

Aneks I

**Lista nazw, postać farmaceutyczna, moc produktu
leczniczego weterynaryjnego, gatunki zwierząt, drogi
podania, wnioskodawca w Krajach Członkowskich**

Kraj Członkowski EU/EEA	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Dania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Francja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Niemcy	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Grecja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Irlandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Włochy	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnice i domięśniowo Świnie – domięśniowo

Kraj Członkowski EU/EEA	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnie i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Holandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnie i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Portugalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnie i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Hiszpania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnie i domięśniowo Świnie – domięśniowo
Zjednoczone Królestwo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło i świnie	Bydło – podskórnie i domięśniowo Świnie – domięśniowo

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec

1. Wstęp

Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec zawiera florfenikol jako substancję czynną. Florfenikol jest pod względem budowy chemicznej zbliżony do tiamfenikolu i ma podobny profil farmakologiczny. Substancja czynna produktu zalicza się do weterynaryjnych produktów leczniczych zarejestrowanych obecnie w kilku państwach Unii Europejskiej z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu infekcji dróg oddechowych u bydła i świń. Proponowane wskazania do stosowania u owiec obejmują leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez bakterie *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) i *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) wrażliwe na florfenikol podawany domięśniowo w dawce wynoszącej 20 mg/kg masy ciała na dobę przez trzy kolejne dni.

Wnioskodawca, Intervet International BV, przedłożył wniosek o wszczęcie procedury zdecentralizowanej (DCP) dotyczącej rozszerzenia (na mocy art. 19 rozporządzenia (WE) 1234/2008) dotychczasowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, z dodatkowym uwzględnieniem owiec jako docelowego gatunku zwierząt. Wniosek został przedłożony w Irlandii jako referencyjnym państwie członkowskim oraz w Belgii, Danii, Francji, Niemczech, Grecji, Włoszech, Luksemburgu, Holandii, Portugalii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii jako zainteresowanych państwach członkowskich.

W trakcie procedury zdecentralizowanej dwa zainteresowane państwa członkowskie wskazały na potencjalne poważne zagrożenia związane z proponowanymi wskazaniami do stosowania (Francja) oraz skutecznością działania produktu (Dania). Kwestie te pozostały niewyjaśnione, dlatego Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty weterynaryjne wszczęła procedurę arbitrażową na mocy artykułu 33 ust. 1 Dyrektywy 2001/82/WE. W trakcie procedury wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane i wyjaśniono zgłoszone przez Francję kwestie dotyczące proponowanych wskazań. Kwestie zgłoszone przez Danię pozostały niewyjaśnione i w rezultacie w dniu 21 września 2011 r. sprawę przekazano Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP).

Podczas procedury arbitrażowej zgłoszono wątpliwości związane ze skutecznością działania produktu. Na podstawie danych z dokumentacji dotyczących minimalnego stężenia hamującego (MIC) florfenikolu ($MIC_{90} = 1 \mu g/ml$) i po uwzględnieniu profilu farmakokinetyki/farmakodynamiki (PK/PD) produktu w osoczu, państwo członkowskie zgłaszające zastrzeżenia uznało czas ekspozycji na działanie produktu o mocy zapewniającej MIC_{90} za zbyt krótki. Ponadto wskaźniki niepowodzenia leczenia w klinicznym badaniu terenowym przedstawionym przez wnioskodawcę uznano za zbyt wysokie. Według zgłaszającego zastrzeżenia państwa członkowskiego stwarza to powody do obaw o możliwość podania zbyt niskiej dawki i zwiększenia ryzyka rozwoju oporności na florfenikol.

2. Ocena przedstawionych danych

Aby wyjaśnić wątpliwości, jakie zgłoszono podczas procedury arbitrażowej, wnioskodawca przedłożył wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności działania u owiec.

Dane dotyczące farmakokinetyki/farmakodynamiki (PK/PD)

Jednym z najważniejszych punktów w dyskusji prowadzonej podczas procedury arbitrażowej była dostateczna długość odstępu między kolejnymi dawkami. Obawiano się, że w przypadku podawania domięśniowo florfenikolu w dawce wynoszącej 20 mg/kg m.c. co 24 godziny nie będzie możliwe

utrzymanie aktywnego/skutecznego stężenia leku w miejscu zakażenia w okresie między kolejnymi dawkami (tj. w ciągu 24 godzin).

