

Liite I

**Kauppanimet, lääkemuoto, eläinlääkevalmisteen vahvuus,
kohde-eläinlajit, antoreitti, hakija jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Antoreitti
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Tanska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Ranska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Saksa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Kreikka	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Irlanti	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Antoreitti
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Alankomaat	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Portugali	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Espanja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen
Yhdistynyt Kuningaskunta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injektioneste, liuos	300 mg/ml	Nauta ja lammas	Nauta – ihonalaisesti ja lihakseen Lammas – lihakseen

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille

1. Johdanto

Valmisteen Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille vaikuttava aine on florfenikoli. Florfenikoli on rakenteellisesti samankaltainen kuin tiamfenikoli, ja sen farmakologinen profiili on samanlainen. Tätä vaikuttavaa ainetta on eläinlääkevalmisteissa, jotka on tällä hetkellä hyväksytty useissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa käytettäväksi nautojen ja sikojen hengitystiesairauksien hoitoon. Lampaille ehdotettu käyttöaihe on florfenikolille herkkien bakteerien *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) ja *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito annoksella 20 mg florfenikolia painokiloa kohti lihakseen kerran päivässä kolmen peräkkäisen päivän ajan.

Hakija (Intervet International BV) toimitti hakemuksen, joka koski Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille -valmisteen myyntiluvan laajentamista hajautetussa menettelyssä (asetuksen (EY) 1234/2008 19 artikla) tarkoituksena lisätä lammassuojelun kohde-eläinlajiksi. Hakemus toimitettiin Irlantiin, joka oli viitejäsenvaltio, sekä seuraaviin asianosaisiin jäsenvaltioihin: Alankomaat, Belgia, Espanja, Italia, Kreikka, Luxemburg, Portugali, Ranska, Saksa, Tanska ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Hajautetun menettelyn aikana kaksi asianosaista jäsenvaltiota havaitsi mahdollisia vakavia riskejä ehdotettujen käyttöaiheiden (Ranska) ja valmisteen tehokkuuden (Tanska) osalta. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistua, ja aloitettiin direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan mukainen menettely, jossa asia siirrettiin keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMD(v)) käsiteltäväksi. Hakija toimitti lisää tietoa menettelyn aikana, ja Ranskan esittämät ehdotettuja käyttöaiheita koskevat ongelmat saatiin ratkaistua. Sen sijaan Tanskan esittämiä huolenaiheita ei saatu ratkaistua, joten asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsiteltäväksi 21. syyskuuta 2011.

Tässä lausuntomenettelyssä käsiteltävät huolenaiheet liittyivät valmisteen tehokkuuteen. Aineiston sisältämien florfenikolin pienimpiä bakteerien kasvua estäviä pitoisuuksia ($MIC_{90} = 1 \mu g/ml$) koskevien tietojen sekä sen farmakokineettisen/farmakodynaamisen plasmaprofiilin perusteella vastustava jäsenvaltio piti MIC_{90} -pitoisuudelle altistumisen kestoa liian lyhyenä. Lisäksi hoidon katsottiin epäonnistuneen hakijan toimittamassa kliinisessä kenttätutkimuksessa liian usein. Vastustava jäsenvaltio katsoi, että tämä antoi aiheutta epäillä aliannostelun mahdollisuutta ja että florfenikoliresistenssin kehittymisen riski saattaa olla suurentunut.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Menettelyssä esitettyjen huolenaiheiden käsittelemiseksi hakija esitti kaikki saatavissa olevat lampaita koskevat tehokkuustiedot.

Farmakokineettiset / farmakodynaamiset tiedot

Lääkkeen annosteluvälin asianmukaisuus oli yksi keskeisistä menettelyssä käsitellyistä seikoista. Oli epäilty, ettei 20 mg:n annos florfenikolia painokiloa kohti lihakseen annettuna 24 tunnin välein ole riittävä vaikuttavan/tehokkaan florfenikolipitoisuuden ylläpitämiseksi infektiopaikassa lääkkeen annosteluvälin ajaksi (eli 24 tunnin ajaksi).

