

Liite I

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

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Itävalta ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Bulgaria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Kypros	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Tšekki	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Tanska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	PigFlor Once	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Viro	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen

¹ Myyntilupa myönnetty

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Ranska ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Saksa ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Kreikka	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Unkari	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Irlanti	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Latvia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Liettua	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Alankomaat	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Puola	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Portugali	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Romania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Slovakia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Espanja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen
Yhdistynyt Kuningaskunta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektioneste, liuos	450 mg/ml	Sika	Lihakseen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien epäämiseksi

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektioneste, liuos

1. Johdanto

Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektiooliuoksen vaikuttava aine on florfenikoli. Florfenikolin rakenne ja farmakologinen profiili ovat samankaltaisia kuin tiamfenikolin. Tätä vaikuttavaa ainetta on eläinlääkevalmisteissa, jotka on tällä hetkellä hyväksytty useissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa nautojen ja sikojen hengitystiesairauksien hoitoon. Tämä valmiste on tarkoitettu florfenikolille herkkien *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Haemophilus parasuis*- ja *Pasteurella multocida* -bakteerikantojen aiheuttamien sikojen hengitystieinfektioiden hoitoon. Ehdotettu annos on 30 mg florfenikolia painokiloa kohti kerta-annoksena lihakseen.

Hakija jätti Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektiooliuosta koskevan hakemuksen hajautettua menettelyä varten. Hakemus on ns. sekamuotoinen hakemus muutetun direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 3 kohdan mukaisesti. Vertailuvalmiste on Nuflor Swine 300 mg/ml injektioneste, liuos (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektiooliuos poikkeaa vertailueläinlääkkeestä siten, että vaikuttavan aineen pitoisuus on suurempi, se annetaan kerta-annoksena ja käyttöaihe sekä liuotin ovat muuttuneet. Hakemus toimitettiin Saksaan, joka oli viitejäsenvaltio, sekä Itävaltaan, Belgiaan, Bulgariaan, Kyprokseen, Tšekkiin, Tanskaan, Viroon, Ranskaan, Kreikkaan, Unkariin, Irlantiin, Italiaan, Latviaan, Liettuaan, Luxemburgiin, Maltaan, Alankomaihin, Puolaan, Portugaliin, Romaniaan, Slovakiaan, Sloveniaan, Espanjaan ja Yhdistyneeseen kuningaskuntaan, jotka olivat asianomaisia jäsenvaltioita.

Tanska havaitsi hajautetun menettelyn aikana mahdollisia vakavia riskejä, jotka liittyivät keskeisessä kliinisessä kenttätutkimuksessa ilmenneeseen korkeaan epäonnistumisasteeseen sekä vaaraan, että florfenikolille kehittyy mikrobilääkeresistenssi. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistua, joten aloitettiin direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan mukainen menettely, jossa asia siirrettiin keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän CMD(v) käsiteltäväksi. Asianomaiset jäsenvaltiot eivät päässeet valmisteesta sopimukseen, joten asia siirrettiin eläinlääkekomitealle 19. joulukuuta 2011.

Direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukainen menettely aloitettiin, koska huolenaiheena oli, että hakija ei ollut tyydyttävästi osoittanut Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektiooliuoksen kliinistä tehoa sikojen hengitystiesairauksien hoidossa, kun se annettiin yhtenä lihaksensisäisenä injektiona ja käytetty annos oli 30 mg painokiloa kohti. Hoidon katsottiin epäonnistuneen keskeisessä kenttätutkimuksessa liian usein, ja lisäksi huolenaiheena oli kenttätutkimuksen positiivisessa kontrollissa käytetyn valmisteen valinta ja annostus. Myös kerta-annostelu kyseenalaistettiin pienimmän bakteerien kasvun estävän lääkepitoisuuden (MIC) ylläpysymisen ja mikrobilääkeresistenssin kasvaneen riskin osalta.

Eläinlääkekomitea antoi lausunnon menettelystä 13. kesäkuuta 2012. Lausunnossa suositeltiin myyntiluvan myöntämistä Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektiooliukselle sillä ehdolla, että tehosta toimitetaan lisää tietoja. Alankomaat jätti vastalauseen eläinlääkekomitean 13. kesäkuuta 2012 antamaan lausuntoon pysyvän komitean kirjallisen käsittelyn kuluessa, 31. elokuuta 2012. Pysyvän eläinlääkekomitean täysistunto pidettiin 27. syyskuuta 2012. Pysyvä komitea totesi, että eläinlääkekomitean Nuflor Swine Once 450 mg/kg -injektiooliuksesta antamassa lausunnossa esitettyyn hyöty-riskisuhteen arviointiin ja varsinkin valmisteen tehoon ja asianmukaiseen annosteluun liittyy vakavaa epävarmuutta. Pysyvä komitea pani merkille, että eläinlääkekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä valmisteelle sillä ehdolla, että eläinlääkkeen tehosta toimitetaan lisää kliinistä tietoa. Epävarmojen tietojen ja tietojen puutteen vuoksi pysyvä komitea kehotti

