

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, doeldieren, toedieningsweg, houder van de vergunning in de lidstaten.

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Doeldieren	Toedieningsweg
Oostenrijk ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
België	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Bulgarije ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Cyprus	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Tsjechische Republiek	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Denemarken	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PigFlor Once	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair

¹ Vergunning verleend

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Doeldieren	Toedieningsweg
Frankrijk ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Duitsland ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Griekenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Hongarije	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Ierland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Italië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Letland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Litouwen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Doeldieren	Toedieningsweg
	5831 AN Boxmeer Nederland	injection					
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Nederland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Roemenië ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Slowakije	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Doeldieren	Toedieningsweg
Slovenië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Spanje	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair
Verenigd Koninkrijk	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Oplossing voor injectie	450 mg/ml	Varken	Intramusculair

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering van het verlenen van de vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie

Inleiding

Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie bevat als werkzaam bestanddeel florfenicol. Florfenicol is qua structuur verwant aan thiamfenicol en heeft een vergelijkbaar farmacologisch profiel. De werkzame stof wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die momenteel zijn goedgekeurd in verscheidene lidstaten van de Europese Unie voor gebruik bij rundvee en varkens voor de behandeling van luchtwegaandoeningen. Dit middel is bedoeld voor gebruik bij varkens voor de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Pasteurella multocida*. De voorgestelde dosis is 30 mg florfenicol/kg lichaamsgewicht dat als een enkele injectie intramusculair wordt toegediend.

De aanvrager heeft een aanvraag ingediend voor een gedecentraliseerde procedure voor Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie. Dit betreft een 'hybride aanvraag' krachtens artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, en verwijst naar het referentiemiddel Nuflor Swine 300 mg/ml oplossing voor injectie (FR/V/0118/001). De verschillen tussen Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie en het referentiediergeneesmiddel zijn gelegen in een hogere concentratie van de werkzame stof, enkelvoudige toediening, een andere therapeutische indicatie, maar ook een ander co-oplosmiddel. De aanvraag werd ingediend namens Duitsland als rapporterende lidstaat en namens België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Estland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië en het Verenigd Koninkrijk als betrokken lidstaten.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure werden door Denemarken mogelijke ernstige risico's vastgesteld met betrekking tot het hoge percentage van falende behandeling dat werd gezien in het centrale klinische veldonderzoek en de kans op het ontstaan van antimicrobiële resistentie tegen florfenicol. Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd er een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG ingeleid door de CMD(v). De betrokken lidstaten wisten geen overeenstemming te bereiken over het middel en daarom werd de zaak op 19 december 2011 verwezen naar het CVMP.

Deze verwijzing krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG vond plaats wegens bedenkingen dat de aanvrager de klinische werkzaamheid van Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie in één enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij varkens niet voldoende had aangetoond. Er zijn bedenkingen geuit over het hoge percentage van falende behandeling dat werd gezien in het centrale veldonderzoek en de keuze voor en de dosis van het in dat veldonderzoek gebruikte positieve controlemiddel. Verder zijn vraagtekens gezet bij het principe van enkelvoudige toediening wat betreft de bereikte concentratie boven de minimale remmende concentratie (MIC) en de verhoogde kans op het ontstaan van antimicrobiële resistentie.

Op 13 juni 2012 bracht het CVMP een advies uit inzake deze verwijzing. In het advies werd geadviseerd een handelsvergunning te verlenen voor Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie, behoudens de voorwaarde dat aanvullende gegevens over de werkzaamheid worden verstrekt. Op 31 augustus 2012 diende Nederland tijdens de schriftelijke fase van de procedure van het Permanent Comité een bezwaar in tegen het op 13 juni 2012 door het CVMP uitgebrachte advies. Op 27 september 2012 vond een plenaire bijeenkomst van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik plaats. Het Permanent Comité merkte op dat het advies van het CVMP inzake Nuflor Swine Once 450 mg/kg oplossing voor injectie ernstige twijfels bevatte over de baten-

risicobeoordeling, met name met betrekking tot de werkzaamheid van het middel en de juiste dosering. Het Permanent Comité merkte op dat het CVMP adviseerde een handelsvergunning voor het middel te verlenen op voorwaarde dat aanvullende klinische gegevens over de werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden verstrekt. Met het oog op de onzekerheden en het ontbreken van gegevens concludeerde het Permanent Comité dat het CVMP het advies diende te heroverwegen en de baten-risicoverhouding van Nuflor Swine Once 450 mg/kg oplossing voor injectie opnieuw moest beoordelen. Op 3 oktober 2012 stuurde de Europese Commissie een brief aan het CVMP met het verzoek het op 13 juni 2012 uitgebrachte advies te heroverwegen.