Aby uzasadnić proponowaną wysokość dawki w proponowanych wskazaniach do stosowania, wnioskodawca dostarczył szczegółowe dane farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. Dane te można w skrócie przedstawić następująco:

- W przypadku florfenikolu wartości MIC_{90} dla docelowych patogenów *M. haemolytica* i *P. multocida* mieszczą się w zakresie 0,5 – 1 $\mu\text{g/ml}$. Izolaty, na których oparto dane dotyczące MIC, wyodrębniono z materiału pobranego od owiec z infekcją dróg oddechowych w okresie między 2006 a 2010 r.
- Na podstawie przedstawionych danych farmakodynamicznych można sformułować następujące wnioski:
 - wyraźne działanie bakteriobójcze florfenikolu obserwuje się, gdy wartość minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC) jest taka sama lub wyższa o jeden poziom rozcieńczenia od wartości MIC dla badanych szczepów. Florfenikol stosowany w stężeniu czterokrotnie przekraczającym wartość MIC (2 $\mu\text{g/ml}$) powodował zmniejszenie o 99,9% (redukcja o 3 log) liczby bakterii w izolatach *M. haemolytica* w ciągu 4–8 godzin. Podobnie florfenikol stosowany w stężeniu dwukrotnie przekraczającym wartość MIC (0,5–1 $\mu\text{g/ml}$) powodował zmniejszenie o 3 log liczby bakterii w izolatach *P. multocida* w ciągu 10–24 godzin. Na podstawie danych dotyczących *M. haemolytica* można stwierdzić, że czas potrzebny do uzyskania redukcji o 3 log skracał się w miarę zwiększania stężenia florfenikolu; oraz
 - że zaledwie po dwugodzinnej ekspozycji na działanie florfenikolu obserwuje się efekt poantybiotykowy (w okresie 1–3 godzin w przypadku stężeń $\geq 1 \mu\text{g/ml}$). Powyższe dane wskazują na to, że stężenie florfenikolu w osoczu i/lub tkankach przewyższa wartość MIC w okresie ponad dwóch godzin, co oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia wyraźnego efektu poantybiotykowego.
- Chociaż w przypadku szczepów *M. haemolytica* obserwowano tendencję zmierzającą w kierunku pewnej zależności od dawki, efekt biobójczy ani kinetyka nie zwiększają się w sposób radykalny w miarę wzrostu stężenia antybiotyku powyżej wartości MIC lub po dwukrotnym przekroczeniu wartości MIC. Tak więc florfenikol zachowuje się w zasadzie jak antybiotyk o działaniu bakteriobójczym zależnym od czasu. Dostępne dane wskazują zatem na to, że w przypadku tego antybiotyku parametrem najistotniejszym dla prognozowania skuteczności działania jest czas utrzymywania się stężenia przekraczającego wartość MIC.
- Na podstawie danych uzyskanych w podstawowym badaniu farmakokinetyki ustalono, że po podaniu produktu domięśniowo w proponowanej zalecanej dawce terapeutycznej średnia szczytowa wartość stężenia w osoczu mieszcząca się w granicach $\sim 9\text{--}10 \mu\text{g/ml}$ utrzymywała się przez około 1 godzinę. Szacunkowy okres półtrwania wyniósł $13,76 \pm 6,42$ godziny. Produkt podawany w dawce wynoszącej 20 mg/kg m.c. raz na dobę przez trzy dni (proponowane dawkowanie) w pewnym stopniu ulegał akumulacji (czynnik akumulacji 1,48). Średnie stężenie florfenikolu w surowicy krwi utrzymywało się na poziomie przekraczającym 1 $\mu\text{g/ml}$ (MIC_{90}) w okresie do 18 godzin po podaniu produktu w zalecanej dawce terapeutycznej.
- Dostępny jest duży wybór badań dotyczących dystrybucji florfenikolu w wydzielinie oskrzelowej u ludzi i różnych gatunków zwierząt (świń i cieląt). Na podstawie dostępnych danych mogłoby się wydawać, że stężenie florfenikolu osiągane w tkance płucnej i wydzielinie oskrzelowej jest co najmniej równie wysokie jak to wykrywane w osoczu. Choć brakuje podobnych danych dotyczących owiec, można założyć, że uzyskiwane w osoczu stężenie florfenikolu odzwierciedla stężenie, jakie osiągane będzie w płucach.

