

## **Anhang I**

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

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Stärke</b>	<b>Tierarten</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Österreich <sup>1</sup>	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Bulgarien <sup>1</sup>	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Zypern	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Tschechische Republik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Dänemark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	PigFlor Once	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär

<sup>1</sup> Zulassung erteilt

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Stärke</b>	<b>Tierarten</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Frankreich <sup>1</sup>	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Deutschland <sup>1</sup>	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Griechenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Ungarn	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Irland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Lettland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Stärke</b>	<b>Tierarten</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Litauen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Niederlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Rumänien <sup>1</sup>	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Stärke</b>	<b>Tierarten</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Slowakei	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Slowenien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär
Vereinigtes Königreich	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionslösung	450 mg/ml	Schweine	intramuskulär

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

# Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung

## 1. Einführung

Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung enthält Florfenicol als Wirkstoff. Florfenicol ist strukturell mit Thiamphenicol verwandt und hat ein ähnliches pharmakologisches Profil. Der Wirkstoff ist in Tierarzneimitteln enthalten, die zurzeit in verschiedenen Ländern der EU zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Rindern und Schweinen zugelassen sind. Das Tierarzneimittel ist angezeigt für die Behandlung von Atemwegsinfekten bei Schweinen, die durch gegen Florfenicol empfindliche Stämme von *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Pasteurella multocida* verursacht werden. Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg Florfenicol/kg Körpergewicht und wird als einzelne intramuskuläre Injektion verabreicht.

Der Antragsteller hat für Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung einen Antrag auf Zulassung im dezentralisierten Verfahren gestellt. Dabei handelt es sich um einen Hybridantrag entsprechend Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung unter Bezugnahme auf das Referenztierarzneimittel Nuflor Swine 300 mg/ml Injektionslösung (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung unterscheidet sich vom Referenztierarzneimittel durch eine höhere Konzentration des Wirkstoffs, die einmalige Anwendung, ein verändertes Anwendungsgebiet, aber auch ein anderes Hilfslösungsmittel. Der Antrag wurde in Deutschland als Referenzmitgliedstaat sowie in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern als betroffenen Mitgliedstaaten eingereicht.

Im Verlauf des dezentralisierten Verfahrens wurden die während der zulassungsrelevanten klinischen Feldstudie beobachtete hohe Misserfolgsquote und die Möglichkeit der Entwicklung einer Antibiotikaresistenz gegen Florfenicol von Dänemark als potenzielle schwerwiegende Risiken angesehen. Diese Streitpunkte blieben ungelöst, weshalb gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel [CMD(v)] eingeleitet wurde. Die betroffenen Mitgliedstaaten fanden bezüglich des Tierarzneimittels zu keiner Einigung, woraufhin am 19. Dezember 2011 der CVMP mit der Angelegenheit befasst wurde.

Diese Befassung gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG erfolgte aufgrund von Bedenken, der Antragsteller habe die klinische Wirksamkeit von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung bei Verabreichung als einzelne intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 30 mg/kg KG zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen nicht ausreichend nachgewiesen. Bedenken wurden erhoben im Hinblick auf die während der zulassungsrelevanten Feldstudie beobachtete hohe Misserfolgsquote sowie die Auswahl und Dosierung des in dieser Feldstudie als positive Kontrolle verwendeten Tierarzneimittels. Außerdem wurde das Prinzip der einmaligen Verabreichung unter dem Aspekt der dauerhaften Konzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) und des erhöhten Risikos der Bildung von Antibiotikaresistenzen infrage gestellt.

Am 13. Juni 2012 verabschiedete der CVMP ein Gutachten bezüglich dieser Befassung. In dem Gutachten wurde die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung unter der Auflage, weitere Daten zur Wirksamkeit vorzulegen, empfohlen. Am 31. August 2012 legten die Niederlande während der schriftlichen Phase des Verfahrens des Ständigen Ausschusses Widerspruch gegen das am 13. Juni 2012 vom CVMP verabschiedete Gutachten

ein. Am 27. September 2012 fand eine Plenarsitzung des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel statt. Der Ständige Ausschuss stellte fest, dass das Gutachten des CVMP zu Nuflor Swine Once 450 mg/kg Injektionslösung beträchtliche Unsicherheiten in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Bewertung aufweist, insbesondere hinsichtlich der Wirksamkeit des Tierarzneimittels und der geeigneten Dosierung. Der Ständige Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels unter der Auflage empfahl, weitere klinische Daten zur Wirksamkeit des Tierarzneimittels vorzulegen. Angesichts der Unsicherheiten und der mangelnden Daten gelangte der Ständige Ausschuss zu der Auffassung, dass der CVMP das Gutachten überprüfen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nuflor Swine Once 450 mg/kg Injektionslösung erneut bewerten sollte. Am 3. Oktober 2012 sandte die Europäische Kommission ein Schreiben an den CVMP, in dem sie um eine Prüfung des am 13. Juni 2012 verabschiedeten Gutachtens bat.