Opgemerkt zij dat sinds deze verwijzingsprocedure in gang werd gezet, vergunningen voor het in de handel brengen van Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie zijn verleend in Bulgarije, Duitsland, Frankrijk, Oostenrijk en Roemenië.

Beoordeling van de ingediende gegevens

In verband met de door de verwijzing opgeworpen bedenkingen overlegde de aanvrager alle beschikbare werkzaamheidsgegevens voor Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie. Rekening houdend met de ingediende gegevens heeft het Comité het volgende besloten over de aangevoerde kwesties in de van Duitsland ontvangen kennisgeving.

Relevantie van de keuze voor het positieve controlemiddel

De keuze voor het geselecteerde positieve controlemiddel en het doseringsschema ervan werden door het Comité beoordeeld, evenals de vraag of een tijdsafhankelijk antimicrobieel middel (florfenicol) kan worden vergeleken met een concentratieafhankelijk antimicrobieel middel (enrofloxacin).

Volgens de in bijlage I van Richtlijn 2001/82/EG uiteengezette wettelijke bepalingen dient een positief controlemiddel een volgens de huidige Europese wetgeving goedgekeurd geneesmiddel te zijn. Er worden in het relevante document EMEA/CVMP/627/01-FINAL geen verdere richtsnoeren gegeven omtrent de selectie van een geschikt controlemiddel, bijv. tijdsafhankelijke versus concentratieafhankelijke antimicrobiële middelen. Het CVMP merkte op dat het referentiemiddel (enrofloxacin 5% oplossing voor injectie) een volgens de relevante Europese wetgeving goedgekeurd geneesmiddel is en dat het in het veldonderzoek gebruikte doseringsschema in overeenstemming was met de voorschriften in de landen van de veldonderzoeken.

De aanvrager diende een multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd veldonderzoek in, dat in totaal zeven onderzoekscentra in Duitsland, Frankrijk en Spanje omvatte, ter bevestiging van de werkzaamheid en de veldveiligheid van Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij varkens geassocieerd met *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* en *H. Parasuis*. Het onderzoek werd goed uitgevoerd en was in overeenstemming met de huidige wetenschappelijke normen. Enrofloxacin 5% oplossing voor injectie werd gebruikt als controlemiddel. De klinische werkzaamheid werd beoordeeld op grond van de gemiddelde percentages van falende behandeling op dag 5 en dag 11 na behandeling. Het gemiddelde cumulatieve percentage van falende behandeling voor Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie in dit veldonderzoek was 8,9% op dag 5 en 20,7% op dag 11. Voor het referentiemiddel waren de gemiddelde cumulatieve percentages van falende behandeling respectievelijk 13,5% en 27,3% op dag 5 en dag 11. Op grond van deze resultaten bleek Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie in een enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht niet inferieur ten opzichte van het positieve controlemiddel enrofloxacin 5% oplossing voor injectie.

Desalniettemin is de belangrijkste bedenking van het Comité de grote variabiliteit in de percentages van falende behandeling in het klinische veldonderzoek op dag 11 na behandeling (primaire eindpunt).