CVMP uznał, że dane dotyczące MIC i farmakokinetyki produktu wraz ze znanymi wcześniej informacjami o kinetyce działania biobójczego oraz efekcie poantybiotykowym (PAE) florfenikolu

przemawiają za utrzymaniem zalecanego odstępu między kolejnymi dawkami (24 godziny) w przypadku docelowych patogenów, dla których wartość MIC nie przekracza 1 µg/ml i wskazują na to, że proponowana dawka florfenikolu w wysokości 20 mg/kg m.c., a także proponowany odstęp między kolejnymi dawkami wynoszący 24 godziny powinny wystarczyć do sprawdzenia w warunkach klinicznych skuteczności leczenia infekcji dróg oddechowych wywoływanych przez *M. haemolytica* i *P. multocida*. Zwrócono uwagę na fakt, że obecnie nie ma granicznej wartości wrażliwości na florfenikol uzgodnionej na szczeblu międzynarodowym dla patogenów wywołujących infekcje dróg oddechowych u owiec. (Kliniczna wartość graniczna to wartość MIC używana przez klinicystów do klasyfikacji bakterii jako wrażliwych lub opornych na określone produkty przeciwdrobnoustrojowe, dlatego jest miernikiem skuteczności klinicznej).

Badanie dotyczące ustalenia dawki

Dla potwierdzenia proponowanej wysokości zalecanej dawki terapeutycznej wnioskodawca przeprowadził wszechstronne badanie dotyczące ustalenia dawki z zastosowaniem doświadczalnego modelu infekcji dróg oddechowych, w którym badane zwierzęta narażono na kontakt z *M. haemolytica*. Na podstawie wyników tego badania wykazano, że florfenikol podawany raz na dobę w dawce wynoszącej 10, 20 lub 30 mg/kg m.c. skutecznie leczył zapalenie płuc u owiec wywołane przez *M. haemolytica*. Wyniki analiz tendencji liniowej dla danych dotyczących temperatury mierzonej w odbytnicy w Dniu 4. i Dniu 6. (zmienna pierwszoplanowa) wskazują na to, że plateau odpowiedzi na dawkę osiągnięto w przypadku podawania florfenikolu w dawce wynoszącej 20 mg/kg m.c. Zmienne drugoplanowe (np. wskaźniki śmiertelności, odzysk patogenu, masa płuca, masa zmiany patologicznej) potwierdzają, że dawka w wysokości 20 mg/kg m.c. jest lepsza niż dawka wynosząca 10 mg/kg m.c. Wydaje się, że zwiększenie dawki do 30 mg/kg m.c. nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści.

Wybrana dawka i odstęp między kolejnymi dawkami zgadzały się z wnioskami dotyczącymi PK/PD. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych przyjmuje się, że dawka wybrana w oparciu o wyniki tego badania powinna również pozwolić przewidzieć prawdopodobną skuteczność działania wobec *P. multocida*.

Badanie terenowe

Wnioskodawca przeprowadził jedno badanie terenowe w celu ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa badanego produktu podawanego domięśniowo w dawce odpowiadającej 20 mg florfenikolu na kg masy ciała raz na dobę przez trzy dni u owiec z nabytymi w sposób naturalny infekcjami dróg oddechowych. Badanie przeprowadzono w wielu ośrodkach zlokalizowanych w Niemczech i Hiszpanii. Projekt badania był zgodny z wytycznymi zalecanymi przez EMA/CVMP. W oparciu o wyniki badania terenowego wnioskodawca stwierdził, że na podstawie pierwszoplanowego parametru oceny skuteczności, czyli wskaźnika niepowodzenia leczenia, w przypadku stosowania w leczeniu infekcji dróg oddechowych u owiec wywoływanych przez *M. haemolytica* lub *P. multocida* Nuflor można uznać za lek skuteczniejszy (w Dniu 4.) od stanowiącego kontrolę pozytywną produktu zawierającego oksytetracyklinę w stężeniu 100 mg/ml albo mu nieustępujący (w Dniu 11.). Wnioski z badania zostały zaakceptowane. Mimo pewnych zastrzeżeń dotyczących użycia oksytetracykliny jako kontroli pozytywnej przyjęto, że wybrany produkt porównywany jest uznany w leczeniu infekcji dróg oddechowych u owiec oraz że jest on często stosowany w leczeniu pierwszego rzutu, które najprawdopodobniej będzie wdrożone mimo braku jakichkolwiek informacji dotyczących wrażliwości mikroorganizmów patogennych. Z tego względu wykorzystanie go jako kontroli pozytywnej jest zgodne z istniejącymi wskazówkami i uważane za uzasadnione.

