

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsform, styrka hos det veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, administreringssätt, sökande i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Generiskt namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
Österrike ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Bulgarien ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Cypern	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Tjeckien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt

¹ Godkännande för försäljning utfärdat

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Generiskt namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
	Nederländerna						
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Frankrike ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Tyskland ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Grekland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Ungern	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Irland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Generiskt namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
	Nederländerna						
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Lettland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Litauen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Nederländerna	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Generiskt namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
	Nederländerna						
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Rumänien ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Slovakien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Slovenien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EEA	Sökande	Namn	Generiskt namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt
	Nederländerna						
Storbritannien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injektionsvätska, lösning	450 mg/ml	Svin	Intramuskulärt

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om godkännanden för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning

1. Inledning

Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller florfenikol som aktiv beståndsdel. Florfenikol är till sin struktur besläktat med tiamfenikol och har en liknande farmakologisk profil. Den aktiva substansen ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är licensierade i flera länder i Europeiska unionen för användning till nötkreatur och svin för behandling av respiratorisk sjukdom. Detta läkemedel är avsett för svin för att behandla infektioner i luftvägarna orsakade av stammar av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Pasteurella multocida* som är mottagliga för florfenikol. Föreslagen dos är 30 mg florfenikol/kg kroppsvikt, vilken administreras intramuskulärt i form av en enda injektion.

Sökanden lämnade in en ansökan om ett decentraliserat förfarande för Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning. Detta är en hybridansökan i enlighet med artikel 13.3 i direktiv 2001/82/EG i dess senaste lydelse, som hänvisar till referensläkemedlet, Nuflor Swine Once 300 mg/ml injektionsvätska, lösning (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning skiljer sig från det veterinärmedicinska referensläkemedlet genom en högre koncentration aktiv substans, singeldos, en ändring i den terapeutiska indikationen men också ett mycket annorlunda hjälplösningsmedel. Denna ansökan lämnades in till Tyskland som referensmedlemsstat och Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Tjeckien, Ungern och Österrike som berörda medlemsstater.

Potentiellt allvarliga risker identifierades av Danmark under det decentraliserade förfarandet avseende den höga felfrekvens som setts i den centrala kliniska fältstudien och potential för att utveckla antimikrobiell resistens mot florfenikol. Dessa frågor förblev olösta, vilket ledde till en hänskjutning enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EC till CMD(v). De berörda medlemsstaterna lyckades inte bli eniga angående läkemedlet, och därför hänsköts ärendet till CVMP den 19 december 2011.

Denna hänskjutning enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG gjordes till följd av betänkligheter över att sökanden inte hade tillräckligt påvisat den kliniska effekten av Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning efter en enda intramuskulär dos på 30 mg/kg kroppsvikt vid behandlingen av respiratorisk sjukdom hos svin. Farhågor har tagits upp beträffande den höga felfrekvens som setts i den centrala fältstudien och valet och dosen av den positiva kontrollprodukten som användes i denna fältstudie. Dessutom hade principen om singeldosadministrering ifrågasatts vad gäller den kvarstående koncentrationen över minsta inhiberande koncentrationen (MIC) och den ökade potentialen för utvecklingen av antimikrobiell resistens.

Den 13 juni 2012 antog CVMP ett yttrande avseende denna hänskjutning. I yttrandet rekommenderades beviljandet av ett godkännande för försäljning av Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning, på villkor att ytterligare effektdata tillhandahålls. Den 31 augusti 2012, under den skriftliga fasen av Ständiga kommitténs förfarande, inlämnade Nederländerna en invändning mot yttrandet som antogs av CVMP den 13 juni 2012. Den 27 september 2012 sammanträdde Ständiga kommittén för humanläkemedel i ett plenarmöte. Ständiga kommittén konstaterade att CVMP finner allvarliga osäkerheter hos Nuflor Swine Once 450 mg/kg injektionsvätska, lösning i förhållande till nytta-riskbedömningen, särskilt vad gäller läkemedlets effekt och den lämpliga doseringen. Ständiga kommittén konstaterade att CVMP rekommenderade att godkännandet för försäljning av läkemedlet beviljas på villkor att ytterligare kliniska data lämnas in angående det veterinärmedicinska

läkemedlets effekt. Mot bakgrunden av osäkerheten och bristen på data fann Ständiga kommittén att CVMP bör ompröva yttrandet och på nytt utvärdera nytta-riskförhållandet för Nuflor Swine Once 450 mg/kg injektionsvätska, lösning. Den 3 oktober 2012 lämnade Europeiska kommissionen in en skrivelse till CVMP och begärde en omprövning av yttrandet som antogs den 13 juni 2012.