eläinlääkekomiteaa harkitsemaan lausuntoa uudelleen ja arvioimaan Nuflor Swine Once 450 mg/kg -injektioliuoksen hyöty-riskisuhteen uudelleen. Euroopan komission lähetti 3. lokakuuta 2012 eläinlääkekomitealle kirjeen, jossa pyydettiin harkitsemaan 13. kesäkuuta 2012 annettua lausuntoa uudelleen.

On merkille pantavaa, että tämän lausuntopyyntömenettelyn alkamisen jälkeen Nuflor Swine Once 450 mg/kg -injektioliuokselle on myönnetty myyntilupa Itävallassa, Bulgariassa, Ranskassa, Saksassa ja Romaniassa.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Hakija esitti kaikki käytettävissä olevat tiedot Nuflor Swine Once 450 mg/kg -injektioliuoksen tehosta, jotta menettelyssä ilmenneet huolenaiheet voitaisiin ratkaista. Komitea katsoi toimitettujen tietojen perusteella Saksan antamassa ilmoituksessa esitetyistä kysymyksistä seuraavaa.

2.1. Positiivisessa kontrollissa käytetyn valmisteiden valinnan merkitys

Komitea käsitteli positiivisessa kontrollissa käytetyn valmisteiden valintaa ja annostelu-ohjelmaa sekä sitä, voidaanko mikrobilääkettä, jonka vaikutus on ajasta riippuvainen (florfenikoli), verrata mikrobilääkkeeseen, jonka vaikutus on pitoisuudesta riippuvainen (enrofloxasiini).

Direktiivin 2001/82/EY liitteessä I annettujen säännösten mukaan positiivisessa kontrollissa käytettävän valmisteiden on oltava hyväksytyt valmiste EU:n voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti. Muuta ohjeistusta asianmukaisen vertailuvalmisteiden, kuten ajasta tai pitoisuudesta riippuvaisen mikrobilääkkeen, valinnasta ei anneta ohjeessa EMEA/CVMP/627/01-FINAL. Eläinlääkekomitea totesi, että vertailuvalmiste (Enrofloxacin 5% -injektioneste, liuos) on hyväksytty valmiste EU:n voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti ja että kenttätutkimuksessa käytetty annosteluohjelma vastasi pakkausmerkinnässä esitettyjä tietoja maissa, joissa kenttätutkimukset tehtiin.

Hakija toimitti satunnaistetun kontrolloidun monikeskuskenttätutkimuksen, johon osallistui yhteensä seitsemän tutkimuskeskusta Espanjassa, Saksassa ja Ranskassa, Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektioliuoksen tehon ja kenttäturvallisuuden tueksi *A. pleuropneumoniae*-, *P. multocida*- ja *H. parasuis* -bakteerien aiheuttamien sikojen hengitystiesairauksien hoidossa. Tutkimus tehtiin huolellisesti ja nykyisten tieteellisten standardien mukaisesti. Vertailuvalmisteena käytettiin Enrofloxacin 5% -injektioliuosta. Kliininen teho arvioitiin kumulatiivisen epäonnistumisasteen perusteella, kun hoidosta oli kulunut 5 ja 11 päivää. Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektioliuoksen keskimääräinen kumulatiivinen epäonnistumisaste oli tässä kenttätutkimuksessa 8,9 prosenttia päivänä 5 ja 20,7 prosenttia päivänä 11. Vertailuvalmisteiden keskimääräinen kumulatiivinen epäonnistumisaste oli 13,5 prosenttia päivänä 5 ja 27,3 prosenttia päivänä 11. Näiden tulosten perusteella Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektioliuos oli yhdenvertainen Enrofloxacin 5% -injektioliuoksen kanssa, kun kertainjektiona lihakseen annettu annos oli 30 mg painokiloa kohti.