Es ist zu beachten, dass seit Beginn dieses Befassungsverfahrens in Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Österreich und Rumänien eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung erteilt wurde.

## **2. Bewertung der vorgelegten Daten**

Um die im Rahmen des Befassungsverfahrens erhobenen Bedenken zu entkräften, legte der Antragsteller alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten für Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung vor. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten ist der Ausschuss in den Fragen, die in der aus Deutschland eingegangenen Mitteilung aufgeworfen wurden, zu den folgenden Schlussfolgerungen gelangt.

### **2.1. Relevanz der Wahl des positiven Kontrollpräparats**

Der Ausschuss beurteilte die Auswahl und die Dosierung des positiven Kontrollpräparats sowie die Frage, ob es zulässig ist, ein zeitabhängig wirkendes Antimikrobiotikum (Florfenicol) mit einem konzentrationsabhängig wirkenden Antimikrobiotikum (Enrofloxacin) zu vergleichen.

Gemäß den in Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG dargelegten Vorschriften muss ein positives Kontrollpräparat ein nach derzeit geltendem EU-Recht zugelassenes Arzneimittel sein. In der einschlägigen Leitlinie EMEA/CVMP/627/01-FINAL sind keine weiteren Empfehlungen zur Auswahl eines geeigneten Kontrollprodukts, z. B. zeitabhängige vs. konzentrationsabhängige Antimikrobiotika, enthalten. Der CVMP stellte fest, dass es sich bei dem Kontrollpräparat (Enrofloxacin 5 % Injektionslösung) um ein nach einschlägigem EU-Recht zugelassenes Tierarzneimittel handelt und dass das Dosierungsregime bei der Feldstudie der Etikettierung in den an der Feldstudie beteiligten Ländern entsprach.

Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit im Feld von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung in der Behandlung bei durch *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* und *H. parasuis* ausgelösten Atemwegserkrankungen bei Schweinen legte der Antragsteller die Daten einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Feldstudie an insgesamt sieben Studienzentren in Spanien, Deutschland und Frankreich vor. Die Studie wurde sorgfältig durchgeführt und entsprach den aktuellen wissenschaftlichen Standards. Als Kontrolle wurde Enrofloxacin 5 % Injektionslösung verwendet. Die klinische Wirksamkeit wurde anhand der mittleren kumulativen Misserfolgsquote an Tag 5 und Tag 11 nach Behandlung geprüft. Die mittlere kumulative Misserfolgsquote von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung betrug bei dieser Feldstudie 8,9 % an Tag 5 und 20,7 % an Tag 11. Die mittlere kumulative Misserfolgsquote des Kontrollpräparats betrug 13,5 % bzw. 27,3 % an Tag 5 bzw. 11. Auf der Basis dieser Ergebnisse erwies sich Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung

bei Verabreichung als einzelne intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht als der positiven Kontrolle Enrofloxacin 5 % Injektionslösung nicht unterlegen.

Der Ausschuss hatte allerdings wesentliche Bedenken aufgrund der beträchtlichen Unterschiede, die die Misserfolgsquoten in der klinischen Feldstudie an Tag 11 nach Behandlung (primärer Endpunkt) aufwiesen. Es wurden in sieben Studienzentren in drei Ländern Nachforschungen durchgeführt. Die mittlere Misserfolgsquote an Tag 11 betrug für Nuflor Swine Once 20,7 % und für das Vergleichspräparat 27,3 %, jedoch wurden zwischen den Studienzentren beträchtliche Unterschiede beobachtet. Die Misserfolgsquote von Nuflor Swine Once schwankte an Tag 11 zwischen 0 und 56 % und ähnelte der des Vergleichspräparats Enrofloxacin, die zwischen 0 und 42 % schwankte. Die Enrofloxacin-Dosis betrug zulassungsgemäß 2,5 mg/kg i.m. über 3 Tage. Es ist bekannt, dass eine Enrofloxacin-Dosis von 2,5 mg/kg nicht dem derzeitigen Kenntnisstand zur optimalen Dosierung von Fluorchinolonen entspricht, die für einen Behandlungszeitraum von 3-5 Tagen hohe Dosen von 5 mg/kg erfordert. Diese höheren Dosen und längeren Behandlungszeiträume sind in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten, wie z. B. Dänemark, den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich, zugelassen.

