

Παράρτημα Ι

**Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή,
την περιεκτικότητα του κτηνιατρικού
φαρμακευτικού προϊόντος, τα ζωικά είδη, τις οδούς
χορήγησης, τους
αιτούντες/κατόχους της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη**

Κράτος μέλος ΕΕ / ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Βέλγιο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Βουλγαρία ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Κύπρος	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Δημοκρατία της Τσεχίας	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Δανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	PigFlor Once	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Εσθονία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή

¹ Έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας

Κράτος μέλος ΕΕ / ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία ¹	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Γερμανία ¹	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ελλάδα	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ουγγαρία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ιρλανδία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ιταλία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Λετονία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή

Κράτος μέλος ΕΕ / ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Λουξεμβούργο	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Μάλτα	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ολλανδία	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Πολωνία	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Πορτογαλία	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ρουμανία ¹	Intervet International B.V. Wim de Kõrverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή

Κράτος μέλος ΕΕ / ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβακία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Σλοβενία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ισπανία	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Flomac porcino dosis �nica 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή
Ηνωμένο Βασίλειο	Intervet International B.V. Wim de K�rverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Ενέσιμο διάλυμα	450 mg/ml	Χοίροι	Ενδομυϊκή

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την άρνηση χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Nuflor Swine Once 450 mg / ml ενέσιμο διάλυμα

1. Εισαγωγή

Το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα περιέχει τη δραστική ουσία φλορφενικόλη. Η φλορφενικόλη παρουσιάζει δομή και φαρμακολογική εικόνα παρόμοια με εκείνα της θειαμφαινικόλης. Η δραστική ουσία περιέχεται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επί του παρόντος διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και προορίζονται για χρήση σε βοοειδή και χοίρους για τη θεραπεία αναπνευστικών νόσων. Το υπό εξέταση προϊόν προορίζεται για χρήση σε χοίρους για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη των *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* και *Pasteurella multocida*, τα οποία είναι ευαίσθητα στη φλορφενικόλη. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 30 mg φλορφενικόλης/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη με μία ενδομυϊκή ένεση.

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα. Πρόκειται για υβριδική αίτηση η οποία υποβλήθηκε δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, με προϊόν αναφοράς το Nuflor Swine 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα (FR/V/0118/001). Το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα διαφέρει από το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς ως προς την υψηλότερη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, την εφάπαξ χορήγηση, μια αλλαγή στη θεραπευτική ένδειξη αλλά και ως προς τον διαφορετικό συνδυασμό που περιέχει. Η αίτηση υποβλήθηκε στη Γερμανία ως κράτος μέλος αναφοράς και σε Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρο, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Εσθονία, Γαλλία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λεττονία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Κάτω Χώρες, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας που διενήργησε η Δανία διαπιστώθηκαν δυνητικοί σοβαροί κίνδυνοι σχετικά με το υψηλό ποσοστό αποτυχίας που παρατηρήθηκε στη βασική κλινική δοκιμή υπό πραγματικές συνθήκες, καθώς και σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας των μικροβίων στη φλορφενικόλη. Τα ζητήματα αυτά δεν επιλύθηκαν και, ως εκ τούτου, η CMD(v) εκκίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 33 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν κατέληξαν σε συμφωνία σχετικά με το προϊόν και, κατά συνέπεια, στις 19 Δεκεμβρίου 2011 το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP).

Η εν λόγω παραπομπή εκκινήθηκε δυνάμει του άρθρου 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ λόγω ανησυχιών ότι ο αιτών δεν είχε καταδείξει επαρκώς την κλινική αποτελεσματικότητα του Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα στη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των χοίρων όταν αυτό χορηγείται ενδομυϊκώς σε μία δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους. Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με το υψηλό ποσοστό αποτυχίας που καταγράφηκε στη βασική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες, καθώς και σχετικά με την επιλογή και τη δοσολογία του θετικού μάρτυρα που χρησιμοποιήθηκε στην εν λόγω μελέτη. Επίσης, τέθηκε υπό αμφισβήτηση η αρχή της χορήγησης μίας δόσης σε ό,τι αφορά τη διατήρηση της συγκέντρωσης σε επίπεδα υψηλότερα της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC), ενώ διατυπώθηκε ανησυχία και ως προς την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα αντιμικροβιακά.

Στις 13 Ιουνίου 2012 η CVMP εξέδωσε γνώμη σχετικά με την παρούσα παραπομπή. Συγκεκριμένα, εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα, υπό τον όρο υποβολής επιπρόσθετων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα. Στις 31 Αυγούστου 2012, κατά το γραπτό στάδιο της διαδικασίας ενώπιον της Μόνιμης Επιτροπής, οι Κάτω Χώρες υπέβαλαν ένσταση κατά της γνώμης που είχε εκδώσει η CVMP στις 13 Ιουνίου 2012. Στις 27 Σεπτεμβρίου 2012 συνεδρίασε η ολομέλεια της Μόνιμης Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση.