Er zijn zeven centra in drie landen onderzocht. Het gemiddelde percentage van falende behandeling op dag 11 voor Nuflor Swine Once en het vergelijkingsmiddel is respectievelijk 20,7% en 27,3%, maar er was sprake van grote variaties tussen de verschillende centra. Het percentage van falende behandeling voor Nuflor Swine Once varieerde van 0 tot 56% op dag 11 en was vergelijkbaar met dat van het vergelijkingsmiddel enrofloxacin dat varieerde van 0 tot 42%. De dosis enrofloxacin was 2,5 mg/kg intramusculair gedurende 3 dagen volgens het etiket. Het is bekend dat een dosis enrofloxacin van 2,5 mg/kg in strijd is met de huidige kennis over de optimale dosering voor een fluorochinolon, waarbij hoge doses van 5 mg/kg voor een behandelperiode van 3-5 dagen worden voorgeschreven. Deze hogere doses en langere behandelingsduur zijn goedgekeurd in een aantal EU-lidstaten, waaronder Denemarken, Nederland en het Verenigd Koninkrijk.

Correlatie tussen plasmaconcentraties en longconcentraties of een hoog percentage van falende behandeling

Het Comité beoordeelde of de plasmaconcentraties van Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie, indien gecorrigeerd voor plasma-eiwitbinding, goed correleren met longconcentraties (bijv. doelplaats) en of dit het hoge percentage van falende behandeling verklaart.

Er is geen betrouwbare informatie beschikbaar over de verspreiding van florfenicol naar de infectieplaats. Op basis van de beschikbare farmacokinetische gegevens bij varkens en beperkte experimenten bij andere diersoorten kan redelijkerwijs worden voorspeld dat de concentraties florfenicol mogelijk gelijk zijn aan de plasmaconcentraties. *A. pleuropneumoniae* is het enige organisme van de drie doelpathogenen dat wordt opgenomen door alveolaire macrofagen en intracellulair in vesiculae wordt opgeslagen en dat mogelijk herinfectie tot gevolg heeft wanneer de macrofagen sterven. Dit zou betekenen dat een effectief antibioticum moet doordringen tot de doelplaats van *A. pleuropneumoniae* (d.w.z. macrofagenvesiculae) of dat een voldoende concentratie in de extracellulaire omgeving moet worden gehandhaafd totdat *A. pleuropneumoniae* uit de vesiculae wordt bevrijd wanneer de macrofagen sterven.

De redenen voor de grote variatie in de percentages van falende behandeling die werd waargenomen in het klinische veldonderzoek zijn niet bekend en kunnen niet worden afgeleid uit dit onderzoek of op grond van andere gegevens die tijdens deze verwijzingsprocedure werden overgelegd. Een mogelijke verklaring voor deze resultaten is de persistentie van *A. pleuropneumoniae* in alveolaire macrofagen, maar dit is niet geverifieerd met klinische gegevens.

Werkingsduur

Het Comité oordeelde of er sprake is van een merkbaar “postantibiotisch effect” en van intracellulaire effecten die verantwoordelijk kunnen zijn voor de lange werking van het preparaat, aangezien de plasmaconcentraties mogelijk niet worden gehandhaafd boven de MIC gedurende de behandelperiode.

Op grond van de MIC-gegevens van de meest recente isolaten afkomstig van varkens die leden aan luchtwegaandoening in de afgelopen 5 jaar vertoonde florfenicol consistente MIC's met een spreiding van 0,06-1 µg/ml voor *P. multocida* en voor *A. pleuropneumoniae*, en 0,125-0,5 µg/ml voor *H. parasuis*. Florfenicol is bacteriostatisch en heeft een tijdsafhankelijke werking.

Er werd *in vitro* een postantibiotisch effect en een postantibiotisch subremmend effect tegen florfenicol waargenomen voor drie *P. Multocida*- en drie *A. Pleuropneumoniae*-stammen met een MIC van 0,5 µg/ml. Theoretisch is het vermogen van een antibioticum om een postantibiotisch effect te induceren een aantrekkelijke eigenschap aangezien bij lagere antibioticumconcentraties dan de MIC voor de bacterie het antibioticum toch werkzaam blijft wat betreft onderdrukking van de bacteriegroei.

De rol van het postantibiotisch effect wat betreft werkzaamheid is echter twijfelachtig, en er kunnen geen duidelijke conclusies worden getrokken met betrekking tot de werkingsduur.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellen op basis van de ruwe gegevens die de aanvrager heeft verstrekt, kunnen ook een verklaring bieden voor de variaties in de percentages van falende behandeling in het klinische veldonderzoek. Nuflor Swine Once is op zich geen klassiek langwerkend preparaat en een enkelvoudige dosis van 30 mg/ml wordt geacht onvoldoende te zijn voor de behandeling van luchtweginfecties wanneer sommige pathogenen een MIC van 1 µg/ml hebben.

