkzaamheid te voorspellen de tijd boven de MIC is.
- Op grond van de gegevens uit het farmacokinetische hoofdonderzoek resulteerde intramusculaire toediening van de voorgestelde aanbevolen behandelingsdosis in gemiddelde pieks serumconcentraties van ~9-10 µg/ml ongeveer 1 uur na de behandeling. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op 13,76 ± 6,42 uur. Herhaalde eenmaal daagse toediening van 20 mg/kg gedurende drie dagen (voorgestelde dosering) resulteerde in enige accumulatie (accumulatiefactor van 1,48). De gemiddelde florfenicolconcentratie in serum bleef tot 18 uur hoger dan 1 µg/ml (MIC₉₀) na toediening van het middel in de aanbevolen behandelingsdosis.
- Er bestaan diverse onderzoeken over de verspreiding van florfenicol in bronchiale afscheiding bij de mens en verscheidene diersoorten (varkens en kalveren). Op grond van de beschikbare gegevens lijkt het dat de bereikte florfenicolconcentraties in longweefsel/bronchiale afscheiding ten minste even hoog zijn als de in serum aangetroffen concentraties. Hoewel er geen vergelijkbare gegevens zijn voor schapen, kan redelijkerwijs worden aangenomen dat de in plasma bereikte florfenicolconcentraties een afspiegeling vormen van die in de longen.

Het CVMP aanvaardde dat de MIC en de farmacokinetische gegevens, samen met wat er bekend is over de dodingskinetiek van florfenicol en het postantibiotische effect (PAE), het aanbevolen behandelingsinterval (24 uur) voor doelpathogenen met een MIC van maximaal 1 µg/ml ondersteunen en erop wijzen dat de voorgestelde dosis van 20 mg florfenicol/kg en het voorgestelde interval tussen behandelingen van 24 uur geschikt moet zijn om te worden getest in de klinische setting voor de behandeling van luchtweginfectie geassocieerd met *M. haemolytica* en *P. multocida*. Er wordt opgemerkt dat er voor luchtwegaandoeningpathogenen afkomstig van schapen momenteel geen international overeengekomen breekpunt is voor florfenicolsensitiviteit (het klinische breekpunt is een

MIC-waarde die artsen gebruiken om bacteriën te classificeren als gevoelig voor of resistent tegen een bepaald antimicrobieel middel en is derhalve een maat voor de klinische werkzaamheid).

Doseringsonderzoek

Ter ondersteuning van de voorgestelde aanbevolen behandelingsdosis voerde de aanvrager een uitgebreid doseringsonderzoek uit met een proefmodel van luchtwegaandoening waarbij provocatie van de testdieren plaatsvond met *M. haemolytica*. De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat eenmaal daags toegediend florfenicol in een dosis van 10, 20 of 30 mg/kg werkzaam was voor de behandeling van door *M. haemolytica* geïnduceerde pneumonie (longontsteking) bij schapen. Lineaire trendanalyses van rectaletemperatuurgegevens op dag 4 en 6 (primaire variabele) suggereren dat een dosisresponsplateau werd bereikt bij een florfenicoldosering van 20 mg/kg. Secundaire variabelen (bijv. mortaliteit, teruggevonden pathogeen, longgewicht, laesiegewicht) bevestigen dat 20 mg/kg superieur is ten opzichte van een dosis van 10 mg/kg. Verhoging van de dosis tot 30 mg/kg lijkt geen voordeel te geven.

De geselecteerde dosis en het interval tussen behandelingen was in overeenstemming met de PK/PD-conclusies. Op grond van de beschikbare farmacodynamische gegevens wordt aanvaard dat een dosis die wordt geselecteerd op grond van dit onderzoek naar verwachting ook een waarschijnlijke werkzaamheid heeft tegen *P. multocida*.

