

Annex I

**Liste over navne, lægemiddelform, styrke på det
veterinærmedicinske produkt, dyrearter,
administrationsmåde, ansøger i medlemslandene**

Medlems-land EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Østrig ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Bulgarien ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Cypern	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Tjekkiet	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PigFlor Once 450 mg/ml injektionsvæske, opløsning	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær

¹ Marketing authorisation granted

Medlems-land EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Tyskland ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Grækenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Ungarn	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Irland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Letland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Litauen	Intervet International B.V.	Nuflor Swine Once 450	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450	Svin	Intramuskulær

Medlems-land EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
	Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	mg/ml solution for injection			mg/ml		
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Holland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Rumænien ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær

Medlems-land EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Slovakiet	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Slovenien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær
England	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvæske, opløsning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulær

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelser

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml

1. Indledning

Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, indeholder florfenicol som aktivt indholdsstof. Florfenicol er strukturelt beslægtet med thiamphenicol og har en tilsvarende farmakologisk profil. Det aktive indholdsstof er indeholdt i veterinærmedicinske produkter, der er godkendt i flere lande i EU til behandling af luftvejssygdomme hos kvæg og svin. Produktet er bestemt til anvendelse hos svin til behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af florfenicolfølsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Pasteurella multocida*. Den foreslåede dosis er 30 mg florfenicol/kg kropsvægt, givet som en enkelt intramuskulær injektion.

Ansøgeren har indgivet en ansøgning via den decentrale procedure for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml. Ansøgningen er en "hybrid ansøgning" i henhold til artikel 13, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, idet ansøgningen henviser til et referenceprodukt, Nuflor Swine injektionsvæske, opløsning, 300 mg/ml (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, afviger fra referenceproduktet ved højere koncentration af det aktive stof, ved enkeltgangsdoseringen, ved forskellen i den terapeutiske indikation og ved anvendelse af et andet hjælpestof. Ansøgningen blev indgivet med Tyskland som referencemedlemsstat og med Østrig, Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Frankrig, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien og Det Forenede Kongerige som berørte medlemsstater.

Under den decentrale procedure blev der af Danmark påpeget potentielle alvorlige risici som følge af høj andel af behandlingssvigt i den kliniske hovedfeltundersøgelse og potentiale for udvikling af antimikrobiel resistens over for florfenicol. Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, til CMD(v) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – veterinær). De berørte medlemsstater var ikke i stand til at nå til enighed om produktet. Sagen blev derfor indbragt for CVMP den 19. december 2011.

Denne henvisning i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF skyldes bekymring for, at ansøgeren ikke tilfredsstillende har godtgjort den kliniske virkning af Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, bestemt til administration som en enkelt intramuskulær dosis af 30 mg/kg kropsvægt til behandling af luftvejssygdom hos svin. Der er rejst betænkelighed ved den høje andel af behandlingssvigt i den kliniske felthovedundersøgelse og ved det valgte positive kontrolprodukt i feltundersøgelsen og dettes dosering. Desuden er der rejst tvivl om enkeltdosisbehandlingsens evne til at opretholde koncentrationer over den mindste hæmmende koncentration (MIC) og det øgede potentiale for udvikling af antimikrobiel resistens.

Den 13. juni 2012 vedtog CVMP en udtalelse om denne indbringelse. I udtalelsen anbefalede udstedelse af markedsføringstilladelser for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, 450 mg/ml, på betingelse af, at der blev fremlagt flere oplysninger om virkning. I den skriftlige fase af proceduren i det stående udvalg indgav Nederlandene den 31. august 2012 en indsigelse mod den udtalelse, som CVMP havde vedtaget den 13. juni 2012. Den 27. September 2012 afholdtes plenarmøde i Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler. Det stående udvalg konstaterede, at der er alvorlige usikkerheder i CVMP's udtalelse om Nuflor Swine Once, injektionsvæske, 450 mg/kg, i forhold til benefit/risk-vurderingen, navnlig vedrørende produktets virkning og korrekte dosering. Det stående udvalg konstaterede, at CVMP anbefalede udstedelse af markedsføringstilladelse for produktet på betingelse af, at der blev fremlagt yderligere kliniske data om veterinærlægemidlets virkning. På baggrund af