## **2.2. Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der Konzentration in der Lunge bzw. der hohen Misserfolgsquote**

Der Ausschuss prüfte, ob die Plasmakonzentration von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung nach Korrektur um die Plasmaproteinbindung adäquat mit der Konzentration in der Lunge (also dem Zielort) korreliert und inwiefern hier eine Erklärung für die hohe Misserfolgsquote zu suchen wäre.

Zur Verteilung von Florfenicol am Infektionsort sind keine robusten Daten verfügbar. Auf der Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten zu Schweinen und begrenzter Experimente an anderen Tierarten kann man davon ausgehen, dass die Konzentrationen von Florfenicol genauso hoch wie im Plasma sein dürften. *A. pleuropneumoniae* ist der einzige Organismus unter den drei Zielerregern, der von alveolaren Makrophagen aufgenommen und intrazellulär in Vesikeln gelagert wird und bei Absterben der Makrophagen zu einer Reinfektion führen kann. Dies würde bedeuten, dass ein wirksames Antibiotikum entweder in den Ort eindringen muss, an dem *A. pleuropneumoniae* gelagert wird (d. h. in die Vesikel der Makrophagen), oder in der extrazellulären Umgebung so lange in ausreichender Konzentration vorhanden sein muss, bis *A. pleuropneumoniae* nach dem Absterben der Makrophagen von den Vesikeln freigesetzt wird.

Die Gründe für die beobachteten großen Unterschiede im Hinblick auf die Misserfolgsquoten in der klinischen Feldstudie sind nicht bekannt und können weder aus dieser Studie noch aus anderen im Rahmen dieses Befassungsverfahrens vorgelegten Daten abgeleitet werden. Die Persistenz von *A. pleuropneumoniae* in den alveolaren Makrophagen könnte eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse sein, was allerdings nicht durch klinische Daten bestätigt wird.

## **2.3. Dauer der Wirkung**

Der Ausschuss prüfte, ob es einen nennenswerten postantibiotischen Effekt sowie intrazelluläre Effekte gibt, die diese lang wirkende Darreichungsform rechtfertigen würden, da eine Plasmakonzentration über der MHK u. U. nicht während des gesamten Behandlungszeitraums aufrechterhalten bleibt.

MHK-Daten von den aktuellsten Isolaten, die aus innerhalb der letzten 5 Jahre an Atemwegsinfektionen erkrankten Schweinen gewonnen wurden, zeigten für Florfenicol konstante MHK-Werte im Bereich von 0,06 bis 1 µg/ml im Fall von *P. multocida* und *A. pleuropneumoniae* und von 0,125 bis 0,5 µg/ml im Fall von *H. parasuis*. Florfenicol wirkt bakteriostatisch und zeitabhängig.

Es wurden ein postantibiotischer Effekt und ein postantibiotischer subinhibitorischer Effekt von Florfenicol gegen drei Stämme von *P. multocida* und drei Stämme von *A. pleuropneumoniae* mit einer MHK von 0,5 µg/ml *in vitro* beobachtet. Theoretisch ist ein durch ein Antibiotikum ausgelöster postantibiotischer Effekt ein interessantes Phänomen, da die Konzentration eines Antibiotikums dann zwar unter die MHK für ein Bakterium fallen kann, ohne dass jedoch dessen Fähigkeit, das Bakterienwachstum zu unterdrücken, verloren geht. Jedoch ist die Rolle des postantibiotischen Effekts für die Wirksamkeit strittig und es können keine soliden Schlussfolgerungen bezüglich der Dauer des Effekts gezogen werden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle könnten unter Anwendung der vom Antragsteller vorgelegten Rohdaten eine andere Erklärung für die unterschiedlichen Misserfolgsquoten der Behandlung in der klinischen Feldstudie liefern. Nuflor Swine Once ist schlichtweg kein klassisches lang wirksames Präparat und eine Einzeldosis von 30 mg/ml wird für die Behandlung von Atemwegsinfektionen, bei denen einige Erreger eine MHK von 1 µg/ml aufweisen, als unzureichend erachtet.

