

Lisa I

**Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormi, tugevuse,
loomaliikide, manustamisviisi, taotleja loetelu liikmesriikides**

ELi / EMP Liikmesriik	Taotleja	Nimi	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Küpros	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Taani	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	PigFlor Once	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne

¹ Antud müügiluba

ELi / EMP Liikmesriik	Taotleja	Nimi	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
	5831 AN Boxmeer The Netherlands						
Eesti	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne

ELi / EMP Liikmesriik	Taotleja	Nimi	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
	5831 AN Boxmeer Holland						
Itaalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Läti	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Leedu	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Holland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne

ELi / EMP Liikmesriik	Taotleja	Nimi	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
	5831 AN Boxmeer Holland						
Poola	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Rumeennia ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Sloveenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne

ELi / EMP Liikmesriik	Taotleja	Nimi	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
	5831 AN Boxmeer Holland						
Ühendkuningriik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Süstelahus	450 mg/ml	Sead	Intramuskulaarne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade andmisest keeldumise alused

Nuflor Swine Once 450 mg / ml süstelahuse teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahus sisaldab toimeainena florfenikooli. Florfenikool on nii oma keemilise struktuuri kui ka farmakoloogilise profiili poolest sarnane tiamfenikooliga. Toimeainet florfenikooli sisaldavad veterinaarravimid on mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis saanud müügiloa veiste ja sigade hingamisteede haiguste raviks. Sigadel on Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahus näidustatud florfenikooli suhtes tundlike bakterite *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Pasteurella multocida* tüvedest põhjustatud hingamisteede infektsioonide raviks. Ravimi soovitatav annus on 30 mg florfenikooli kg kehamassi kohta, mis manustatakse ühekordse intramuskulaarse süstina.

Müügiloa taotleja esitas Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse müügiloa detsentraliseeritud menetluse taotluse. See oli muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 3 kohane hübriidtaotlus, milles viidati võrdlusravimile Nuflor Swine 300 mg/ml süstelahus (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahus erineb võrdlusveterinaarravimist toimeaine suurema kontsentratsiooni, ühekordse manustamise, muudetud näidustuse ja ka ravimis kasutatud kaaslahusti poolest. Müügiloa taotlus esitati viiteliikmesriigile Saksamaale ning asjaomased liikmesriigid olid Austria, Belgia, Bulgaaria, Eesti, Hispaania, Iirimaa, Itaalia, Kreeka, Küpros, Leedu, Luksemburg, Läti, Madalmaad, Malta, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia, Taani, Tšehhi Vabariik, Ungari ja Ühendkuningriik.

Detsentraliseeritud menetluse ajal teatas Taani võimalikest tõsistest riskidest, mis olid seotud ravi ebaõnnestumise kõrge määraga põhilises kliinilises väliuuringus ja võimaliku ravimiresistentsuse kujunemisega florfenikooli suhtes. Need küsimused jäid menetluses vastuseta, mistõttu need suunati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 1 alusel arutamiseks veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale. Et liikmesriigid ei jõudnud ravimi suhtes üksmeelele ka kooskõlastusrühma menetluses, suunati küsimused 19. detsembril 2011 arutamiseks veterinaarravimite komiteele.

Käesolev direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohane esildis algatati seetõttu, et müügiloa taotleja ei olnud piisaval määral tõendanud Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse kliinilist efektiivsust sigade hingamisteede haiguste ravis manustamisel intramuskulaarse üksikannusena 30 mg/kg kehamassi kohta. Kahtlusi tekitasid põhilises väliuuringus täheldatud ravi ebaõnnestumise kõrge määr ning väliuuringus kasutatud positiivse kontrollravimi valik ja annus. Samuti peeti probleemseks üksikannuse kasutamist, arvestades kontsentratsiooni püsimist minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (MIC) ületaval tasemel ja ravimiresistentsuse suurenenud tekkevõimalust.