Siitä huolimatta komitea on huolestunut epäonnistumisasteen suuresta vaihtelusta kliinisessä kenttätutkimuksessa päivänä 11 hoidon jälkeen (ensisijainen päätetapahtuma). Seitsemää tutkimuskeskusta on tarkasteltu kolmessa maassa. Päivänä 11 Nuflor Swine Once -valmisteiden keskimääräinen epäonnistumisaste oli 20,7 prosenttia ja vertailuvalmisteiden 27,3 prosenttia, mutta tutkimuspaikkojen välillä ilmeni suuria eroja. Nuflor Swine Once -valmisteiden epäonnistumisaste vaihteli välillä 0–56 prosenttia päivänä 11, mikä vastasi vertailuvalmiste enrofloxasiinin vaihteluväliä 0–42 prosenttia. Enrofloxasiinin annos oli pakkausmerkinnän mukaisesti 2,5 mg/kg i.m. 3 vuorokauden ajan. On yleisessä tiedossa, että enrofloxasiinin annos 2,5 mg/kg ei ole fluorokinolonin nykyisen suosituksen mukainen, sillä paras mahdollinen annostus on 5 mg/kg 3–5 vuorokauden ajan. Nämä

korkeammat annokset ja pidempi hoidon kesto on hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa, kuten Tanskassa, Alankomaissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa.

2.2. Plasma- ja keuhkopitoisuuksien tai korkean epäonnistumisasteen välinen korrelaatio

Komitea harkitsi, korreloivatko Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektioliuoksen pitoisuudet plasmassa pitoisuuksiin keuhkoissa (kohde-elin), kun sitoutuminen plasman proteiineihin on huomioitu, ja voiko tämä selittää korkean epäonnistumisasteen.

Florfenikolin jakautumisesta infektiokohtaan ei ole luotettavia tietoja. Käytettävissä olevien sikoja koskevien farmakokineettisten tietojen ja muilla eläinlajeilla tehtyjen rajallisten kokeiden perusteella voidaan perustellusti olettaa, että florfenikolin pitoisuudet saattavat vastata pitoisuuksia plasmassa. *A. pleuropneumoniae* on kolmesta kohdepatogeenista ainoa, jota alveolimakrofagit nielevät ja joka varastoituu solujen vesikkeleihin, jolloin infektio saattaa uusiutua, kun makrofagit kuolevat. Tällöin tehokkaan antibiootin täytyy joko tunkeutua *A. pleuropneumoniae* -bakteerin varastoitumiskohtaan (eli makrofagien vesikkeleihin) tai ylläpitää riittävää pitoisuutta solunulkoisessa ympäristössä, kunnes *A. pleuropneumoniae* vapautuu vesikkeleistä, kun makrofagit kuolevat.

Syytä kliinisessä kenttätutkimuksessa havaittuihin suuriin epäonnistumisasteen vaihteluihin ei tiedetä, eikä sitä voida päätellä tämän tutkimuksen tai muiden tämän lausuntopyyntömenettelyn aikana esitettyjen tietojen perusteella. *A. pleuropneumoniae* -bakteerin persistenssi alveolimakrofageissa saattaa olla yksi mahdollinen selitys näille tuloksille, mutta sitä ei ole vahvistettu kliinisillä tiedoilla.

2.3. Vaikutuksen kesto

Komitea harkitsi, onko sellaisia havaittavia antibiootihoidon jälkeisiä vaikutuksia ja solunsisäisiä vaikutuksia, joilla tämä pitkävaikutteinen valmiste voitaisiin perustella, sillä pitoisuudet plasmassa eivät välttämättä pysy MIC-tason yläpuolella hoitajakson ajan.

Uusimmissa isolaattien MIC-tiedoissa, jotka on saatu hengitystiesairauksista kärsivistä sioista viimeisten viiden vuoden aikana, florfenikolin MIC-arvot olivat johdonmukaisesti välillä 0,06–1 µg/ml *P. multocida* ja *A. pleuropneumoniae* osalta ja välillä 0,125–0,5 µg/ml *H. parasuis* -bakteerin osalta. Florfenikoli on bakteerien kasvua ja lisääntymistä estävä, ja sen toiminta on ajasta riippuvaista.

Antibiootihoidon jälkeistä vaikutusta ja hoidonjälkeistä estävää vaikutusta heikompa vaikutusta havaittiin kolmessa *P. multocida* -kannassa ja kolmessa *P. multocida* -kannassa. MIC-arvo oli 0,5 µg/ml *in vitro*. Teoriassa antibiootin kyky aiheuttaa antibiootihoidon jälkeistä vaikutusta on hyödyllinen ominaisuus, sillä antibiootin pitoisuus saattaa laskea bakteerin MIC-arvon alle ja säilyttää yhä tehonsa bakteerikasvun ehkäisyssä. On kuitenkin kiistanalaista, millainen rooli antibiootihoidon jälkeisellä vaikutuksella on tehossa, eikä vaikutuksen kestosta voida tehdä pitäviä päätelmiä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset mallit, joissa käytetään hakijan toimittajia raakatietoja, voivat antaa toisen selityksen kliinisen kenttätutkimuksen erilaisille hoidon epäonnistumisasteille. Nuflor Swine Once ei lähtökohtaisesti ole klassinen pitkävaikutteinen valmiste, eikä 30 mg/ml:n kerta-annosta pidetä riittävänä hengitystieinfektioiden hoidossa, kun joidenkin patogeenien MIC-arvo on 1 µg/ml.