Veldonderzoek

De aanvrager voerde één veldonderzoek uit ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van het testmiddel, dat werd toegediend in een eenmaal daagse intramusculaire dosis van 20 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht gedurende drie dagen aan schapen met natuurlijk opgelopen luchtweginfecties. Het onderzoek werd uitgevoerd op meerdere centra in Duitsland en Spanje. Het veldonderzoek volgde wat betreft opzet de aanbevelingen in de richtlijnen van het EMA en het CVMP. De aanvrager concludeerde op grond van de bevindingen van het veldonderzoek dat Nuflor op grond van de primaire werkzaamheidsparameter - aantal gevallen van falende behandeling - kan worden beschouwd als superieur (op dag 4) of niet-inferieur (op dag 11) aan het positieve controlemiddel dat 100 mg/ml oxytetracycline bevatte bij gebruik voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij schapen geassocieerd met *M. haemolytica* of *P. multocida*. De conclusies van het onderzoek worden aanvaard. Hoewel er enige bedenkingen waren over het gebruik van oxytetracycline als het positieve controlemiddel, wordt aanvaard dat voor het gekozen vergelijkingsmiddel een claim geldt voor luchtwegaandoeningen bij schapen en dat het algemeen wordt gebruikt als eerstelijnsbehandeling die meestal wordt toegediend zonder informatie over de gevoeligheid van oorzakelijke organismen. Derhalve is het gebruik ervan als het positieve controlemiddel in overeenstemming met de bestaande richtlijnen en wordt het legitiem beschouwd.

Conclusie

Na beoordeling van alle gegevens die door de aanvrager schriftelijk en in de mondelinge toelichting zijn ingediend heeft het CVMP geconcludeerd dat de beschikbare gegevens toereikend zijn voor het ondersteunen van de werkzaamheid van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen in een dagelijkse dosis van 20 mg/kg via de intramusculaire toedieningsweg gedurende drie opeenvolgende dagen bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij schapen geassocieerd met *M. haemolytica* en *P. multocida*. Het CVMP besloot echter dat rubriek 4.9 van de samenvatting van de productkenmerken moet worden gewijzigd om de te verduidelijken dat de aanbevolen behandelingsdosis en het aanbevolen behandelingsinterval voor schapen erop is gebaseerd dat de tijdsgemiddelde florfenicolconcentraties worden gehandhaafd boven de MIC₉₀ (zie bijlage III).

3. Baten/risicobeoordeling

Inleiding

Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen bevat als werkzame stof florfenicol. Florfenicol is qua structuur verwant aan thiamfenicol en heeft een vergelijkbaar farmacologisch profiel. De werkzame stof wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die momenteel zijn goedgekeurd in verscheidene landen in de Europese Unie voor gebruik bij rundvee en varkens voor de behandeling van luchtwegaandoeningen.

De via de gedecentraliseerde procedure ingediende betreffende aanvraag is een uitbreiding van de bestaande vergunning voor het in de handel brengen van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee. De uitbreiding betreft de toevoeging van schapen als doeldiersoort.

Directe therapeutische voordelen

Het voordeel van florfenicol is gelegen in het feit dat luchtwegaandoeningen bij schapen geassocieerd met gevoelig *M. haemolytica* en *P. multocida* effectief kunnen worden behandeld.

Bijkomende voordelen

Geen.

Beoordeling van de risico's

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, veiligheid voor de gebruiker, milieurisico en residuen niet beoordeeld.

Veiligheid voor het doeldier

Dit deel van het dossier werd niet beoordeeld in deze verwijzingsprocedure aangezien de rapporterende lidstaat geen bedenkingen had gemeld en er evenmin tijdens de procedure bedenkingen naar voren waren gekomen aangezien de dosis blijft zoals voorgesteld en vastgesteld door de rapporterende lidstaat.

Risicobeheer of verlichtende maatregelen

De waarschuwingen in de literatuur over het middel blijven passend met de in onderstaande rubriek 2.4 vermelde verandering. Er is/zijn geen verder risicobeheer of verlichtende maatregelen vereist als gevolg van deze verwijzingsprocedure. In 'Beoordeling van de voordelen' wordt ingegaan op de bedenking met betrekking tot het hoge aantal gevallen van falende behandeling en het veronderstelde gebrek aan werkzaamheid.