13. juunil 2012 võttis veterinaarravimite komitee esildise kohta vastu arvamuse. Arvamuses soovitas veterinaarravimite komitee anda veterinaarravimi Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse müügiloa tingimusel, et taotleja esitab täiendavaid efektiivsusandmeid. 31. augustil 2012 esitasid Madalmaad alalise komitee kirjaliku menetluse etapis vastulause veterinaarravimite komitee 13. juuni 2012 arvamusele. 27. septembril 2012 toimus veterinaarravimite alalise komitee plenaaristung. Alaline komitee märkis, et Nuflor Swine Once 450 mg/kg süstelahust käsitlevas veterinaarravimite komitee arvamuses on murettekitavaid ebaselgusi ravimi kasulikkuse ja riski suhte, eelkõige ravimi efektiivsuse ja annustamisskeemi osas. Alaline komitee märkis veel, et veterinaarravimite komitee soovitas anda veterinaarravimi müügiloa tingimusel, et selle kohta esitatakse täiendavaid kliinilisi efektiivsusandmeid. Arvestades neid kahtlusi ja andmete puudumist, järeldas alaline komitee, et veterinaarravimite komitee peab oma arvamuse üle vaatama ja veel kord hindama Nuflor Swine Once 450 mg/kg

süstelahuse kasulikkuse ja riski suhet. 3. oktoobril 2012 saatis Euroopa Komisjon veterinaarravimite komiteele kirja, milles nõudis, et komitee vaataks oma 13. juuni 2012. aasta arvamuse veel kord üle.

On oluline märkida, et pärast esildismenetluse algatamist on Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahus saanud müügiloo Austrias, Bulgaarias, Prantsusmaal, Rumeenias ja Saksamaal.

2. Esitatud andmete hindamine

Esildismenetluse käigus tõstatatud küsimustele vastamiseks esitas müügiloo taotleja kõik olemasolevad andmed Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse efektiivsuse kohta. Nende andmete alusel tegi veterinaarravimite komitee Saksamaa tõstatud küsimuste kohta allpool esitatud järeldused.

2.1. Positiivse kontrollravimi valiku asjakohasus

Veterinaarravimite komitee arutas uuringus kasutatud positiivse kontrollravimi valikut ja selle annustamisskeemi, samuti küsimust, kas on asjakohane võrrelda ajast sõltuva toimega mikroobivastast ravimit (florfenikool) kontsentratsioonist sõltuva toimega mikroobivastase ravimiga (enrofloksatsiin).

Vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ I lisa sätetele peab positiivne kontrollravim olema Euroopa Liidu kehtivate õigusaktide kohaselt müügiloo saanud ravim. Muid sobiva kontrollravimi valiku juhiseid, näiteks ajast sõltuva toimega mikroobivastane ravim *versus* kontsentratsioonist sõltuva toimega mikroobivastane ravim, ei ole esitatud ka vastavas juhendis EMEA/CVMP/627/01-FINAL.

Veterinaarravimite komitee märkis, et võrdlusravim (enrofloksatsiini 5% süstelahus) on saanud müügiloo Euroopa Liidu kehtivate õigusaktide järgi ja et väliuuringus kasutatud annustamisskeem vastas uuringus osalenud riikides heakskiidetud annustamisskeemile.

Et tõendada Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse efektiivsust ja ohutust bakterite *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* ning *H. parasuis* põhjustatud sigade hingamisteede haiguste ravis, esitas müügiloo taotleja mitmekeskeselise, sh seitsmes Hispaania, Saksamaa ja Prantsusmaa uuringukeskuses läbiviidud randomiseeritud kontrollitud väliuuringu andmed. Uuring oli korraldatud korrektselt ja vastas kehtivatele teaduslikele standarditele. Kontrollravimina kasutati enrofloksatsiini 5% süstelahust. Kliinilist efektiivsust hinnati ravi ebaõnnestumise keskmise kumulatiivse määra alusel 5. ja 11. ravijärgsel päeval. Ravi ebaõnnestumise keskmine kumulatiivne määr Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse kasutamisel oli selles väliuuringus 5. ravijärgsel päeval 8,9% ja 11. ravijärgsel päeval 20,7%. Võrdlusravimi kasutamisel oli keskmine kumulatiivne ebaõnnestumise määr 5. ja 11. ravijärgsel päeval vastavalt 13,5% ja 27,3%. Need tulemused näitasid, et Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahus ei olnud intramuskulaarsel manustamisel üksikannuses 30 mg/kg kehamassi kohta efektiivsuse poolest halvem kui positiivne kontrollravim enrofloksatsiini 5% süstelahus.