Hakija toimitti yksityiskohtaisia farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä tietoja ehdotetun annoksen perustelemiseksi haettua käyttöaihetta varten. Seuraavassa on yhteenveto näistä tiedoista:

- Florfenikolin MIC₉₀-arvot vaihtelevat välillä 0,5–1 µg/ml kohdepatogeenien *M. haemolytica* ja *P. multocida* osalta. Isolaatit, joihin MIC-tiedot perustuvat, kerättiin hengitystiesairauksista kärsiviltä lampailla vuosina 2006–2010.
- Esitetyistä farmakodynaamisista tiedoista voidaan tehdä seuraavat päätelmät:
 - Florfenikolilla on selvä bakterisidinen vaikutus, ja pienin bakterisidinen pitoisuus (MBC-arvo) on sama tai yhtä laimennussuhdetta suurempi kuin testattujen kantojen MIC-arvot. Florfenikolipitoisuus 4 x MIC (2 µg/ml) vähensi bakteerimäärää 99,9 prosenttia (kolmen logaritmiyksikön alenema) 4–8 tunnin aikana *M. haemolytica* -isolaattien osalta. Vastaavasti florfenikolipitoisuus 2 x MIC (0,5–1 µg/ml) vähensi bakteerimäärää kolmen logaritmiyksikön verran 10–24 tunnin aikana *P. multocida* -isolaattien osalta. *M. haemolytica* -bakteeria koskevista tiedoista voidaan nähdä, että kolmen logaritmiyksikön aleneman saavuttamiseen kulunut aika lyheni, kun florfenikolipitoisuus kasvoi.
 - Florfenikolin postantibioottinen vaikutus oli nähtävissä vain kaksi tuntia altistuksen jälkeen (se vaihteli 1–3 tunnin välillä, ja pitoisuudet olivat ≥ 1 µg/ml). Tiedot viittaavat siihen, että jos florfenikolipitoisuudet plasmassa ja kudoksissa ovat suuremmat kuin MIC-arvot yli kahden tunnin ajan, postantibioottinen vaikutus on todennäköisesti ilmeinen.
- Vaikka joidenkin *M. haemolytica* -kantojen osalta oli havaittavissa joitakin pitoisuudesta riippuvaisia suuntauksia, bakteereja tappava vaikutus / kinetiikka ei lisääntynyt merkittävästi, vaikka antibiootin pitoisuus olisi suurempi tai kaksi kertaa niin suuri kuin MIC-arvo. Näin ollen florfenikoli käyttäytyy periaatteessa kuin bakterisidinen aikariippuvainen antibiootti. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että tämän antibiootin osalta oleellisin parametri tehokkuuden arvioimisessa on se, kuinka kauan pitoisuus pysyy MIC-arvoa suurempana (aika).
- Keskeisestä farmakokineettisestä tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan suositellun annoksen antamisesta lihakseen seurannut seerumin huippupitoisuus oli keskimäärin noin 9–10 µg/ml suurin piirtein tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Eliminaation puoliintumisajan arvioitiin olevan 13,76 ± 6,42 tuntia. Valmisteen toistuva antaminen – 20 mg/kg kerran päivässä kolmen päivän ajan (ehdotettu annostus) – sai aikaan jonkin verran kertymistä (kertymiskerroin oli 1,48). Florfenikolin keskimääräinen pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 1 µg/ml (MIC₉₀) jopa 18 tunnin ajan sen jälkeen, kun valmistetta oli annettu suositeltu annos.
- Saatavilla on lukuisia tutkimuksia florfenikolin jakautumisesta ihmisen ja useiden eläinlajien (sikojen ja vasikoiden) keuhkoeritteisiin. Käytettävissä olevien tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että florfenikolipitoisuudet keuhkokudoksessa/keuhkoeritteissä ovat vähintään yhtä suuret kuin pitoisuudet seerumissa. Vaikka samanlaisia tietoja ei ole tuotettu lampaan osalta, voidaan kohtuudella olettaa, että plasman florfenikolipitoisuudet kuvastavat myös keuhkoissa saavutettavia pitoisuuksia.