usikkerhederne og de manglende data konkluderede det stående udvalg, at CVMP burde overveje udtalelsen på ny og igen vurdere benefit/risk-forholdet for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, 450 mg/kg. Den 3. oktober 2012 anmodede Europa-Kommissionen skriftligt CVMP om fornyet overvejelse af den udtalelse, der var vedtaget den 13. juni 2012.

Det bemærkes, at der siden iværksættelsen af denne henvisningsprocedure er udstedt markedsføringstilladelse for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, i Østrig, Bulgarien, Frankrig Tyskland og Rumænien.

2. Vurdering af de forelagte data

Til imødekommelse af de betænkeligheder, der var rejst i forbindelse med henvisningen, fremlagde ansøgeren alle foreliggende data om virkningen af Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml. Efter gennemgang af de forelagte oplysninger konkluderede udvalget følgende vedrørende de rejste spørgsmål i anmeldelsen fra Tyskland.

2.1. Relevansen af det valgte positive kontrolprodukt

Udvalget behandlede valget af positivt kontrolprodukt og dets doseringsregime samt berettigelsen af at sammenligne et tidsafhængigt antibiotikum (florfenicol) med et koncentrationsafhængigt antibiotikum (enrofloxacin).

I henhold til bestemmelserne i bilag I til direktiv 2001/82/EF skal et positivt kontrolprodukt være godkendt efter gældende europæisk lovgivning. Den pågældende vejledning, EMEA/CVMP/627/01-FINAL, indeholder ikke nærmere retningslinjer for valg af et egnet kontrolprodukt, f.eks. tidsafhængige versus koncentrationsafhængige antibiotika. CVMP konstaterede, at referenceproduktet (Enrofloxacin, injektionsvæske, 5 %) er godkendt efter gældende europæisk lovgivning, og at feltundersøgelsens doseringsregime var i overensstemmelse med produktinformationen i de lande, hvor feltundersøgelserne udførtes.

Ansøgeren forelagde en randomiseret, kontrolleret multicenter-feltundersøgelse, der omfattede syv centre i Spanien, Tyskland og Frankrig og havde til formål at bekræfte virkningen og sikkerheden i felten af Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, til behandling af luftvejssygdom hos svin forbundet med *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* og *H. parasuis*. Undersøgelsen var veludført og i overensstemmelse med gældende videnskabelige standarder. Kontrolpræparatet var enrofloxacin, injektionsvæske, opløsning, 5 %. Den kliniske virkning blev vurderet på grundlag af det kumulative antal tilfælde med behandlingssvigt på dag 5 og dag 11 efter behandlingen. I denne feltundersøgelse var den gennemsnitlige kumulative andel af tilfælde af behandlingssvigt for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, 8,9 % på dag 5 og 20,7 % på dag 11. For referenceproduktet var den kumulative andel af tilfælde af behandlingssvigt 13,5 % og 27,3 % henholdsvis dag 5 og dag 11. Disse resultater viste non-inferioritet af Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, givet som en enkelt intramuskulær dosis på 30 mg/kg legemsvægt, i forhold til det positive kontrolprodukt, enrofloxacin, injektionsvæske, opløsning, 5 %.

