

Příloha I

Seznam názvů, lékové formy, síly veterinárního léčivého přípravku, cílové druhy, způsoby podání, žadatel v členských státech

Členský stát EU/EHS	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Cílový druh	Způsob podání
Rakousko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Belgie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Bulharsko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Kypr	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Česká Republika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	PigFlor Once	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Estonsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně

¹ Registrace udělena

Členský stát EU/EHS	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Cílový druh	Způsob podání
Francie ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Německo ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Řecko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Maďarsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Irsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Itálie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Lotyšsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Litva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně

Členský stát EU/EHS	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Cílový druh	Způsob podání
	5831 AN Boxmeer Nizozemsko	injection					
Lucembursko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Nizozemsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Polsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Portugalsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Rumunsko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Slovensko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně

Členský stát EU/EHS	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Cílový druh	Způsob podání
Slovinsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Španělsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně
Spojené Království	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekční roztok	450 mg/ml	Prasata	Intramuskulárně

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok

1. Úvod

Přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok obsahuje léčivou složku florfenikol. Florfenikol je strukturálně blízký thiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Léčivá látka je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti povoleny v několika zemích Evropské unie k léčbě onemocnění dýchacího ústrojí skotu a prasat. Tento přípravek je určen k použití u prasat k léčbě respiračních infekcí způsobených kmeny bakterií *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Pasteurella multocida* citlivými vůči florfenikolu. Navrhovaná dávka je 30 mg florfenikolu/kg tělesné hmotnosti podávaná intramuskulárně v jediné injekci.

Žadatel předložil žádost o decentralizovaný postup pro přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok. Jedná se o „hybridní žádost“ podle čl. 13 odst. 3 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, která odkazuje na referenční přípravek Nuflor Swine 300 mg/ml injekční roztok (FR/V/0118/001). Přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok se liší od referenčního veterinárního léčivého přípravku vyšší koncentrací léčivé látky, jednorázovým podáním a změnou terapeutické indikace, ale také jedním z rozpouštědel. Žádost byla předložena Německu jako referenčnímu členskému státu a Belgii, Bulharsku, České republice, Dánsku, Estonsku, Francii, Irsku, Itálii, Kypru, Litvě, Lotyšsku, Lucembursku, Maďarsku, Maltě, Nizozemsku, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Rumunsku, Řecku, Slovensku, Slovinsku, Spojenému království a Španělsku jako dotčeným členským státům.

Během decentralizovaného postupu Dánsko zjistilo potenciální závažná rizika týkající se vysoké míry selhání léčby, která byla pozorována v pilotní klinické terénní studii, a možnosti rozvoje antimikrobiální rezistence vůči florfenikolu. Tyto otázky zůstaly nevyřešeny, a proto byla věc předložena k přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky. Dotčené členské státy nedosáhly ohledně přípravku dohody a následně byla věc dne 19. prosince 2011 předložena výboru CVMP.

Důvodem předložení této věci k přezkoumání podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES byla skutečnost, že žadatel uspokojivě neprokázal klinickou účinnost přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok podaného v jednorázové intramuskulární dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti v rámci léčby respiračního onemocnění prasat. Objevily se obavy týkající se vysoké míry selhání léčby, která byla pozorována v pilotní terénní studii, a volby a dávky přípravku použitého v této terénní studii jako pozitivní kontrola. Rovněž byl zpochybněn princip podání jedné dávky s ohledem na udržení koncentrace nad úroveň minimální inhibiční koncentrace (MIC) a na zvýšený potenciál rozvoje antimikrobiální rezistence.