Sellele vaatamata oli veterinaarravimite komitee mures ravi ebaõnnestumise määra suure varieeruvuse pärast kliinilises väliuuringus 11. ravijärgsel päeval (uuringu esmane tulemusnäitaja). Täpsemalt analüüsiti kolme riigi seitsme uuringukeskuse andmeid. Keskmine ravi ebaõnnestumise määr 11. ravijärgsel päeval oli Nuflor Swine Once ja võrdlusravimi korral vastavalt 20,7% ja 27,3%, kuid uuringukeskuste tulemused varieerusid oluliselt. Ebaõnnestumise määr varieerus Nuflor Swine Once korral 11. ravijärgsel päeval 0–56% sarnaselt võrdlusravimi enrofloksatsiini korral täheldatud varieeruvusega 0–42%. Enrofloksatsiini annus oli ametlikult heakskiidetud annustamisskeemi järgi 2,5 mg/kg kehamassi kohta kolmel päeval intramuskulaarselt. Samas on teada, et enrofloksatsiini annus 2,5 mg/kg kehamassi kohta ei vasta praegustele fluorokinoloonide optimaalse annustamise juhistele, mis näevad ette manustamise suurtes annustes 5 mg/kg kehamassi kohta 3–5 päeva vältel. Suuremad annused ja ravi pikem kestus on heaks kiidetud mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis, näiteks Taanis, Madalmaades ja Ühendkuningriigis.

2.2. Plasma- ja kopsukontsentratsiooni ning ravi ebaõnnestumise kõrge määra korrelatsioon

Veterinaarravimite komitee arutas, kas Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse plasmavalkudega seondumise suhtes korrigeeritud plasmakontsentratsioon korreleerub adekvaatselt kopsukontsentratsiooniga (st sihtkoha kontsentratsiooniga) ja kas see seletab ebaõnnestumise kõrget määra.

Usaldusväärsed andmed florfenikooli jaotumisest infektsioonikohas puuduvad. Tuginedes olemasolevatele farmakokineetilistele andmetele sigade kohta ja vähestele andmetele teiste loomaliikide kohta, võib põhjendatult eeldada, et florfenikooli kontsentratsioon infektsioonikohas võib olla võrdne plasmakontsentratsiooniga. *A. pleuropneumoniae* on kolmest veterinaarravimi sihtpatogeenist ainus, mis haaratakse kopsus alveolaarsetesse makrofaagidesse ja mida säilitatakse rakusisestes vesiikulites, mistõttu need patogeenid võivad põhjustada taasnakatamise makrofaagide hävimise järel. See tähendab, et efektiivne antibiootikum peab tungima *A. pleuropneumoniae* säilimiskohta (st makrofaagide vesiikulitesse) või peab selle piisav kontsentratsioon rakuvälises ruumis säilima nii kaua, kuni *A. pleuropneumoniae* vabaneb vesiikulitest pärast makrofaagide hävimist.

Kliinilises väliuuringus täheldatud ravi ebaõnnestumise määra suure varieeruvuse põhjust ei teata ja seda ei ole ka võimalik selle uuringu ega muude käesoleva esildismenetluse raames esitatud andmete alusel kindlaks teha. *A. pleuropneumoniae* säilimine alveolaarsetes makrofaagides võib neid tulemusi selgitada, aga selle hüpoteesi kinnituseks on vaja kliinilisi andmeid.

2.3. Toime kestus

Veterinaarravimite komitee arutas, kas esineb märgatavat postantibiootilist ja intratsellulaarset toimet, mis õigustaks pikatoimelise ravimi kasutamist, sest florfenikooli plasmakontsentratsioonid ei pruugi raviperioodi vältel püsida ülalpool MIC-väärtusi.

Tuginedes uusimatele MIC-väärtustele, mis on viimase 5 aasta vältel saadud hingamisteede infektsioonidega sigadelt võetud isolaatidelt, võib väita, et florfenikooli MIC-väärtused on võrdlemisi ühetaolised, püsides *P. multocida* ja *A. pleuropneumoniae* tüvede korral vahemikus 0,06–1 µg/ml ning *H. parasuis* tüvede korral vahemikus 0,125–0,5 µg/ml. Florfenikool on bakteriostaatiline antibiootikum ja tema toime on ajast sõltuv.

Kolme *P. multocida* ja kolme *A. pleuropneumoniae* tüve puhul täheldati *in vitro* florfenikooli MIC-väärtuse 0,5 µg/ml juures postantibiootilist toimet ja postantibiootilist subinhibeerivat toimet. Teoreetiliselt on antibiootikumi võime kutsuda esile postantibiootilist toimet suurepärane omadus, sest sellisel juhul võib antibiootikumi kontsentratsioon langeda küll allapoole mingi kindla bakteri MIC-väärtusi, aga säilitada siiski efektiivsuse bakterite kasvu mahasurumisel. Samas on postantibiootiline toime ravimi efektiivsuse aspektist küsitav ja kindlaid järeldusi selle toime kestuse kohta ei ole võimalik teha.