Relevantie van de dosis voor het ontstaan van antimicrobiële resistentie.

Het Comité bestudeerde of de voorgestelde dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht via enkelvoudige intramusculaire toediening kan leiden tot een lange subtherapeutische periode (bijv. onder de MIC) en zo tot het ontstaan van resistentie tegen florfenicol.

Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat de eliminatie van het werkzame bestanddeel onafhankelijk is van de formulering en de dosering zo lang de absorptiefase wordt doorlopen. Van de terminale fasen zijn echter geen farmacokinetische gegevens beschikbaar op basis waarvan een robuuste vergelijking kan worden gemaakt tussen Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie en conventionele formuleringen met betrekking tot de duur van de subtherapeutische concentraties. De invloed op het ontstaan van resistentie tegen florfenicol bij gebruik in de voorgestelde dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht via enkelvoudige intramusculaire toediening vergeleken met goedgekeurde doseringsschema's is daarom nauwelijks vast te stellen. Op basis van de beschikbare gegevens is het in dit geval onmogelijk te concluderen of het risico in verband met het ontstaan van resistentie afhangt van de dosering. Desalniettemin is het gebruik van Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie met de voorgestelde dosering in strijd met de beginselen van het verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen zoals opgenomen in de strategie inzake resistentie tegen microbiële middelen 2011-2015 van het CVMP wegens bedenkingen in verband met het gebrek aan werkzaamheid.

Baten-risicobeoordeling

Nuflor Swine Once is geïndiceerd voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij varkens geassocieerd met gevoelig *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Pasteurella multocida* in een enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht. De werkzaamheid kon echter niet duidelijk worden bevestigd in het centrale, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde veldonderzoek. Bij de behandeling van acute luchtweginfecties bij varkens met Nuflor Swine Once in een enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht was sprake van hoge percentages van falende behandeling op dag 11 na behandeling. Er zijn zeven centra in drie landen onderzocht. Het gemiddelde percentage van falende behandeling op dag 11 voor Nuflor Swine Once en het referentiemiddel (enrofloxacin 5% oplossing voor injectie) was respectievelijk 20,7% en 27,3%, maar er was sprake van een grote variatie in de percentages van falende behandeling op dag 11 van 0 tot 56% tussen de verschillende centra. Dergelijke grote variaties in de percentages van falende behandeling wijzen op het risico van onvoldoende klinische werkzaamheid en vormen dus een risico voor het dierenwelzijn.

De redenen voor deze waarnemingen zijn niet bekend en kunnen niet worden afgeleid uit dit onderzoek of op grond van andere gegevens die tijdens deze verwijzingsprocedure werden overgelegd. Een mogelijke verklaring voor het hoge percentage van falende behandeling van Nuflor Swine Once is de kortdurende werkzame concentratie op de infectieplaats. Infectieplaatsen voor de desbetreffende pathogenen zijn onder andere bronchiaal epitheelbekledingsvocht, bronchiaal epitheel en alveolaire

macrofagen. Er is geen informatie beschikbaar over de verspreiding van florfenicol naar deze infectieplaatsen bij varkens maar beperkte experimenten bij andere diersoorten wijzen erop dat de concentratie mogelijk ongeveer gelijk is aan de concentratie in plasma.

Verscheidene onderzoeken wijzen uit dat de MIC-waarde voor *A. pleuropneumoniae* en *P. multocida* varieert van 0,25 tot 1 µg/ml met MIC₉₀ van 0,5 µg/ml. In de veldonderzoeken hebben sommige isolaten een MIC van 1 µg/ml. Het officiële klinische breekpunt voor florfenicolsensitiviteit is ≤2 µg/ml. Aangezien de werking van florfenicol tijdsafhankelijk is, moet de werkzame concentratie gedurende een bepaalde tijd hoger zijn dan de MIC. Nuflor Swine Once met één enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht leidt tot een plasmaconcentratie florfenicol hoger dan 0,5 µg/ml gedurende ongeveer 72 uur. 1 µg/ml wordt mogelijk gedurende ongeveer 36 uur gedekt, terwijl 2 µg/ml slechts een zeer korte tijd wordt gedekt.