2.4. Annoksen merkitys mikrobilääkeresistenssin kehittymiselle

Komitea harkitsi, voiko ehdotettu annos 30 mg painokiloa kohti lihaksensisäisesti annettuna aiheuttaa pitkän jakson, jolloin hoitovaikutusta ei saavuteta (esim. MIC-arvo alittuu), ja sitä kautta florfenikoliresistenssin kehittymisen.

Farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että lääkemuoto ja annos eivät vaikuta vaikuttavan aineen poistumiseen, kunhan imeytymisvaihe on täydellinen. Terminaalivaiheista ei ole kuitenkaan saatavissa farmakokineettisiä tietoja, joiden avulla Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektioliuosta ja perinteisiä valmisteita voitaisiin verrata luotettavasti hoitoannosta pienempien pitoisuuksien osalta. Siten ei voida arvioida, miten ehdotettu annos eli 30 mg painokiloa kohti kerta-annoksena lihakseen annettuna vaikuttaa florfenikoliresistenssin kehittymiseen hyväksyttyihin annosteluohjelmiin verrattuna. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida päätellä, riippuuko resistenssin kehittymisen riski tässä tapauksessa annoksesta. Joka tapauksessa Nuflor Swine Once 450 mg/ml -injektioliuoksen ehdotettu annostus ei noudata mikrobilääkkeiden vastuullisen käytön periaatteita, jotka on annettu eläinlääkekomitean mikrobilääkestrategiassa vuosille 2011–2015, koska teho voi olla puutteellinen.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Nuflor Swine Once on tarkoitettu florfenikolille herkkien *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Haemophilus parasuis*- ja *Pasteurella multocida* -bakteerikantojen aiheuttamien sikojen hengitystieinfektioiden hoitoon kerta-annoksena 30 mg painokiloa kohti lihaksensisäisesti annettuna. Tehoa ei kuitenkaan voitu selkeästi vahvistaa keskeisessä satunnaistetussa, kontrolloidussa monikeskuskenttätutkimuksessa. Kun sikojen akuuttia hengitystieinfektiota hoidettiin Nuflor Swine Once -valmisteen kerta-annoksella 30 mg painokiloa kohti lihaksensisäisesti annettuna, epäonnistumisasteet olivat korkeat päivänä 11 hoidon jälkeen. Seitsemää tutkimuskeskusta on tarkasteltu kolmessa maassa. Nuflor Swine Once -valmisteen keskimääräinen epäonnistumisaste päivänä 11 oli 20,7 prosenttia ja vertailuvalmisteen (Enrofloxacin 5% -injektioneste, liuos) 27,3 prosenttia, mutta päivän 11 epäonnistumisaste vaihteli suuresti – 0–56 prosentin välillä – eri tutkimuspaikoissa. Koska epäonnistumisasteen vaihtelu on näin suuri, vaarana on, että kliininen teho on riittämätön, mikä on riski eläinten terveydelle.

Syytä näihin havaintoihin ei tunneta, eikä sitä voida päätellä tämän tutkimuksen tai muiden tämän lausuntopyyntömenettelyn aikana esitettyjen tietojen perusteella. Yksi mahdollinen selitys Nuflor Swine Once -valmisteen korkealle epäonnistumisasteelle on vaikuttavan pitoisuuden lyhyt kesto infektiokohdissa. Kyseessä olevien patogeenien infektiokohdat ovat keuhkoputkien epiteeliä verhoava neste, keuhkoputkien epiteeli ja alveolimakrofagit. Käytettävissä ei ole tietoa siitä, miten florfenikoli jakautuu näihin kohtiin sioilla, mutta muilla eläinlajeilla tehdyt rajalliset kokeet viittaavat siihen, että pitoisuus saattaa suurin piirtein vastata pitoisuutta plasmassa.