Dne 13. června 2012 výbor CVMP přijal stanovisko týkající se této věci předložené k přezkoumání. Ve stanovisku bylo doporučeno udělit rozhodnutí o registraci přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok za podmínky, že budou poskytnuty další údaje týkající se účinnosti. Dne 31. srpna 2012, během písemné fáze postupu stálého výboru, předložilo Nizozemsko námitku proti stanovisku přijatému výborem CVMP dne 13. června 2012. Dne 27. září 2012 se uskutečnilo plenární zasedání Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky. Stálý výbor konstatoval, že ve stanovisku výboru CVMP k přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok existují závažné nejasnosti ve vyhodnocení přínosů a rizik, zvláště z hlediska účinnosti přípravku a vhodného dávkování. Stálý výbor konstatoval, že výbor CVMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci tomuto přípravku za podmínky, že budou předloženy další klinické údaje týkající se účinnosti tohoto veterinárního léčivého přípravku. Vzhledem k nejasnostem a chybějícím údajům dospěl stálý výbor k závěru, že výbor CVMP by měl

znovu zvážit své stanovisko a znovu vyhodnotit poměr přínosů a rizik přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/kg injekční roztok. Dne 3. října 2012 Evropská komise zaslala výboru CVMP dopis, v němž jej požádala o přehodnocení stanoviska přijatého dne 13. června 2012.

Je třeba uvést, že od doby zahájení tohoto postupu přezkoumání byla přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok udělena registrace v Bulharsku, Francii, Německu, Rakousku a Rumunsku.

2. Posouzení předložených údajů

S cílem reagovat na obavy vyjádřené v rámci předložení věci k přezkoumání předložil žadatel všechny dostupné údaje o účinnosti přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok. Po zvážení předložených údajů dospěl výbor k následujícím závěrům týkajícím se otázek uvedených v oznámení od Německa.

2.1. Vhodnost přípravku, který byl zvolen jako pozitivní kontrola

Výbor zvážil volbu vybraného přípravku, který byl použit jako pozitivní kontrola, a jeho dávkovacího režimu i to, zda je vhodné porovnávat antimikrobiální přípravek závislý na čase (florfenikol) s antimikrobiálním přípravkem závislým na koncentraci (enrofloxacin).

Podle právních ustanovení uvedených v příloze I směrnice 2001/82/ES by měl být přípravkem používaným jako pozitivní kontrola přípravek registrovaný podle současných evropských právních předpisů. V odpovídajícím pokynu EMEA/CVMP/627/01-FINAL se nevyskytuje žádná další instrukce týkající se výběru vhodného kontrolního přípravku, např. antimikrobiálního přípravku závislého na čase oproti antimikrobiálnímu přípravku závislému na koncentraci. Výbor CVMP konstatoval, že referenční přípravek (Enrofloxacin 5% injekční roztok) je přípravek registrovaný podle příslušných evropských právních předpisů a dávkovací režim použitý v této terénní studii byl v souladu s informacemi uvedenými na označení na obalu v zemích, ve kterých byly provedeny terénní studie.

Žadatel předložil multicentrickou randomizovanou kontrolní terénní studii zahrnující celkem sedm center ve Francii, Německu a Španělsku jako doklad o účinnosti a terénní bezpečnosti přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok v rámci léčby respiračního onemocnění prasat souvisejícího s bakteriemi *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* a *H. parasuis*. Studie byla provedena správně a podle současných vědeckých standardů. Jako kontrola byl použit přípravek Enrofloxacin 5% injekční roztok. Klinická účinnost byla hodnocena podle průměrné kumulativní míry selhání léčby 5. a 11. den po léčbě. Průměrná kumulativní míra selhání léčby u přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok v této terénní studii byla 8,9 % 5. den a 20,7 % 11. den po léčbě. Pro referenční přípravek byla průměrná kumulativní míra selhání léčby 13,5 % 5. den a 27,3 % 11. den po léčbě. Na základě těchto výsledků byla prokázána noninferiorita přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok podaného v jediné intramuskulární dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti vůči přípravku Enrofloxacin 5% injekční roztok, který byl použit jako pozitivní kontrola.