Det bör påpekas att godkännanden för försäljning av Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning har beviljats i Bulgarien, Frankrike, Rumänien, Tyskland och Österrike efter att skiljedomsförfarandet inleddes.

2. Bedömning av inlämnade data

För att ta itu med de farhågor som togs upp av hänskjutningsförfarandet lade sökanden fram alla tillgängliga effektdata för Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning. Efter att ha beaktat de inlämnade uppgifterna drog kommittén följande slutsatser om de frågor som väckts i anmälan från Tyskland.

2.1. Relevans av valet av positiv kontrollprodukt

Kommittén övervägde valet av positiv kontrollprodukt och dess dosering, liksom huruvida det är lämpligt att jämföra ett tidsberoende antimikrobiellt medel (florfenikol) och ett koncentrationsberoende antimikrobiellt medel (enrofloxacin).

Enligt bestämmelserna i bilaga I i direktiv 2001/82/EG ska en positiv kontrollprodukt vara ett godkänt läkemedel i enlighet med den aktuella EU-lagstiftningen. Inga ytterligare riktlinjer om val av lämplig kontrollprodukt, t.ex. tidsberoende mot koncentrationsberoende antimikrobiellt medel, ingick i den relevanta riktlinjen EMEA/CVMP/627/01-FINAL. CVMP konstaterade att referensläkemedlet (Enrofloxacin 5 % injektionsvätska, lösning) är ett godkänt läkemedel enligt relevant EU-lagstiftning och att den dosering som användes i fältstudien följde uppgifterna på etiketten i de länder där fältstudierna ägde rum.

Sökanden lämnade in en multicenter, randomiserad kontrollerad fältstudie med sammanlagt sju studieplatser i Spanien, Tyskland och Frankrike för att bekräfta effekten och fältsäkerheten av Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning vid behandling av respiratorisk sjukdom hos svin förknippad med *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* och *H. parasuis*. Studien var välutförd och i linje med aktuella vetenskapliga normer. Enrofloxacin 5 % injektionsvätska, lösning användes som kontroll. Klinisk effekt bedömdes utifrån genomsnittliga kumulativa felfrekvenser på dag 5 och dag 11 efter behandlingen. Genomsnittlig kumulativ felfrekvens för Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning i denna fältstudie var 8,9 % på dag 5 och 20,7 % på dag 11. För referensprodukten var de genomsnittliga kumulativa felfrekvenserna 13,5 % och 27,3 % på dag 5 respektive dag 11. Utifrån dessa resultat visade sig Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning vid en intramuskulär singeldos på 30 mg/kg kroppsvikt vara minst lika effektivt ("non-inferior") som den positiva kontrollprodukten enrofloxacin 5 % injektionsvätska, lösning.

Det största problemet för kommittén var dock den höga variabiliteten i felfrekvensen i den kliniska fältstudien på dag 11 efter behandling (primärt effektmått). Sju platser i tre länder har undersökts. Den genomsnittliga felfrekvensen på dag 11 är 20,7 % och 27,3 % för Nuflor Swine Once respektive jämförelseläkemedlet, men med stor variation mellan platserna. Felfrekvensen för Nuflor Swine Once varierade från 0 till 56 % på dag 11 och jämförelseläkemedlet enrofloxacin med 0 till 42 %. Dosen enrofloxacin var 2,5 mg/kg IM under 3 dagar enligt etiketten. Det är välkänt att en dos enrofloxacin på 2,5 mg/kg inte följer den aktuella kunskapen om den optimala doseringen för en fluorkinolon, som kräver höga doser på 5 mg/kg för en behandlingsperiod på 3–5 dagar. Dessa högre doser och den

längre behandlingstiden är godkända i ett antal medlemsländer i EU, t.ex. Danmark, Nederländerna och Storbritannien.

2.2. Korrelation mellan plasmakoncentrationer och pulmonära koncentrationer eller hög felfrekvens

Kommittén övervägde huruvida plasmakoncentrationerna av Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning, efter korrigering avseende plasmaproteinbindning, adekvat överensstämmer med pulmonära koncentrationer (t.ex. målplats) och huruvida detta förklarar den höga felfrekvensen.

Det finns ingen robust information om distributionen av florfenikol till infektionsplatsen. Utifrån tillgängliga farmakokinetiska data i svin och begränsade experiment i andra arter är det rimligt att tro att koncentrationerna av florfenikol kan vara samma som nivån i plasma. *A. pleuropneumoniae* är den enda organismen av de tre målpatogenerna som tas upp av alveolära makrofager och lagras intracellulärt i vesikler och ger möjligen upphov till en ökad återinfektion när makrofagerna dör. Detta skulle innebära att ett effektivt antibiotiskt medel antingen måste penetrera till platsen där *A. pleuropneumoniae* lagras (dvs. makrofagernas vesikler) eller kvarhållas i tillräcklig koncentration i den extracellulära miljön tills *A. pleuropneumoniae* frisläpps ur vesiklerna när makrofagerna dör.