Eläinlääkekomitea tunnusti, että MIC-arvo, farmakokineettiset tiedot sekä tiedot florfenikolin bakteereita tappavasta vaikutuksesta ja postantibioottisesta vaikutuksesta tukevat suositeltua annosteluväliä (24 tuntia) kohdepatogeenien osalta MIC-arvolla 1 µg/ml. Komitea katsoo, että ehdotettu annos (20 mg florfenikolia painokiloa kohti) ja ehdotettu annosteluväli (24 tuntia) ovat asianmukaisia kliinistä testausta varten *M. haemolytica* ja *P. multocida* -liittyvien hengitystieinfektioiden hoidossa. Todettakoon kuitenkin, että lampaiden hengitystiesairauksien taudinaiheuttajien osalta florfenikoliherkkyydelle ei ole kansainvälisesti soveltuvaa raja-arvoa. (Kliininen raja-arvo on MIC-arvo, jonka perusteella kliinikot luokittelevat bakteerit tietyille mikrobilääkkeille herkiksi tai vastustuskykyisiksi. Tämän vuoksi sitä käytetään myös kliinisen tehon mittarina.)

Annoksen määrittämistä koskeva tutkimus

Ehdotetun suositusannoksen tukemiseksi hakija toteutti kattavan annosmääritystutkimuksen. Siinä käytettiin kokeellista hengitystiesairauden mallia, jossa koe-eläimet altistettiin *M. haemolytica*lle. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että kerran päivässä annettu florfenikoliannos, jonka suuruus

oli 10, 20 tai 30 mg painokiloa kohti, oli tehokas *M. haemolytica* aiheuttaman lampaiden keuhkokuumeen hoidossa. Päivänä 4 ja päivänä 6 peräsuolesta mitattujen ruumiinlämpötietojen (ensisijainen muuttuja) lineaariset suuntausanalyysit viittaavat siihen, että annosvasteen tasaantuminen saavutettiin florfenikoliannoksella 20 mg/kg. Toissijaiset muuttujat (esimerkiksi kuolevuus, patogeenin poistuminen, keuhkojen painotus, leesion painotus) vahvistavat, että 20 mg:n annos painokiloa kohti on parempi kuin 10 mg painokiloa kohti. Annoksen suurentamisesta 30 mg:aan painokiloa kohti ei vaikuta olevan hyötyä.

Valittu annos ja annosteluväli olivat yhdenmukaisia farmakokineettisten/farmakodynaamisten päätelmien kanssa. Käytettävissä olevien farmakodynaamisten tietojen perusteella katsotaan, että tämän tutkimuksen perusteella valitun annoksen perusteella tulisi voida ennustaa todennäköinen tehokkuus *P. multocida* vastaan.

Kenttätutkimus

Hakija toteutti yksittäisen kenttätutkimuksen testattavan valmisteen tehokkuuden ja turvallisuuden määrittämiseksi. Tutkimuksessa lampaille annettiin 20 mg florfenikolia painokiloa kohti lihakseen kerran päivässä kolmen päivän ajan luonnollisesti saatujen hengitystieinfektioiden hoitoon. Tutkimus toteutettiin monissa paikoissa Saksassa ja Espanjassa. Rakenteensa osalta tutkimus noudatti EMAn ja eläinlääkekomitean ohjesuosituksia. Kenttätutkimuksen tulosten perusteella hakija päätteli, että tehon ensisijaisen parametrin (hoidon epäonnistuminen) pohjalta Nufloria voidaan pitää parempana (päivänä 4) tai samantehoisena (päivänä 11) kuin positiivinen verrokkivalmiste, joka sisälsi 100 mg oksitetrasykliiniä millilitrassa, kun hoidetaan lampaiden hengitystiesairautta, joka on joko *M. haemolytica* tai *P. multocida* aiheuttama. Tutkimuksen johtopäätökset katsotaan hyväksyttäväksi. Vaikka oksitetrasykliinin käyttöön positiivisena verrokkina voidaan suhtautua tietyssä määrin varauksellisesti, sitä voidaan kuitenkin pitää hyväksyttävänä, koska valitulla vertailuvalmisteella on myyntilupa lampaiden hengitystiesairauksien hoitoon ja koska sitä käytetään yleisesti ensisijaisena hoitovaihtoehtona, jota todennäköisesti annetaan ilman tietoa infektion aiheuttaneen organismin herkkyystiedosta. Sen vuoksi sen käyttö positiivisena verrokkina on nykyisen ohjeistuksen mukaista ja näin ollen perusteltua.