Η Μόνιμη Επιτροπή επεσήμανε ότι ανακύπτουν σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με τη γνώμη που εξέδωσε η CVMP για το Nuflor Swine Once 450 mg/kg ενέσιμο διάλυμα σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου, ιδίως αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και την καταλληλότητα της δοσολογίας. Επεσήμανε επίσης ότι η CVMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος υπό τον όρο υποβολής επιπρόσθετων κλινικών δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου. Δεδομένων των αμφιβολιών και της έλλειψης στοιχείων, η Μόνιμη Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η CVMP πρέπει να επανεξετάσει τη γνώμη της και να αξιολογήσει εκ νέου τη σχέση οφέλους/κινδύνου για το Nuflor Swine Once 450 mg/kg ενέσιμο διάλυμα. Στις 3 Οκτωβρίου 2012 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή απέστειλε επιστολή στη CVMP αιτούμενη την επανεξέταση της γνώμης που εκδόθηκε στις 13 Ιουνίου 2012.

Επισημαίνεται ότι από ενάρξεως της παρούσας διαδικασίας παραπομπής έχουν χορηγηθεί άδειες κυκλοφορίας για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα στην Αυστρία, στη Βουλγαρία, στη Γαλλία, στη Γερμανία και στη Ρουμανία.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Για να αντιμετωπίσει τις ανησυχίες που διατυπώθηκαν στο πλαίσιο της παραπομπής, ο αιτών παρουσίασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα. Έχοντας υπόψη τα υποβληθέντα δεδομένα, η επιτροπή κατέληξε στα κάτωθι συμπεράσματα αναφορικά με τα ζητήματα που διατυπώθηκαν στην κοινοποίηση που έλαβε εκ μέρους της Γερμανίας.

2.1. Συνάφεια του επιλεγέντος θετικού μάρτυρα

Η επιτροπή εξέτασε το θέμα της επιλογής του θετικού μάρτυρα που χρησιμοποιήθηκε και του δοσολογικού σχήματος που εφαρμόστηκε, καθώς και την ορθότητα της σύγκρισης μεταξύ ενός χρονοεξαρτώμενου αντιμικροβιακού παράγοντα (φλορφενικόλης) και ενός αντιμικροβιακού παράγοντα εξαρτώμενου από τη συγκέντρωση (ενροφλοξασίνης).

Σύμφωνα με τις νομικές διατάξεις που προβλέπονται στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/82/EK, ο θετικός μάρτυρας πρέπει να επιλέγεται μεταξύ των προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας δυνάμει της ισχύουσας ευρωπαϊκής νομοθεσίας. Στην οικεία κατευθυντήρια γραμμή EMEA/CVMP/627/01-FINAL δεν δίνονται περαιτέρω οδηγίες αναφορικά με την επιλογή του κατάλληλου μάρτυρα, π. χ. χρονοεξαρτώμενων αντιμικροβιακών έναντι αντιμικροβιακών εξαρτώμενων από τη συγκέντρωση. Η CVMP παρατήρησε ότι το προϊόν αναφοράς (Enrofloxacin 5% ενέσιμο διάλυμα) είναι προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας δυνάμει της οικείας ευρωπαϊκής νομοθεσίας, το δε δοσολογικό σχήμα που εφαρμόστηκε στις μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες ήταν σύμφωνο προς τις πληροφορίες της ετικέτας των χωρών στις οποίες διενεργήθηκαν οι μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες.

Ο αιτών υπέβαλε στοιχεία από μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη η οποία διενεργήθηκε υπό πραγματικές συνθήκες σε επτά συνολικά σημεία (στην Ισπανία, στη Γερμανία και στη Γαλλία) για να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα υπό πραγματικές συνθήκες στη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που συνδέεται με τα στελέχη *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* και *H. parasuis*. Η μέθοδος διεξαγωγής της μελέτης ήταν ορθή και σύμφωνη με τα ισχύοντα επιστημονικά πρότυπα. Ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε το Enrofloxacin 5% ενέσιμο διάλυμα. Η κλινική αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε βάσει των μέσων σωρευτικών ποσοστών αποτυχίας την Ημέρα 5 και την Ημέρα 11 μετά τη θεραπεία. Το μέσο σωρευτικό ποσοστό αποτυχίας για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα στην εν λόγω μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες ήταν 8,9% την Ημέρα 5 και 20,7% την Ημέρα 11.