Udvalgets hovedbetænkelighed var imidlertid den høje variabilitet i andelen af behandlingssvigt i den kliniske feltundersøgelse på dag 11 efter behandling (det primære endepunkt). Syv undersøgelsescentre i tre lande er blevet undersøgt. Den gennemsnitlige andel af behandlingssvigt på dag 11 var 20,7 % og 27,3 % for henholdsvis Nuflor Swine Once og sammenligningsproduktet, men der var stor afvigelse mellem centrene. Andelen af behandlingssvigt for Nuflor Swine Once var mellem 0 og 56 % på dag 11, og for sammenligningsproduktet enrofloxacin var andelen tilsvarende mellem 0 og 42 %. Dosis af enrofloxacin var 2,5 mg/kg IM i tre dage i overensstemmelse med produktoplysningerne. Det er velkendt, at en dosis af enrofloxacin på 2,5 mg/kg ikke er i

overensstemmelse med den nuværende viden om optimal dosering af et fluorquinolon, som kræver høje doser på 5 mg/kg i en behandlingsperiode på 3-5 dage. Den højere dosering og behandlingsvarighed er godkendt i en række EU medlemsstater, f.eks. Danmark, Nederlandene og Det Forenede Kongerige.

2.2. Korrelation mellem plasmakoncentrationer og lungekoncentrationer eller høj andel af behandlingssvigt

Udvalget overvejede, om plasmakoncentrationerne af Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, efter korrektion for plasmaproteinbinding korrelerer tilstrækkeligt med koncentrationerne i lungerne (dvs. målorganet), og om dette forklarer den høje andel af behandlingssvigt.

Der foreligger ikke sikre oplysninger om fordelingen af florfenicol på infektionsstedet. På grundlag af de foreliggende farmakokinetiske data hos svin og begrænsede forsøg med andre arter er det rimeligt at antage, at koncentrationerne af florfenicol kan være lig med plasmakoncentrationerne.

A. pleuropneumoniae er den eneste af de tre patogene målorganismer, der optages af de alveolære makrofager og opbevares intracellulært i vesikler og formodentlig forårsager reinfektion når makrofagerne dør. Dette indebærer, at et effektivt antibiotikum enten skal nå frem til det sted, hvor *A. pleuropneumoniae* opbevares (dvs. i vesiklerne i makrofagerne) eller være til stede i tilstrækkelig koncentration ekstracellulært, indtil *A. pleuropneumoniae* frigives fra vesiklerne, når makrofagerne dør.

Grunden til den iagttagne høje variation i andelen af behandlingssvigt i den kliniske feltundersøgelse er ukendt og kan ikke fastlægges ud fra denne undersøgelse eller på grundlag af andre data, der er fremlagt under denne indbringelsesprocedure. Persistens af *A. pleuropneumoniae* i de alveolære makrofager kan være en mulig forklaring på disse resultater, men er ikke verificeret med kliniske data.

2.3. Virkningsvarighed

Udvalget overvejede, om der er en væsentlig "postantibiotisk effekt" foruden intracellulære effekter, som kan berettiggende dette langtidsvirkende præparat, da plasmakoncentrationerne ikke nødvendigvis vedholdende er over MIC i behandlingsperioden.

Hvis man betragter MIC-data fra isolater, der de seneste fem år er indsamlet fra svin med luftvejssygdom, har florfenicol konsekvent udvist MIC-værdier på 0,06-1 µg/ml for hver stamme af *P. multocida* og *A. pleuropneumoniae*, og 0,125-0,5 µg/ml for *H. parasuis*. Florfenicol er bakteriostatisk, og dets aktivitet er tidsafhængig.

Florfenicol blev påvist at have postantibiotisk effekt (PAE) og postantibiotisk subinhibitorisk effekt (PASME) over for tre stammer af *P. multocida* og tre stammer af *A. pleuropneumoniae* med en MIC på 0,5 µg/ml *in vitro*. Teoretisk er evnen til at udvise PAE en attraktiv egenskab ved et antibiotikum, da dets koncentration kan komme under MIC-værdien for bakterien og alligevel fortsat effektivt undertrykke bakteriernes vækst. Betydningen af den postantibiotiske effekt i form af virkning er imidlertid omdiskuteret, og der kan ikke drages endelige konklusioner om effektens varighed.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller med anvendelse af de rådata, der er fremlagt af ansøgeren, kan muligvis give en anden forklaring på de forskellige andele af behandlingssvigt i den kliniske feltundersøgelse. Nuflor Swine Once er i sig selv ikke et klassisk langtidsvirkende præparat, og en enkelt dosis på 30 mg/ml anses ikke for tilstrækkelig til at behandle luftvejsinfektioner, hvor visse patogener har en MIC på 1 µg/ml.