Johtopäätökset

Arvioituaan kaikki kirjallisesti toimitetut tiedot sekä hakijan suullisesti esittämät selvennykset eläinlääkekomitea katsoi, että käytettävissä olevat tiedot riittävät tukemaan Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille -valmisteen tehokkuutta, kun sitä annetaan 20 mg:n annoksena painokiloa kohti kerran päivässä lihakseen kolmen peräkkäisen päivän ajan *M. haemolytica* ja *P. multocida* aiheuttamien lampaiden hengitystiesairauksien hoitoon. Eläinlääkekomitea päätti kuitenkin, että valmisteyhteenvedon kohtaa 4.9 on muutettava sen selventämiseksi, että lampaille suositeltu annos ja annosteluväli perustuvat siihen, kuinka kauan keskimääräiset florfenikolipitoisuudet pysyvät MIC₉₀-arvon yläpuolella (katso liite III).

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille -valmisteen vaikuttava aine on florfenikoli. Florfenikoli on rakenteellisesti samankaltainen kuin tiamfenikoli, ja sen farmakologinen profiili on samanlainen. Tätä vaikuttavaa ainetta on eläinlääkevalmisteissa, jotka on tällä hetkellä hyväksytty useissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa käytettäväksi nautojen ja sikojen hengitystiesairauksien hoitoon.

Käsiteltävänä olevassa hakemuksessa, joka toimitettiin hajautetun menettelyn kautta, on kyse Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille -valmisteen myyntiluvan laajentamisesta siten, että kohde-eläinlajeihin lisätään lammaset.

Suora hoidollinen hyöty

Florfenikolista saatava hyöty on se, että sille herkkien *M. haemolytica* - ja *P. multocida* -bakteerien aiheuttamia lampaiden hengitystiesairauksia voidaan hoitaa tehokkaasti.

Lisähyöty

Ei ole.

Riskien arviointi

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu laatua, käyttäjän turvallisuutta, ympäristöriskiä eikä jäämiä.

Kohde-eläinlajien turvallisuus

Aineiston tätä osaa ei arvioitu tässä lausuntomenettelyssä, sillä viitejäsenvaltio ei ilmoittanut siihen liittyviä huolenaiheita eikä niitä noussut esiin myöskään menettelyn aikana, sillä annos pysyy sellaisena kuin viitejäsenvaltio on ehdottanut ja päättänyt.

Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet

Tuotetiedoissa olevat varoitukset ovat edelleen asianmukaisia, kun otetaan huomioon jäljempänä kohdassa 2.4 esitetty muutos. Tämän lausuntomenettelyn perusteella ei edellytetä muita riskinhallintaa tai lieventämistoimia. Hoidon epäonnistumisen yleisyyttä ja oletettua tehottomuutta koskevia huolenaiheita on käsitelty hyödyn arviointia koskevassa kohdassa.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Kaiken kaikkiaan Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille -valmisteen hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana. Valmisteen tehoon liittyvät huolenaiheet – eritoten hoidon epäonnistumisen yleisyys – on arvioitu. Sen perusteella on vahvistettu, että valmisteen on osoitettu olevan tehokas *M. haemolytica* ja *P. multocida* aiheuttamien lampaiden hengitystiesairauksien hoidossa, kun sitä annetaan 20 mg:n annos painokiloa kohti kerran päivässä lihakseen kolmen päivän ajan.