Skälen till den observerade stora variationen av felfrekvenser i den kliniska fältstudien är inte kända och kan inte bestämmas utifrån denna studie eller utifrån andra data som lagts fram under detta skiljedomsförfarande. Fortsatt förekomst av *A. pleuropneumoniae* i alveolära makrofager kan vara en möjlig förklaring för dessa resultat, men verifieras inte av kliniska data.

2.3. Effektduration

Kommittén undersökte huruvida det finns en märkbar "postantibiotisk effekt" samt intracellulära effekter som kan rättfärdiga detta långverkande medel, eftersom plasmakoncentrationerna inte kan upprätthållas över MIC under behandlingsperioden.

Utifrån MIC-data från senare isolat från svin som lider av respiratorisk sjukdom under de senaste 5 år uppvisade florfenikol konsekventa MIC-värden med MIC-intervall på 0,06–1 µg/ml för varje *P. multocida* och *A. pleuropneumoniae*, och 0,125–0,5 µg/ml för *H. parasuis*. Florfenikol är bakteriostatiskt och utövar tidsberoende aktivitet.

Postantibiotisk effekt och postantibiotisk subinhibitorisk effekt mot florfenikol iakttogs för tre *P. multocida* och tre *A. pleuropneumoniae* stammar med ett MIC på 0,5 µg/ml *in vitro*. Teoretiskt sett är förmågan hos ett antibiotiskt medel att inducera en postantibiotisk effekt en attraktiv egenskap, eftersom antibiotikakoncentrationerna kan hamna under bakteriens MIC och ändå kvarhålla sin effektivitet i förmågan att hålla tillbaka bakterietillväxt. Den post-antibiotiska effektens roll vad gäller effekt är emellertid tveksam och inga tydliga slutsatser kan dras för effektdurationen.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska modeller som använder rådata från sökanden kan ge en annan förklaring för behandlingens olika felfrekvenser i den kliniska fältstudien. Nuflor Swine Once är inte i sig ett klassiskt långverkande preparat och en singeldos på 30 mg/ml anses inte räcka för behandling av luftvägsinfektioner där vissa patogener har ett MIC på 1 µg/ml.

2.4. Dosens relevans för utvecklingen av antimikrobiell resistens

Kommittén undersökte huruvida den föreslagna intramuskulära singeldosen på 30 mg/kg kroppsvikt kan leda till en lång subterapeutisk period (dvs. under MIC) och därmed utveckling av florfenikol-resistens.

Farmakokinetiska data visar att elimineringen av den aktiva beståndsdelens är oberoende av formuleringen och doseringen till dess att absorptionsfasen är avslutad. Inga farmakokinetiska data av terminalfaserna finns tillgängliga som skulle kunna medge en robust jämförelse mellan Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning och konventionella formuleringar vad gäller durationen av subterapeutiska koncentrationer. Påverkan på utvecklingen av florfenikol-resistens vid användning med den föreslagna intramuskulära singeldosen på 30 mg/kg kroppsvikt jämfört med godkända doseringar kan därmed knappast uppskattas. Huruvida risken för resistensutveckling i detta fall kan vara beroende av dosen är inte möjligt att veta utifrån tillgängliga data. Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning kan med den föreslagna doseringen inte uppfylla principerna för ansvarsfull användning av antimikrobiella medel enligt CVMP:s strategi om antimikrobiella medel 2011–2015 på grund av farhågor för bristande effekt.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Nuflor Swine Once är indicerat för behandling av respiratorisk sjukdom hos svin i samband med mottagliga *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Pasteurella multocida* vid en intramuskulär singeldos på 30 mg/kg kroppsvikt. Effekten kan dock inte tydligt bekräftas i den centrala multicenter randomiserade kontrollerade fältstudien. Behandling av akut luftvägsinfektion hos svin med Nuflor Swine Once vid en intramuskulär singeldos på 30 mg/kg kroppsvikt avslöjade höga felfrekvenser på dag 11 efter behandling. Sju platser i tre länder har undersökts. Den genomsnittliga felfrekvensen på dag 11 var 20,7 % och 27,3 % för Nuflor Swine Once respektive jämförelseläkemedlet (Enrofloxacin 5 % injektionsvätska, lösning), men med stor variation i felfrekvenserna på dag 11 från 0 till 56 % mellan platserna. Dessa stora variationer i felfrekvenser innebär en risk för otillräcklig klinisk effekt och utgör därmed ett djurskyddsproblem.