2.4. Relevansen af dosis for udviklingen af antimikrobiel resistens

Udvalget overvejede, om den foreslåede engangsdosis på 30 mg/kg kropsvægt intramuskulært kan medføre en protraheret subterapeutisk periode (dvs. under MIC) og dermed udvikling af resistens mod florfenicol.

De farmakokinetiske data viser, at udskillelsen af det aktive stof er uafhængig af formuleringen og doseringen, så længe absorptionsfasen fuldføres. Der foreligger dog ikke farmakokinetiske data fra slutfasen, der muliggør en pålidelig sammenligning mellem Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, og konventionelle formuleringer hvad angår varigheden af subterapeutiske koncentrationer. Det er derfor vanskeligt at vurdere, hvordan den foreslåede dosering på en enkelt intramuskulær injektion af 30 mg/kg kropsvægt indvirker på resistensudviklingen mod florfenicol i sammenligning med godkendte doseringsregimer. Hvorvidt risikoen for resistensudvikling i dette tilfælde afhænger af dosis, kan ikke afgøres ud fra de foreliggende data. På grund af betænkelighed vedrørende virkningen kan Nuflor Swine Once, injektionsvæske, 450 mg/ml, i den foreslåede dosering imidlertid ikke opfylde principperne for hensigtsmæssig anvendelse af antimikrobielle stoffer som fastlagt i CVMP's strategi for antimikrobielle stoffer 2011-2015.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Nuflor Swine Once er indiceret til behandling af luftvejssygdom hos svin forårsaget af følsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Haemophilus parasuis* med en enkelt intramuskulær dosis på 30 mg/kg kropsvægt. Virkningen kunne imidlertid ikke klart bekræftes i den randomiserede, kontrollerede felt-hovedundersøgelse. Behandlingen af akut luftvejsinfektion hos svin med Nuflor Swine Once med en enkelt intramuskulær dosis på 30 mg/kg kropsvægt viste en høj andel af behandlingssvigt på dag 11 efter behandlingen. Syv undersøgelsescentre i tre lande er blevet undersøgt. Den gennemsnitlige andel af behandlingssvigt på dag 11 var 20,7 % og 27,3 % for henholdsvis Nuflor Swine Once og sammenligningsproduktet (Enrofloxacin, injektionsvæske, 5 %), men andelen af behandlingssvigt på dag 11 udviste stor afvigelse mellem centrene og var mellem 0 og 56 %. Så store variationer i andelen af behandlingssvigt afslører risiko for insufficient klinisk virkning og giver dermed grund til betænkelighed vedrørende dyrevelfærd.

Årsagerne til disse iagttagelser kendes ikke og kan ikke fastlægges ud fra undersøgelsen eller på grundlag af andre oplysninger, der er forelagt under indbringelsesproceduren. En forklaring på den høje andel af behandlingssvigt med Nuflor Swine Once kan være den korte varighed af den aktive koncentration på infektionsstedet. Infektionsstederne for de pågældende patogener er væsken på overfladen af bronkieepitelet, selve bronkieepitelet og de alveolære makrofager. Der foreligger ingen oplysninger om fordelingen af florfenicol på disse steder hos svin, men begrænsede undersøgelser hos andre arter viser, at koncentrationen kan tænkes omtrent at svare til plasmakoncentrationen.