Hlavní obavou výboru je nicméně vysoká variabilita míry selhání léčby v klinické terénní studii 11. den po léčbě (primární sledovaný parametr). Bylo zkoumáno sedm center ve třech zemích. Průměrná míra selhání léčby 11. den po léčbě byla 20,7 % u přípravku Nuflor Swine Once a 27,3 % u srovnávacího léku, ale mezi centry byly pozorovány velké odchylky. Míra selhání léčby u přípravku Nuflor Swine Once kolísala od 0 do 56 % 11. den po léčbě a byla podobná hodnotám 0 až 42 % zaznamenaným u srovnávacího léku enrofloxacin. Podle označení na obalu byla dávka enrofloxacinu 2,5 mg/kg i.m. po dobu 3 dnů. Je dobře známo, že dávka enrofloxacinu 2,5 mg/kg neodpovídá současným poznatkům o optimálním dávkování fluorochinolonů, které vyžaduje vysoké dávky 5 mg/kg s dobou léčby 3–5 dní. Tyto vyšší dávky a delší trvání léčby jsou povoleny v řadě členských států EU, např. v Dánsku, Nizozemsku a Spojeném království.

2.2. Korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací v plicích nebo vysokou mírou selhání léčby

Výbor posoudil, zda plazmatická koncentrace přípravku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok, korigovaná z hlediska vazby na plazmatické bílkoviny, dostatečně koreluje s koncentracemi v plicích (tj. v cílovém orgánu) a zda to vysvětluje vysokou míru selhání léčby.

Podrobné informace o distribuci florfenikolu v místě infekce nejsou k dispozici. Na základě dostupných farmakokinetických údajů u prasat a omezeného množství pokusů u jiných druhů zvířat se dá předpokládat, že koncentrace florfenikolu mohou být na stejné úrovni jako v plazmě. Bakterie *A. pleuropneumoniae* je jediným organismem ze tří cílových patogenů, který je vychytáván alveolárními makrofágy a ukládán intracelulárně ve vezikulách, což může případně vést k opakované infekci při zániku makrofágů. To by znamenalo, že účinné antibiotikum musí buď pronikat do místa ukládání bakterie *A. pleuropneumoniae* (tj. do vezikul makrofágů), nebo musí být udržována jeho dostatečná koncentrace v extracelulárním prostředí, dokud není bakterie *A. pleuropneumoniae* uvolněna z vezikul při zániku makrofágů.

Důvody pozorovaného velkého kolísání míry selhání léčby v klinické terénní studii nejsou známy a nemohou být určeny na základě této studie, ani na základě údajů předložených během tohoto postupu přezkoumání. Jedním z možných vysvětlení těchto výsledků může být perzistence bakterie *A. pleuropneumoniae* v alveolárních makrofázích, což ale není ověřeno klinickými údaji.

2.3. Trvání účinku

Výbor posoudil, zda existuje zjevný „postantibiotický účinek“ nebo intracelulární účinky, které by mohly být důvodem pro použití tohoto dlouhodobě působícího přípravku, protože plazmatická koncentrace se nemusí po celou dobu léčby pohybovat nad úrovní MIC.

Pokud se týká údajů o MIC z nejnovějších izolátů získaných od prasat trpících respiračním onemocněním v posledních 5 letech, vykazoval florfenikol konzistentní MIC v rozmezí 0,06–1 µg/ml pro bakterie *P. multocida* i *A. pleuropneumoniae* a v rozmezí 0,125–0,5 µg/ml pro *H. parasuis*. Florfenikol má bakteriostatické účinky a jeho působení je závislé na čase.

U tří kmenů bakterie *P. multocida* a tří kmenů bakterie *A. pleuropneumoniae* byl *in vitro* pozorován postantibiotický účinek a postantibiotický subinhibiční účinek florfenikolu při MIC 0,5 µg/ml. Schopnost antibiotika navodit postantibiotický účinek je teoreticky lákavá vlastnost, protože koncentrace antibiotika mohou klesnout pod MIC pro danou bakterii a přitom může být zachována jeho účinnost z hlediska schopnosti potlačovat růst bakterií. Co se týče účinnosti, je ovšem role postantibiotického účinku diskutabilní a nelze odvodit žádné jednoznačné závěry z hlediska trvání účinku.