Skälen till dessa observationer är inte kända och kan inte bestämmas utifrån denna studie eller utifrån andra data som lagts fram under detta skiljedomsförfarande. En förklaring till den höga felfrekvensen för Nuflor Swine Once kan vara den korta durationen av aktiv koncentration på infektionsplatserna. Infektionsplatser för de inblandade patogenerna är vätskan i bronkialepitelets invändiga beklädnad och alveolära makrofager. Det finns ingen information om florfenikols distribution till dessa platser i svin, men begränsade experiment i andra arter visar att koncentrationen kan vara nästan samma som koncentrationen i plasma.

Flera studier visar att MIC-värdet för *A. pleuropneumoniae* och *P. multocida* varierar från 0,25 till 1 µg/ml med MIC₉₀ på 0,5 µg/ml. I fältstudier visar vissa isolat ett MIC på 1 µg/ml. Den officiella kliniska brytpunkten för florfenikol-känslighet är ≤2 µg/ml. Då aktiviteten för florfenikol är tidsberoende måste den aktiva koncentrationen vara över MIC för en viss tid. Nuflor Swine Once som intramuskulär singeldos på 30 mg/kg kroppsvikt leder till en plasmakoncentration av florfenikol som överskrider 0,5 µg/ml i omkring 72 timmar. Under cirka 36 timmar kan 1 µg/ml uppnås, medan 2 µg/ml uppnås bara under mycket kort tid.

CVMP anser därför att Nuflor Swine Once inte uppfyller principerna om ansvarsfull användning av antimikrobiella medel och finner att nytta-riskförhållandet är negativt.

Slutsatser

Efter bedömning av alla data som lämnats in skriftligen och vid de muntliga förklaringarna fann CVMP att de höga och variabla kliniska felfrekvenserna som observerats i den kliniska fältstudien på dag 11 efter behandling anses oacceptabla. Dessutom kan det inte uteslutas att en enda intramuskulär dos på 30 mg/kg kroppsvikt av detta tidsberoende antimikrobiella medel kanske inte räcker för behandling av luftvägsinfektioner, särskilt när patogener förknippas med MIC-värden på ≥1 µg/ml.

Därför fann CVMP att det totala nytta-riskförhållandet är negativt och rekommenderar avslag på ansökan om godkännande för försäljning för Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning och tillfälligt upphävande av befintliga godkännanden för försäljning (se bilaga I).

Skäl till avslag på ansökan om godkännanden för försäljning

Efter bedömning av alla data som lämnats in skriftligen och vid den muntliga förklaringen fann CVMP att:

- de höga och variabla kliniska felfrekvenserna som observerats i den kliniska fältstudien på dag 11 efter behandling anses oacceptabla,
- det kan inte uteslutas att en enda intramuskulär dos på 30 mg/kg kroppsvikt av detta tidsberoende antimikrobiella medel kanske inte räcker för behandling av luftvägsinfektioner, särskilt när patogener förknippas med MIC-värden på ≥ 1 µg/ml,

och ansökan uppfyller inte kriterierna för godkännande vad gäller effekt. Därför rekommenderar CVMP avslag på ansökan om godkännande för försäljning för Nuflor Swine Once 450 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn och tillfälligt upphävande av befintliga godkännanden för försäljning.

Bilaga III

Villkor för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning

Behöriga nationella myndigheter, samordnade av referensmedlemsstaten, ska se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännandet för försäljning:

Innehavaren av godkännande för försäljning ska ompröva valet av behandlingsdos och ska tillhandahålla fler kliniska data för att bekräfta effekten av den avsedda doseringen vid behandling av luftvägsinfektion hos svin i samband med målpatogenerna *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* och *H. parasuis* under fältförhållanden.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska tillhandahålla en klinisk fältstudie i överensstämmelse med god klinisk sed. I denna ska ingå tillräckligt stort antal måldjur för att säkerställa resultatens validitet avseende både klinisk relevans och statistisk signifikans. Fältstudiens utformning ska följa utformningen av fältstudien V-0049-0059 vad gäller kriterier för inklusion/exklusion och kliniska effektmått. Det är viktigt att sjukdomens etiologi bekräftas genom provtagning av ett tillräckligt antal studiedjur vid varje studieplats före behandling, helst genom transtrakeal lavage, och lägga fram mottaglighetsdata för både Nuflor Swine Once och kontrollprodukten. En positiv kontrollprodukt bör användas för jämförelse i syfte att fastställa en minst lika bra effekt ("non-inferiority"). Denna kontrollprodukt ska helst tillhöra en annan klass antimikrobiella medel för vilken tillräcklig effekt har påvisats, t.ex. tulathromycin.