Beoordeling van de baten/risicoverhouding

Over het geheel genomen wordt de baten/risicoverhouding beschouwd als positief voor Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen. De bedenking met betrekking tot de werkzaamheid van het middel – in het bijzonder tot het hoge aantal gevallen van falende behandeling – is beoordeeld en er is vastgesteld dat het middel werkzaam is gebleken bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij schapen geassocieerd met *M. haemolytica* en *P. multocida* bij toediening in een eenmaal dagse dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht via de intramusculaire toedieningsweg gedurende drie dagen.

Conclusie

Op grond van de gegevens die werden overgelegd met betrekking tot de voor deze verwijzingsprocedure gemelde bedenkingen heeft het Comité voor geneesmiddelen voor

diergeneeskundig gebruik (CVMP) geconcludeerd dat er sprake was van een gunstige baten/risicoverhouding.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken

Na beoordeling van alle gegevens die schriftelijk en in de mondelinge toelichting zijn ingediend heeft het CVMP geconcludeerd dat:

- De MIC en de farmacokinetische gegevens, samen met wat er bekend is over de dodingskinetiek van florfenicol en het postantibiotische effect, het aanbevolen behandelingsinterval (24 uur) voor doelluchtwegpathogenen met een MIC van maximaal 1 µg/ml ondersteunen wanneer het middel wordt toegediend aan schapen in de voorgestelde dosis van 20 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht;
- Het voorgestelde toedieningsschema wordt ondersteund door een doseringsonderzoek met een proefmodel van luchtwegaandoening waarbij provocatie van de testdieren plaatsvond met *Mannheimia haemolytica*; en
- Uit een veldonderzoek uitgevoerd in overeenstemming met de aanbevelingen in de richtlijnen van het EMA en het CVMP bleek dat volgens het voorgestelde doseringsschema toegediend Nuflor niet-inferieur was aan het goedgekeurde referentiemiddel Terramycin 100 mg/ml bij gebruik voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij schapen geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* of *Pasteurella multocida*.

De algehele conclusie is dat de werkzaamheidsdataset in zijn geheel toereikend is voor het ondersteunen van de werkzaamheid van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen in een dagelijkse dosis van 20 mg/kg via de intramusculaire toedieningsweg gedurende drie opeenvolgende dagen bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij schapen geassocieerd met *M. haemolytica* en *P. multocida*. Het CVMP besloot echter dat rubriek 4.9 van de samenvatting van de productkenmerken moet worden gewijzigd om de te verduidelijken dat de aanbevolen behandelingsdosis en het aanbevolen behandelingsinterval voor schapen erop is gebaseerd dat de tijdsgemiddelde florfenicolconcentraties worden gehandhaafd boven de MIC₉₀.

Derhalve heeft het CVMP geconcludeerd dat de door Denemarken aangevoerde bezwaren het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van Nuflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee en schapen niet in de weg mag staan aangezien de algehele baten/risicoverhouding voor het geneesmiddel positief is, behoudens de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

**Aanpassingen in de relevante rubrieken van de samenvatting
van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter**

De geldige, definitieve versie van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter is tot stand gekomen tijdens de Coördinatie Groep procedure met de volgende wijzigingen:

Voeg de volgende tekst toe in de relevante rubrieken van de product informatie:

Samenvatting van de Productkenmerken

4.9 Dosering en toedieningsweg

.....

Schaap:

.....

Farmacokinetische studies tonen aan dat bij de aanbevolen dosering de gemiddelde plasmaconcentraties boven de MIC₉₀ (1 µg/ml) blijven tot 18 uur na toediening van het product. De geleverde preklinische data ondersteunen het aanbevolen behandelingsinterval (24 uur) voor de doelpathogenen met een MIC waarde tot 1 µg/ml.

Bijsluiter

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

.....

Schaap:

.....

Farmacokinetische studies tonen aan dat bij de aanbevolen dosering de gemiddelde plasmaconcentraties boven de MIC₉₀ (1 µg/ml) blijven tot 18 uur na toediening van het product. De geleverde preklinische data ondersteunen het aanbevolen behandelingsinterval (24 uur) voor de doelpathogenen met een MIC waarde tot 1 µg/ml.