Useassa tutkimuksessa kävi ilmi, että *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocida* MIC-arvo voi vaihdella välillä 0,25–1 µg/ml (MIC₉₀ 0,5 µg/ml). Kenttätutkimuksissa joidenkin isolaattien MIC-arvo oli 1 µg/ml. Florfenikolin virallinen herkkyys kliininen raja-arvo on ≤2 µg/ml. Koska florfenikolin vaikutus on ajasta riippuvainen, vaikuttavan aineen pitoisuuden täytyy olla tietyn ajan yli MIC-arvon. Kun Nuflor Swine Once -valmistetta annetaan 30 mg painokiloa kohti kerta-annoksena lihakseen, florfenikolin pitoisuus plasmassa on yli 0,5 µg/ml noin 72 tunnin ajan. 1 µg/ml voidaan saavuttaa noin 36 tunniksi, kun taas 2 µg/ml saavutetaan vain hyvin lyhyeksi ajaksi.

Siksi eläinlääkekomitea katsoo, että Nuflor Swine Once ei noudata mikrobilääkkeiden vastuullisen käytön periaatteita ja että hyöty-riskisuhde on kielteinen.

Johtopäätökset

Käsiteltyään kaikki toimitetut kirjalliset tiedot ja suulliset selvitykset eläinlääkekomitea katsoo, että kliinisessä kenttätutkimuksessa päivänä 11 hoidon jälkeen havaittuja korkeita ja vaihtelevia epäonnistumisasteita ei voida pitää hyväksyttävänä. Lisäksi ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että tämän ajasta riippuvaisen mikrobilääkkeen kerta-annos 30 mg painokiloa kohti lihakseen

annettuna ei välttämättä ole riittävä hengitystieinfektioiden hoidossa varsinkin, kun patogeenien MIC-arvot ovat ≥ 1 µg/ml.

Siitä syystä eläinlääkekomitea päätti, että yleinen hyöty-riskisuhde on kielteinen, ja suosittelee myyntiluvan epäämistä lääkevalmisteelta Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektioneste, liuos sekä nykyisten myyntilupien peruuttamista (ks. liite I).

Perusteet myyntilupien epäämistä koskevalle suositukselle

Käsiteltyään kaikki toimitetut kirjalliset tiedot ja suulliset selvitykset eläinlääkekomitea katsoo, että

- kliinisessä kenttätutkimuksessa päivänä 11 hoidon jälkeen havaittuja korkeita ja vaihtelevia epäonnistumisasteita ei voida pitää hyväksyttävänä
- ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että tämän ajasta riippuvaisen mikrobilääkkeen kertaannos 30 mg painokiloa kohti lihakseen annettuna ei välttämättä ole riittävä hengitystieinfektioiden hoidossa varsinkin, kun patogeenien MIC-arvot ovat ≥ 1 µg/ml

eikä hakemus täytä myyntiluvan myöntämisen ehtoja tehon osalta. Siitä syystä eläinlääkekomitea suosittelee myyntiluvan epäämistä lääkevalmisteelta Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektioneste, liuos ja muilta kauppanimiltä sekä nykyisten myyntilupien peruuttamista.

Liite III

Myyntilupien peruutuksen kumoamisen ehto

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltijan on harkittava hoitoannoksen valintaa uudelleen ja toimitettava lisää kliinistä tietoa ehdotetun annoksen tehon tueksi *A. pleuropneumoniae*-, *P. multocida*- ja *H. parasuis* - kohdepatogeenien aiheuttamien sikojen hengitystiesairauksien hoidossa kenttäolosuhteissa.

Myyntiluvan haltijan on toimitettava hyvän kliinisen käytännön mukainen kliininen kenttätutkimus. Tutkimuksessa on oltava riittävä määrä kohde-eläimiä, jotta tulosten oikeellisuus voidaan varmistaa niin kliinisen merkityksen kuin tilastollisen merkitsevyyden osalta. Kenttätutkimuksen tutkimusasetelman on seurattava kenttätutkimuksen V-0049-0059 tutkimusasetelmaa valintaperusteiden ja kliinisten päätetapahtumien osalta. On tärkeää vahvistaa taudin syy ottamalla näyte, mieluiten henkitorven huuhtelunäyte, riittävästä määrästä tutkimukseen osallistuvia eläimiä jokaisessa tutkimuskeskuksessa ennen hoitoa ja esittää sekä Nuflor Swine Once -valmisteen että vertailuvalmisteen herkkyystiedot. Positiivista vertailuvalmistetta on käytettävä samantehoisuuden vertailussa. Vertailuvalmisteen on hyvä kuulua mikrobilääkkeiden toiseen luokkaan, ja sen tehon on oltava riittävästi todistettu (esim. tulatromysiini).