#### **2.4. Relevanz der Dosis für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen**

Der Ausschuss prüfte, ob die vorgeschlagene Dosis von 30 mg/kg KG einmal intramuskulär zu einem langen Zeitraum mit subtherapeutischer Konzentration (z. B. unter der MHK) und so zur Entwicklung von Resistenzen gegen Florfenicol führen kann.

Pharmakokinetische Daten lassen vermuten, dass die Elimination des Wirkstoffs unabhängig von der Formulierung und der Dosis erfolgt, sofern die Resorptionsphase abgeschlossen ist. Von der Endphase liegen jedoch keine pharmakokinetischen Daten vor, die hinsichtlich der Dauer des Vorliegens subtherapeutischer Konzentrationen einen belastbaren Vergleich zwischen Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung und konventionellen Formulierungen erlauben würden. Daher kann der Einfluss auf die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Florfenicol bei Anwendung der vorgeschlagenen Dosierung von 30 mg/kg KG einmal i.m. im Vergleich zu den zugelassenen Dosierungsregimen kaum abgeschätzt werden. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten lässt sich zu der Frage, ob die Resistenzentwicklungsrate in diesem Fall dosisabhängig ist, keine Schlussfolgerung ziehen. In der vorgeschlagenen Dosierung ist Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung jedoch angesichts der Bedenken über die mangelnde Wirksamkeit nicht mit den Prinzipien einer verantwortungsbewussten Anwendung von Antimikrobiotika gemäß der Antibiotikastrategie des CVMP vereinbar.

### **3. Nutzen-Risiko-Bewertung**

Nuflor Swine Once ist angezeigt für die Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen, die durch empfindliche Stämme von *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Pasteurella multocida* verursacht werden und wird als einzelne intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Allerdings konnte die Wirksamkeit in der zulassungsrelevanten multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Feldstudie nicht eindeutig bestätigt werden. Bei der Behandlung von akuten Atemwegsinfektionen bei Schweinen mit Nuflor Swine Once, das als einzelne intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 30 mg/kg KG verabreicht wurde, zeigten sich an Tag 11 nach Behandlung hohe Misserfolgsquoten. Es wurden in sieben Studienzentren in drei Ländern Nachforschungen durchgeführt. Die mittlere Misserfolgsquote an Tag 11 betrug für Nuflor Swine Once 20,7 % und für das Vergleichspräparat (Enrofloxacin 5 % Injektionslösung) 27,3 %, jedoch wurden im Hinblick auf die Misserfolgsquoten an Tag 11 mit Werten, die zwischen 0 und 56 % schwankten, zwischen den Studienzentren beträchtliche Unterschiede beobachtet. Derart große Unterschiede bei den Misserfolgsquoten geben das Risiko einer

unzureichenden klinischen Wirksamkeit zu erkennen und stellen somit im Hinblick auf das Wohlergehen der Tiere einen Grund zur Besorgnis dar.

Die Gründe für diese Beobachtungen sind nicht bekannt und können weder aus dieser Studie noch aus anderen im Rahmen dieses Befassungsverfahrens vorgelegten Daten abgeleitet werden. Eine Erklärung für die hohe Misserfolgsquote von Nuflor Swine Once könnte die kurze Dauer der Aufrechterhaltung einer wirksamen Konzentration an den Infektionsorten sein. Zu den Infektionsorten der betreffenden Erreger zählen der epitheliale Flüssigkeitsfilm der Bronchien, das Epithel der Bronchien und die alveolären Makrophagen. Es sind keine Daten zur Verteilung von Florfenicol an diesen Orten beim Schwein verfügbar, jedoch lassen begrenzte Experimente an anderen Tierarten darauf schließen, dass die Konzentrationen an diesen Infektionsorten den Plasmakonzentrationen in etwa ähnlich sein dürften.