Další vysvětlení různé míry selhání léčby v klinické terénní studii by mohly poskytnout farmakokinetické/farmakodynamické modely vycházející z původních údajů poskytnutých žadatelem. Přípravek Nuflor Swine Once není per se klasický dlouhodobě účinkující přípravek a jediná dávka 30 mg/ml není považována za dostatečnou pro léčbu infekcí dýchacích cest, na jejichž vzniku se podílejí patogeny, pro které je MIC 1 µg/ml.

2.4. Význam dávky pro rozvoj antimikrobiální rezistence

Výbor zvážil, zda navrhovaná intramuskulární dávka 30 mg/kg tělesné hmotnosti nemůže vést k dlouhému subterapeutickému období (tj. pod úrovní MIC), a tím k rozvoji rezistence vůči florfenikolu.

Farmakokinetické údaje naznačují, že po ukončení fáze absorpce je eliminace léčivé složky nezávislá na lékové formě a dávkování. Neexistují nicméně farmakokinetické údaje týkající se terminálních fází,

kteře by umožňovaly dostatečně porovnat přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok s běžnými lékovými formami z hlediska přetrvávání subterapeutických koncentrací. Vliv na rozvoj rezistence vůči florfenikolu při jeho podání v navrhované jedné dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti i.m. v porovnání s registrovanými dávkovacími režimy lze tedy odhadnout jen obtížně. Na základě dostupných údajů není možné učinit závěr, zda je riziko rozvoje rezistence v tomto případě závislé na dávce. Bez ohledu na to přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok v navrhovaném dávkování nespĺňuje principy odpovědného používání antimikrobiálních přípravků popsané ve strategii výboru CVMP pro antimikrobiální přípravky 2011–2015 z důvodu obav týkajících se nedostatečné účinnosti.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Přípravek Nuflor Swine Once je indikován k léčbě respiračního onemocnění prasat souvisejícího s citlivými bakteriemi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Pasteurella multocida* v jedné intramuskulární dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Účinnost se nicméně v pilotní multicentrické randomizované kontrolované terénní studii nepodařilo jasně potvrdit. Při léčbě akutní infekce dýchacích cest u prasat přípravkem Nuflor Swine Once podaným v jediné intramuskulární dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti byla odhalena vysoká míra selhání léčby 11. den po léčbě. Bylo zkoumáno sedm center ve třech zemích. Průměrná míra selhání léčby 11. den po léčbě byla 20,7 % u přípravku Nuflor Swine Once a 27,3 % u referenčního přípravku (Enrofloxacin 5% injekční roztok), mezi centry však byly pozorovány velké odchylky v míře selhání léčby 11. den po léčbě, která se pohybovala od 0 do 56 %. Takto velké odchylky míry selhání léčby ukazují na riziko nedostatečné klinické účinnosti, a jsou tedy předmětem obav z hlediska dobrých životních podmínek zvířat.

Důvody těchto zaznamenaných výsledků nejsou známy a nemohou být určeny na základě této studie, ani na základě dalších údajů předložených během tohoto postupu přezkoumání. Jedním z možných vysvětlení vysoké míry selhání léčby u přípravku Nuflor Swine Once může být krátké trvání aktivní koncentrace v místech infekce. Místa infekce vyvolané danými patogeny zahrnují tekutinu pokrývající epitel bronchů, bronchiální epitel a alveolární makrofágy. Informace týkající se distribuce florfenikolu v těchto místech u prasat nejsou k dispozici, ale omezené množství pokusů u jiných druhů zvířat naznačuje, že koncentrace může být přibližně podobná koncentraci v plazmě.