Johtopäätökset

Tässä lausuntomenettelyssä käsiteltyihin huolenaiheisiin liittyvien tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on suotuisa.

Perusteet valmisteyhteenvedon muuttamiselle

Arvioituaan kaikki kirjallisesti toimitetut ja suullisesti esitetyt tiedot eläinlääkevalmistekomitea katsoi, että

- MIC-arvo, farmakokineettiset tiedot sekä florfenikolin bakteereja tappava vaikutus ja postantibioottinen vaikutus tukevat suositeltua annosteluväliä (24 tuntia) hengitysteiden kohdepatogeenien osalta MIC-arvolla 1 µg/ml, kun valmistetta annetaan lampaille ehdotetulla annoksella, joka on 20 mg florfenikolia painokiloa kohti
- ehdotettua annostusohjelmaa tukee annosmääritystutkimus, jossa käytettiin kokeellista hengitystiesairauden mallia, jossa koe-eläimet altistettiin *Mannheimia haemolytica*

- EMAn/eläinlääkekomitean ohjesuositusten mukaisesti toteutettu kenttätutkimus osoitti, että ehdotetun annostusohjelman mukaisesti annettuna Nuflor oli samantehoinen kuin hyväksytty viitevalmiste (Terramycin 100 mg/ml), kun sillä hoidettiin joko *Mannheimia haemolytica* tai *Pasteurella multocida*n aiheuttamia lampaiden hengitystiesairauksia.

Näin ollen voidaan päätellä, että tehoa koskevat tiedot riittävät kokonaisuudessaan tukemaan Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille -valmisteen tehokkuutta, kun sitä annetaan 20 mg:n annoksena painokiloa kohti kerran päivässä lihakseen kolmen peräkkäisen päivän ajan *M. haemolytica*n ja *P. multocida*n aiheuttamien lampaiden hengitystiesairauksien hoitoon.

Eläinlääkekomitea päätti kuitenkin, että valmisteyhteenvedon kohtaa 4.9 on muutettava sen selventämiseksi, että lampaille suositeltu annos ja annosteluväli perustuvat siihen, kuinka kauan keskimääräiset florfenikolipitoisuudet pysyvät MIC₉₀-arvon yläpuolella (katso liite III).

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että Tanskan esittämät vastalauseet eivät estä myyntiluvan myöntämistä Nuflor 300 mg/ml injektioneste, liuos naudoille ja lampaille -valmistetta varten, koska valmisteen hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuista. Tuotetietoihin on tehtävä liitteessä III esitetyt muutokset.

Liite III

Muutokset valmisteyhteenvedoon, merkitsemisiin ja pakkausselosteeseen

Viimeisin voimassa oleva valmisteyhteenveto, merkitsemiset ja pakkausseloste on saavutettu Coordination Group –prosessin aikana alla esitetyt muutokset huomioon ottaen:

Lisää seuraava teksti tuoteteksteihin:

Valmisteyhteenveto

4.9 Annostus ja antotapa

.....

Lammas:

.....

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että keskimääräinen plasman pitoisuus pysyy MIC₉₀ (1 µg/ml) yläpuolella jopa 18 tuntia annostelun jälkeen käytettäessä suositeltua annosta. Prekliininen data tuki suositeltua annosväliä (24 tuntia), kun kyseessä oli kohdepatogeenit ja MIC oli 1 µg/ml.

Pakkausseloste

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

.....

Lammas:

.....

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että keskimääräinen plasman pitoisuus pysyy MIC₉₀ (1 µg/ml) yläpuolella jopa 18 tuntia annostelun jälkeen käytettäessä suositeltua annosta. Prekliininen data tuki suositeltua annosväliä (24 tuntia), kun kyseessä oli kohdepatogeenit ja MIC oli 1 µg/ml.