Einige Studien zeigen, dass der MHK-Wert von *A. pleuropneumoniae* und *P. multocida* bei einer  $MHK_{90}$  von 0,5 µg/ml zwischen 0,25 und 1 µg/ml schwankt. In den Feldstudien zeigen einige Isolate eine MHK von 1 µg/ml. Der offizielle klinische Breakpoint für die Empfindlichkeit von Florfenicol liegt bei  $\leq 2$  µg/ml. Da die Wirkung von Florfenicol zeitabhängig ist, muss die wirksame Konzentration für eine bestimmte Zeit über der MHK aufrechterhalten werden. Mit der Verabreichung von Nuflor Swine Once als einzelne intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht wird im Plasma etwa 72 Stunden lang eine Florfenicol-Konzentration von 0,5 µg/ml erreicht. Über ungefähr 36 Stunden kann eine Konzentration von 1 µg/ml aufrechterhalten werden, während eine Konzentration von 2 µg/ml nur über einen sehr kurzen Zeitraum aufrechterhalten bleibt.

Der CVMP vertritt daher die Auffassung, dass Nuflor Swine Once nicht mit den Prinzipien einer verantwortungsbewussten Anwendung von Antimikrobiotika in Einklang steht, und zieht den Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist.

### **Schlussfolgerungen**

Nach Prüfung aller Daten, die schriftlich und im Rahmen der Anhörung vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu der Auffassung, dass die hohen und unterschiedlichen Misserfolgsquoten, die in der klinischen Feldstudie an Tag 11 nach Behandlung beobachtet wurden, als nicht annehmbar betrachtet werden. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine einzelne intramuskuläre Injektion von 30 mg/kg KG dieses zeitabhängig wirkenden Antimikrobiotikums zur Behandlung von Atemwegsinfekten u. U. nicht ausreicht, insbesondere wenn die Erreger MHK-Werte von  $\geq 1$  µg/ml aufweisen.

Deshalb gelangte der CVMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt negativ ist, und empfiehlt die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung sowie die Aussetzung der bereits erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen (siehe Anhang I).

### **Begründung für die Versagung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

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

- die hohen und unterschiedlichen Misserfolgsquoten, die in der klinischen Feldstudie an Tag 11 nach Behandlung beobachtet wurden, als nicht annehmbar betrachtet werden;
- nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine einzelne intramuskuläre Injektion von 30 mg/kg KG dieses zeitabhängig wirkenden Antimikrobiotikums zur Behandlung von Atemwegsinfekten u. U. nicht ausreicht, insbesondere wenn die Erreger MHK-Werte von  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  aufweisen;

und der Antrag die Zulassungskriterien im Hinblick auf die Wirksamkeit nicht erfüllt. Deshalb empfiehlt der CVMP die Versagung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Nuflor Swine Once 450 mg/ml Injektionslösung und zugehörigen Bezeichnungen sowie die Aussetzung der bereits erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

## Anhang III

### Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, stellen sicher, dass die folgende Bedingung vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt wird:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüft die vorgeschlagene Behandlungsdosis und legt weitere klinische Daten zur Bestätigung der Wirksamkeit der vorgesehenen Dosis zur Behandlung von durch die Zielerreger *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* und *H. parasuis* ausgelösten Atemwegserkrankungen bei Schweinen unter Feldbedingungen vor.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt eine GCP-konforme klinische Feldstudie vor. Diese wird an einer ausreichenden Anzahl von Zieltieren durchgeführt, um die Validität der Ergebnisse sowohl im Hinblick auf die klinische Relevanz als auch die statistische Signifikanz sicherzustellen. Das Design der Feldstudie sollte im Hinblick auf die Einschluss- und die Ausschlusskriterien sowie die klinischen Endpunkte das Design der Feldstudie V-0049-0059 befolgen. Dabei muss die Ätiologie der Erkrankung durch die Untersuchung einer ausreichenden Anzahl von Studientieren vor Behandlungsbeginn in den einzelnen Studienzentren bestätigt werden, wobei die Probenahme vorzugsweise durch transtracheale Lavage erfolgen sollte, und sowohl für Nuflor Swine Once als auch für das Kontrollpräparat müssen Empfindlichkeitsdaten vorgelegt werden. Ein positives Kontrollpräparat sollte bei einer Prüfung auf Nichtunterlegenheit als Vergleich eingesetzt werden. Diese Kontrolle sollte vorzugsweise zu einer anderen Klasse von Antimikrobiotika gehören, für die eine ausreichende Wirksamkeit belegt ist, wie z. B. Tulathromycin.