Kliinilises väliuuringus täheldatud ravi ebaõnnestumise määra varieeruvust võib selgitada ka farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste mudelitega, milles kasutatakse müügiloa taotleja esitatud lähteandmeid. Veterinaarravim Nuflor Swine Once ei ole iseenesest klassikaline pikatoimeline ravimpreparaat ja üksikannust 30 mg/kg kehamassi kohta ei peeta hingamisteede infektsioonide ravis piisavaks, arvestades, et mõne patogeeni MIC-väärtused on suurusjärgus 1 µg/ml.

2.4. Annuse asjakohasus ravimiresistentsuse kujunemise aspektist

Veterinaarravimite komitee arutas, kas väljapakutud intramuskulaarne üksikannus 30 mg/kg kehamassi kohta võib tuua kaasa olukorra, kus ravimi kontsentratsioon on pikka aega subterapeutilisel tasemel (alla MIC-väärtust) ja soodustada seeläbi ravimiresistentsuse kujunemist florfenikooli suhtes.

Farmakokineetilised andmed näitavad, et toimeaine elimineerimine on ravimvormist ja annusest sõltumatu imendumisfaasi lõpuni. Samas puuduvad lõpufaaside farmakokineetilised andmed, mis võimaldaksid Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahust ja tavapäraseid ravimvorme subterapeutilise kontsentratsiooni kestuse aspektist usaldusväärselt võrrelda. Seetõttu ei saa hinnata, kuidas ravimi kasutamine kavandatud intramuskulaarse üksikannusena 30 mg/kg kehamassi kohta mõjutab florfenikoolivastase resistentsuse teket võrreldes seni heakskiidetud annustamisskeemidega. Olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik otsustada, kas resistentsuse tekkerisk sõltub antud juhul ravimi annusest. Sellest hoolimata ei vasta Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse väljapakutud annustamisskeem ravimi efektiivsuskahtluste tõttu mikroobivastaste ainete vastutustundliku kasutamise põhimõtetele, mis on esitatud veterinaarravimite mikroobivastaste ainete kasutamise strateegias 2011–2015.

3. Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Nuflor Swine Once on näidustatud sigade hingamisteede infektsioonide raviks intramuskulaarses üksikannuses 30 mg/kg kehamassi kohta. Patogeene on ravimi suhtes tundlikud *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Pasteurella multocida*. Siiski ei kinnitanud mitmekeskuseline randomiseeritud kontrollitud põhiuuring veenvalt veterinaarravimi efektiivsust. Ägedate hingamisteede infektsioonide ravimisel sigadel Nuflor Swine Once intramuskulaarse üksikannusega 30 mg/kg kehamassi kohta täheldati 11. ravijärgsel päeval ravi ebaõnnestumise kõrget määra. Täpsemalt analüüsiti kolme riigi seitsme uuringukeskuse andmeid. Keskmine ravi ebaõnnestumise määr 11. ravijärgsel päeval oli Nuflor Swine Once ja võrdlusravimi (enrofloksatsiini 5% süstelahus) korral vastavalt 20,7% ja 27,3%; samas täheldati uuringukeskuste tulemuste vahel 11. ravijärgsel päeval väga suurt varieeruvust (0–56%). Ravi ebaõnnestumise määra sedavõrd suur varieeruvus võib viidata ravimi ebapiisavale kliinilisele efektiivsusele ja seega ohustada loomade heaolu.

Kliinilises väliuuringus täheldatud ravi ebaõnnestumise määra suure varieeruvuse põhjust ei teata ja seda ei ole võimalik selle uuringu ega muude käesoleva esildismenetluse raames esitatud andmete alusel kindlaks teha. Nuflor Swine Once'ga läbiviidava ravi ebaõnnestumise kõrge määra üks seletusi võib olla ravimi toimeaine lühiajaline kontsentratsioon infektsioonikohas. Kõnealuste patogeene puhul on infektsioonikohad bronhiepiteeli kattev vedelikukiht, bronhiepiteel ja alveolaarsed makrofaagid. Kuigi puudub teave florfenikooli jaotumise kohta sigade kudedes, näitavad piiratud andmed teiste loomaliikide kohta, et see kontsentratsioon võib olla sarnane kontsentratsiooniga vereplasmas.