Wniosek

Po rozważeniu wszystkich danych przedłożonych na piśmie oraz ustnych wyjaśnień złożonych przez wnioskodawcę CVMP uznał, że dostępne dane są wystarczające do potwierdzenia skuteczności

produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec, podawanego drogą domięśniową w dawce wynoszącej 20 mg/kg m.c. na dobę przez trzy kolejne dni w celu leczenia infekcji dróg oddechowych u owiec wywołanych przez *M. haemolytica* i *P. multocida*. CVMP przyznał jednak, że należy zmienić treść punktu 4.9 charakterystyki produktu leczniczego tak, aby wyjaśnić, że wysokość zalecanej dawki terapeutycznej i długość odstępu między kolejnymi dawkami zostały ustalone na podstawie czasu utrzymywania się średniego stężenia florfenikolu na poziomie przekraczającym wartość MIC₉₀ (patrz Aneks III).

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec zawiera florfenikol jako substancję czynną. Florfenikol jest pod względem budowy chemicznej zbliżony do tiamfenikolu i ma podobny profil farmakologiczny. Substancja czynna produktu zalicza się do weterynaryjnych produktów leczniczych zarejestrowanych obecnie w kilku państwach Unii Europejskiej z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu infekcji dróg oddechowych u bydła i świń.

Rozpatrywany wniosek przedłożony w ramach procedury zdecentralizowanej dotyczy rozszerzenia dotychczasowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła z dodatkowym uwzględnieniem owiec jako docelowego gatunku zwierząt.

Bezpośrednie korzyści z leczenia

Korzyść wynikająca z zastosowania florfenikolu polega na możliwości skutecznego leczenia infekcji dróg oddechowych u owiec wywołanych przez wrażliwe szczepy *M. haemolytica* i *P. multocida*.

Korzyści dodatkowe

Brak.

Ocena ryzyka

W ramach przedmiotowej procedury arbitrażowej nie oceniano jakości, bezpieczeństwa dla użytkownika, ryzyka dla środowiska ani pozostałości produktów leczniczych w środowisku.

Bezpieczeństwo u docelowych gatunków zwierząt

W ramach przedmiotowej procedury arbitrażowej nie oceniano tej części dokumentacji, ponieważ żadne wątpliwości dotyczące wspomnianej kwestii nie zostały zgłoszone przez referencyjne państwo członkowskie ani nie były poruszone podczas procedury, gdyż pozostawiono dawkę w wysokości proponowanej i uznanej przez referencyjne państwo członkowskie.

Środki zarządzania ryzykiem lub jego minimalizacji

Ostrzeżenia podane w piśmiennictwie dotyczącym produktu są nadal właściwe po uwzględnieniu zmiany wskazanej w punkcie 2.4 poniżej. Nie ma konieczności zastosowania w wyniku tej procedury arbitrażowej żadnych dodatkowych środków zarządzania ryzykiem lub jego minimalizacji. Obawy związane z wysokim wskaźnikiem niepowodzenia leczenia i zakładanym brakiem skuteczności zostały wyjaśnione w ramach oceny korzyści.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W sumie, stosunek korzyści do ryzyka produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec uznano za pozytywny. Obawy związane ze skutecznością produktu, a zwłaszcza z wysokim wskaźnikiem niepowodzenia leczenia, poddano ocenie i potwierdzono dowiedzioną skuteczność

produktu podawanego drogą domięśniową w dawce wynoszącej 20 mg/kg m.c. raz na dobę przez trzy dni w leczeniu infekcji dróg oddechowych u owiec wywoływanych przez *M. Haemolytica* i *P. multocida*.