Několik studií ukázalo, že hodnota MIC pro bakterie *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* kolísá od 0,25 do 1 µg/ml při MIC₉₀ 0,5 µg/ml. V terénních studiích vykazují některé izoláty MIC 1 µg/ml. Oficiální klinická hraniční hodnota pro citlivost na florfenikol je ≤ 2 µg/ml. Protože účinnost florfenikolu je závislá na čase, musí být po určitou dobu zachována aktivní koncentrace nad úroveň MIC. Přípravek Nuflor Swine Once v jedné dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti vede k plazmatickým koncentracím florfenikolu, které přesahují 0,5 µg/ml po dobu 72 hodin. Po dobu přibližně 36 hodin se může udržovat koncentrace 1 µg/ml, přičemž koncentrace 2 µg/ml je dosažena jen na velmi krátkou dobu.

Výbor CVMP se proto domnívá, že přípravek Nuflor Swine Once nespĺňuje principy odpovědného používání antimikrobiálních přípravků, a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

Závěr

Po zvážení veškerých údajů předložených jak písemně, tak při ústním vysvětlení, dospěl výbor CVMP k závěru, že pozorovaná vysoká a variabilní míra klinického selhání léčby v klinické terénní studii 11. den po léčbě je považována za nepřijatelnou. Nelze navíc vyloučit, že jediná intramuskulární dávka 30 mg/kg tělesné hmotnosti tohoto antimikrobiálního přípravku závislého na čase není dostatečná pro léčbu infekcí dýchacích cest, zvláště pokud jsou vyvolány patogeny vyžadujícími MIC ≥ 1 µg/ml.

Výbor CVMP proto dospěl k názoru, že celkový poměr přínosů a rizik je nepříznivý, a doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok a pozastavit stávající rozhodnutí o registraci (viz příloha I).

Zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci

Po zvážení všech předložených údajů, ať již v písemné podobě, nebo v podobě ústního vysvětlení, dospěl výbor CVMP k závěru, že:

- pozorovaná vysoká a variabilní míra klinického selhání léčby v klinické terénní studii 11. den po léčbě je považována za nepřijatelnou,
- nelze vyloučit, že jednorázová intramuskulární dávka 30 mg/kg tělesné hmotnosti tohoto antimikrobiálního přípravku závislého na čase není dostatečná pro léčbu infekcí dýchacích cest, zvláště pokud jsou vyvolány patogeny vyžadujícími $MIC \geq 1 \mu g/ml$,

a žádost nesplňuje kritéria pro udělení registrace z hlediska účinnosti. Výbor CVMP proto doporučuje zamítnout udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekční roztok a související názvy a pozastavit stávající rozhodnutí o registraci.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil tyto podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci znovu zváží výběr terapeutické dávky a poskytne další klinické údaje k potvrzení účinnosti zamýšleného dávkování při léčbě respiračního onemocnění prasat souvisejícího s cílovými patogeny *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* a *H. parasuis* v terénních podmínkách.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží klinickou terénní studii provedenou v souladu se správnou klinickou praxí. Aby se zajistila validita výsledků, jak ve smyslu klinické relevance, tak statistické významnosti, měla by tato studie zahrnovat dostatečně velký počet cílových zvířat. Design terénní studie by se měl řídit designem terénní studie V-0049-0059 ve smyslu kritérií pro zařazení/vyřazení a klinických sledovaných parametrů. Je důležité potvrdit etiologii onemocnění odběrem vzorků před léčbou od dostatečného počtu hodnocených zvířat v každém centru studie, nejlépe metodou transtracheální laváže, a předložit údaje týkající se citlivosti na přípravek Nuflor Swine Once i na kontrolní přípravek. Pro porovnání z hlediska noninferiority by měl být použit přípravek zvolený jako pozitivní kontrola. Tento kontrolní přípravek by měl být přednostně z jiné třídy antimikrobiálních přípravků, u nichž byla prokázána dostatečná účinnost, např. tulathromycin.