Mitmed uuringud on näidanud, et *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocida* MIC-väärtused on vahemikus 0,25–1 µg/ml, kusjuures MIC₉₀ on 0,5 µg/ml. Väliuuringutes oli mõne isoleeritud tüve MIC-väärtus 1 µg/ml. Florfenikooli tundlikkuse ametlik kliiniline murdepunkt on ≤2 µg/ml. Et florfenikooli toime on ajast sõltuv, siis peab toimiv kontsentratsioon püsima mõnda aega üle MIC-väärtuse. Nuflor Swine Once üksikannuse 30 mg/kg kehamassi kohta intramuskulaarsel manustamisel saavutatakse 72 tunniks florfenikooli plasmakontsentratsioon, mis ületab 0,5 µg/ml. Umbes 36 tunni vältel võib püsida plasmakontsentratsioon, mis ületab 1 µg/ml, samas kui kontsentratsioon 2 µg/ml püsib üksnes väga lühikese aja vältel.

Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et Nuflor Swine Once ei vasta mikroobivastaste ainete vastutustundliku kasutamise põhimõtetele, ja otsustas, et veterinaarravimi kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

Järeldus

Võttes arvesse kõiki kirjalikult esitatud andmeid ja suulisi selgitusi, otsustas veterinaarravimite komitee, et kliinilises väliuuringus 11. ravijärgsel päeval täheldatud kõrge ja varieeruv ravi ebaõnnestumise määr ei ole vastuvõetav. Samuti ei saa välistada võimalust, et selle ajast sõltuva toimega mikroobivastase ravimi intramuskulaarne üksikannus 30 mg/kg kehamassi kohta ei pruugi olla hingamisteede infektsioonide raviks piisav, eriti juhul, kui patogeeni MIC-väärtused on $\geq 1 \mu\text{g/ml}$.

Seetõttu järeldas veterinaarravimite komitee, et ravimi üldine kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne, ning soovitas keelduda veterinaarravimi Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse müügiloo andmisest ja peatada juba olemasolevate müügilubade kehtivus (vt I lisa).

Müügilubade andmisest keeldumise alused

Võtnud arvesse kõiki kirjalikult esitatud andmeid ja suulisi selgitusi, otsustas veterinaarravimite komitee, et:

- kliinilises väliuuringus 11. ravijärgsel päeval täheldatud kõrge ja varieeruv ravi ebaõnnestumise määr ei ole vastuvõetav;
- ei saa välistada võimalust, et selle ajast sõltuva toimega mikroobivastase ravimi intramuskulaarne üksikannus 30 mg/kg kehamassi kohta ei pruugi olla hingamisteede infektsioonide raviks piisav, eriti juhul, kui patogeeni MIC-väärtused on $\geq 1 \mu\text{g/ml}$;

ja et taotlus ei vasta efektiivsuse osas müügiloo andmise kriteeriumidele. Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee keelduda Nuflor Swine Once 450 mg/ml süstelahuse ja sarnaste nimetuste müügiloo andmisest ning peatada juba olemasolevate müügilubade kehtivus.

III lisa

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused

Liikmesriikide pädevad asutused, kelle tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmise tingimuse.

Müügiloa hoidja peab veel kord kaaluma valitud raviannuse põhjendatust ja esitama väliuuringust saadud täiendavad kliinilised andmed, mis kinnitavad kavandatud annuse efektiivsust sihtpatogeenide *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* ja *H. parasuis* tekitatud hingamisteede infektsioonide ravis sigadel.

Müügiloa hoidja peab läbi viima headele kliinilistele tavadele vastava kliinilise väliuuringu. Uuring peab hõlmama piisava arvu sihtliigi loomi, et tagada uuringutulemuste kehtivus nii kliinilise kui ka statistilise olulisuse aspektist. Uuringu ülesehitus peab uuringusse kaasamise/mittekaasamise kriteeriumide ja kliiniliste tulemusnäitajate osas vastama väliuuringule V-0049-0059. Hingamisteede infektsioonide etioloogia kinnitamiseks on igas uuringukeskuses oluline enne ravi alustamist võtta piisavalt arvult loomadelt vastavad proovid, eelistavalt transtrahheaalse loputuse teel, ning esitada nii Nuflor Swine Once kui ka kontrollravimi tundlikkusandmed. Uuring tuleb kavandada Nuflor Swine Once mittehalvemuse uuringuna võrreldes positiivse kontrollravimiga. Kontrollravim peaks eelistatavalt kuuluma mõnda teise mikroobivastaste ravimite klassi ja selle efektiivsus peaks olema piisaval määral tõendatud (nt tulatromütsiin).