Wniosek

Opierając się na danych przedstawionych w związku z wątpliwościami zgłoszonymi do rozpatrzenia w ramach tej procedury arbitrażowej Komitet ds. weterynaryjnych produktów leczniczych (CVMP) stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego

Po rozważeniu wszystkich danych przedłożonych na piśmie oraz wyjaśnień ustnych CVMP stwierdził, że:

- Dane dotyczące MIC i farmakokinetyki produktu wraz ze znanymi wcześniej informacjami o kinetyce działania biobójczego oraz efekcie poantybiotykowym przemawiają za utrzymaniem zalecanego odstępu między kolejnymi dawkami (24 godziny) w przypadku docelowych patogenów wywołujących infekcje dróg oddechowych, dla których wartość MIC nie przekracza 1 µg/ml, jeśli produkt podawany jest owcom w proponowanej dawce odpowiadającej 20 mg florfenikolu na kg masy ciała.
- Za proponowanym schematem dawkowania przemawiają wyniki badania dotyczącego ustalenia dawki, prowadzonego z zastosowaniem doświadczalnego modelu infekcji dróg oddechowych, w którym badane zwierzęta narażono na kontakt z *Mannheimia haemolytica*,
- wyniki badania terenowego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi zalecanymi przez EMA/CVMP wykazały, że produkt Nuflor podawany według proponowanego schematu dawkowania nie ustępował zatwierdzonemu produktowi referencyjnemu, terramycynie o stężeniu 100 mg/ml, kiedy stosowany był w leczeniu infekcji dróg oddechowych u owiec wywoływanych przez *Mannheimia haemolytica* lub *Pasteurella multocida*.

Ogólny wniosek jest taki, że cały zestaw danych dotyczących skuteczności wystarcza do potwierdzenia skuteczności działania produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec, podawanego drogą domięśniową w dawce wynoszącej 20 mg/kg m.c. na dobę przez trzy kolejne dni w leczeniu infekcji dróg oddechowych u owiec wywoływanych przez *M. haemolytica* i *P. multocida*. CVMP przyznał jednak, że należy zmienić treść punktu 4.9 charakterystyki produktu leczniczego tak, aby wyjaśnić, że wysokość zalecanej dawki terapeutycznej i długość odstępu między kolejnymi dawkami zostały ustalone na podstawie czasu utrzymywania się średniego stężenia florfenikolu na poziomie przekraczającym wartość MIC₉₀.

Dlatego CVMP uznał, że zastrzeżenia zgłoszone przez Danię nie powinny przeszkodzić w przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Nuflor 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec, jako że ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zaleconych zmian w informacji o produkcie przedstawionej w Aneksie III.

Aneks III

**Zmiany w odnośnych sekcjach charakterystyki produktu,
oznakowania opakowań i ulotce informacyjnej**

Obowiązująca Charakterystyka Produktu, Oznakowanie Opakowań i Ulotka Informacyjna są ostatecznymi wersjami opracowanymi w trakcie procedury Grupy Koordynacyjnej z następującymi zmianami:

Dodać następujący tekst w odnośnych sekcjach informacji o produkcie:

Charakterystyka Produktu:

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

.....

Owce:

.....

Badania farmakokinetyczne wykazały, że średnie stężenia w osoczu pozostają powyżej MIC₉₀ (1 µg/ml) do 18 godzin po podaniu produktu w zalecanej dawce leczniczej. Dostarczone dane przedkliniczne uzasadniają zalecany odstęp w terapii (24 godziny) dla patogenów docelowych z MIC do 1 µg/ml.

Ulotka Informacyjna

8. DAWKOWANIE I DROGA (–I) PODANIA

.....

Owce:

.....

Badania farmakokinetyczne wykazały, że średnie stężenia w osoczu pozostają powyżej MIC₉₀ (1 µg/ml) do 18 godzin po podaniu produktu w zalecanej dawce leczniczej. Dostarczone dane przedkliniczne uzasadniają zalecany odstęp w terapii (24 godziny) dla patogenów docelowych z MIC do 1 µg/ml.