En række undersøgelser viser, at MIC-værdien for *A. pleuropneumoniae* og *P. multocida* er mellem 0,25 og 1 µg/ml, og MIC₉₀ er 0,5 µg/ml. I feltundersøgelserne udviser visse isolater en MIC på 1 µg/ml. Den officielle kliniske tærskelværdi for følsomheden over for florfenicol er ≤2 µg/ml. Da aktiviteten af florfenicol er tidsafhængig, skal den aktive koncentration være over MIC-værdien i et vist tidsrum. Nuflor Swine Once i en enkelt dosis på 30 mg/kg kropsvægt intramuskulært medfører en plasmakoncentration af florfenicol på over 0,5 µg/ml i ca. 72 timer. En koncentration på 1 µg/ml kan muligvis opretholdes i ca. 36 timer, hvorimod en koncentration på 2 µg/ml kun opretholdes i ganske kort tid.

CVMP finder derfor, at Nuflor Swine Once ikke kan opfylde principperne for hensigtsmæssig anvendelse af antimikrobielle stoffer, og konkluderer, at benefit/risk-forholdet er negativt.

Konklusion

Efter gennemgang af alle de data, der er forelagt dels skriftligt, dels ved de mundtlige fremlæggelser, konkluderede CVMP, at den iagttagne høje og variable andel af behandlingssvigt i den kliniske feltundersøgelse på dag 11 efter behandling anses for uacceptabel. Desuden kan det ikke udelukkes, at en enkelt intramuskulær dosis på 30 mg/kg kropsvægt af dette tidsafhængige antibiotikum ikke er tilstrækkelig til behandling af luftvejsinfektioner, navnlig for patogener med MIC ≥ 1 µg/ml.

CHMP konkluderede derfor, at det overordnede benefit/risk-forhold er negativt, og anbefaler afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, 450 mg/ml, og suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser (se bilag I).

Begrundelse for anbefalingen af afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse

Efter gennemgang af alle de oplysninger, der er forelagt skriftligt og ved den mundtlige fremlæggelse, konkluderede CVMP, at:

- den iagttagne høje og varierende andel af behandlingssvigt i den kliniske feltundersøgelse på dag 11 efter behandling anses for uacceptabel
- det kan ikke udelukkes, at en enkelt intramuskulær dosis på 30 mg/kg kropsvægt af dette tidsafhængige antibiotikum er utilstrækkelig til behandling af luftvejsinfektioner, navnlig for patogener med MIC ≥ 1 µg/ml,

og ansøgningen opfylder ikke godkendelseskriterierne hvad angår virkning. CHMP anbefaler derfor afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse for Nuflor Swine Once, injektionsvæske, opløsning, 450 mg/ml, og relaterede navne, og suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser.

Bilag III

Betingelse for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne

De nationale kompetente myndigheder sikrer med referencemedlemsstaten som koordinerende instans, at indehaveren af markedsføringstilladelserne opfylder følgende betingelser:

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen overvejer på ny den valgte behandlingsdosis og fremlægger yderligere kliniske data til bekræftelse af virkningen af den påtænkte dosering til behandling af luftvejssygdom hos svin forbundet med de patogene målorganismer *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Haemophilus parasuis* under feltbetingelser.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger en klinisk feltundersøgelse, der er i overensstemmelse med GCP. Undersøgelsen skal omfatte et tilstrækkeligt antal dyr til at sikre resultaternes validitet både i henseende til klinisk relevans og statistisk signifikans. Undersøgelsens design skal følge designet af feltundersøgelse V-0049-0059 hvad angår inklusions- og eksklusionskriterier og kliniske endepunkter. Det er vigtigt, at sygdommens ætiologi bekræftes ved prøver fra et tilstrækkeligt antal dyr på hvert center inden behandlingen, fortrinsvis ved transtrakeal lavage, og at der forelægges følsomhedsdata både for Nuflor Swine Once og for kontrolproduktet. Der skal anvendes et positivt kontrolprodukt, og undersøgelsens design skal være egnet til bestemmelse af non-inferioritet. Kontrolproduktet skal fortrinsvis tilhøre en anden klasse antimikrobielle midler med dokumenteret tilfredsstillende virkning, f.eks. tulathromycin.