Het CVMP is derhalve van oordeel dat het gebruik van Nuflor Swine Once in strijd is met de beginselen van het verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen en concludeert dat de baten-risicoverhouding negatief is.

Conclusie

Nadat het CVMP alle schriftelijke en in mondelinge toelichtingen overgelegde gegevens had beoordeeld, concludeerde het dat de waargenomen hoge en variabele klinische percentages van falende behandeling in het klinische veldonderzoek op dag 11 na behandeling als onaanvaardbaar worden beschouwd. Bovendien kan niet worden uitgesloten dat een enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht van dit tijdsafhankelijke antimicrobiële middel mogelijk niet voldoende is voor de behandeling van luchtweginfecties, in het bijzonder als het gaat om pathogenen met MIC-waarden ≥1 µg/ml.

Het CVMP concludeerde derhalve dat de algehele baten-risicoverhouding negatief is en adviseert daarom de weigering van het verlenen van de handelsvergunning voor Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie en de schorsing van de bestaande handelsvergunningen (zie bijlage I).

Redenen voor weigering van het verlenen van de vergunningen voor het in de handel brengen

Na beoordeling van alle gegevens die schriftelijk en in de mondelinge toelichting zijn ingediend heeft het CVMP geconcludeerd dat:

- de waargenomen hoge en variabele klinische percentages van falende behandeling in het klinische veldonderzoek op dag 11 na behandeling als onaanvaardbaar worden beschouwd;
- het niet kan worden uitgesloten dat één enkele intramusculaire dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht van dit tijdsafhankelijke antimicrobiële middel mogelijk niet voldoende is voor de behandeling van luchtweginfecties, in het bijzonder als het gaat om pathogenen met MIC-waarden ≥1 µg/ml;

en dat de aanvraag niet voldoet aan de criteria voor goedkeuring met betrekking tot de werkzaamheid. Het CVMP adviseert derhalve de weigering van het verlenen van de handelsvergunningen voor Nuflor Swine Once 450 mg/ml oplossing voor injectie en verwante namen en de schorsing van de bestaande handelsvergunningen.

Bijlage III

Voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde autoriteiten die door de rapporterende lidstaat worden gecoördineerd moeten ervoor zorgen dat de houder van de handelsvergunning aan de volgende voorwaarde voldoet:

De houder van een vergunning voor het in de handel brengen moet de selectie van de behandelingsdosis heroverwegen en aanvullende klinische gegevens overleggen ter bevestiging van de werkzaamheid van de bedoelde dosering bij de behandeling van luchtwegaandoeningen bij varkens geassocieerd met de doelpathogenen *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* en *H. parasuis* onder veldomstandigheden.

De houder van een vergunning voor het in de handel brengen moet een klinisch veldonderzoek overleggen dat voldoet aan de GCP-richtsnoeren. Het aantal doeldieren dat is betrokken bij dit onderzoek moet voldoende groot zijn om de validiteit van de resultaten te waarborgen wat betreft zowel klinische relevantie als statistische significantie. De opzet van het veldonderzoek moet de opzet van het veldonderzoek V-0049-0059 volgen wat betreft de inclusie-/exclusiecriteria en klinische eindpunten. Het is belangrijk dat de etiologie van de ziekte wordt bevestigd door voorafgaand aan de behandeling een voldoende aantal onderzoeksdieren op te nemen op elk onderzoekscentrum, bij voorkeur door middel van transtracheale lavage, en dat gevoeligheidsgegevens van zowel Nuflor Swine Once als het controlemiddel worden overgelegd. Ter vergelijking moet een positief controlemiddel worden gebruikt in een opzet van non-inferioriteit. Dit controlemiddel moet bij voorkeur behoren tot een andere klasse van antimicrobiële middelen waarvan de werkzaamheid voldoende is aangetoond, bijv. tulathromycine.