Τα μέσα σωρευτικά ποσοστά αποτυχίας για το προϊόν αναφοράς ήταν 13,5% και 27,3% την Ημέρα 5 και την Ημέρα 11, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα εν λόγω αποτελέσματα, το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγούμενο με μία ενδομυϊκή δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους, αποδείχθηκε ότι δεν υστερούσε του θετικού μάρτυρα Enrofloxacin 5% ενέσιμο διάλυμα.

Ωστόσο, η κύρια ανησυχία της επιτροπής είναι η υψηλή μεταβλητότητα των ποσοστών αποτυχίας που καταγράφηκαν στην κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες την Ημέρα 11 μετά τη θεραπεία (πρωτεύον τελικό σημείο). Η επιθεώρηση αφορούσε επτά σημεία διεξαγωγής της μελέτης σε τρεις χώρες. Το μέσο ποσοστό αποτυχίας την Ημέρα 11 είναι 20,7% και 27,3% για το Nuflor Swine Once και το προϊόν σύγκρισης, αντίστοιχα, αλλά μεταξύ των σημείων διεξαγωγής της μελέτης παρατηρήθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις. Το ποσοστό αποτυχίας για το Nuflor Swine Once παρουσίασε διακύμανση μεταξύ 0 και 56% την Ημέρα 11, και ήταν παρόμοιο με εκείνο του φαρμάκου σύγκρισης Enrofloxacin, το οποίο παρουσίασε διακύμανση μεταξύ 0 και 42%. Η δοσολογία της ενροφλοξασίνης ήταν 2,5 mg/kg χορηγούμενη ενδομυϊκά για 3 ημέρες σύμφωνα με την ετικέτα. Είναι ευρέως γνωστό ότι η δόση ενροφλοξασίνης των 2,5 mg/kg δεν αποτυπώνει την τρέχουσα γνώση σχετικά με τη βέλτιστη δοσολογία των φθοροκινολονών, βάσει της οποίας απαιτούνται υψηλές δόσεις της τάξεως των 5 mg/kg για θεραπεία διάρκειας 3-5 ημερών. Οι εν λόγω υψηλότερες δόσεις και η μακρύτερη διάρκεια θεραπείας έχουν εγκριθεί σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ, π.χ. στη Δανία, στις Κάτω Χώρες και στο Ηνωμένο Βασίλειο.

2.2. Συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ή των συγκεντρώσεων στους πνεύμονες και του υψηλού ποσοστού αποτυχίας

Η επιτροπή εξέτασε κατά πόσον οι συγκεντρώσεις του Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα, κατόπιν της διόρθωσής τους ως προς τη δέσμευση πρωτεϊνών του πλάσματος, συσχετίζονται επαρκώς με τις συγκεντρώσεις στους πνεύμονες (π.χ. εστία-στόχος) και κατά πόσον αυτό αιτιολογεί το υψηλό ποσοστό αποτυχίας.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες εμπεριστατωμένες πληροφορίες σχετικά με την κατανομή της φλορφενικόλης στο σημείο της λοίμωξης. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων φαρμακοκινητικής στους χοίρους και των περιορισμένων πειραμάτων σε άλλα είδη, προκύπτει ευλόγως ότι οι συγκεντρώσεις φλορφενικόλης ενδέχεται να ισοδυναμούν με τα επίπεδα που ανιχνεύονται στο πλάσμα. Ο *A. pleuropneumoniae* είναι ο μόνος από τους τρεις παθογόνους οργανισμούς-στόχους ο οποίος δεσμεύεται από τα κυψελιδικά μακροφάγα κύτταρα και αποθηκεύεται ενδοκυτταρικά στα κυστίδια προκαλώντας πιθανόν επαναλοίμωξη μετά τον θάνατο των μακροφάγων κυττάρων. Αυτό ίσως σημαίνει ότι ένα αποτελεσματικό αντιβιοτικό πρέπει είτε να διεισδύει στο σημείο αποθήκευσης του *A. pleuropneumoniae* (ήτοι στα κυστίδια των μακροφάγων κυττάρων) είτε να διατηρείται σε επαρκή συγκέντρωση στο εξωκυττάριο περιβάλλον έως ότου αποδεσμευθεί ο *A. pleuropneumoniae* από τα κυστίδια μετά τον θάνατο των μακροφάγων κυττάρων.

Οι λόγοι για τη μεγάλη μεταβλητότητα των ποσοστών αποτυχίας που παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες δεν είναι γνωστοί και δεν μπορούν να προσδιοριστούν ούτε από την εν λόγω μελέτη ούτε βάσει άλλων δεδομένων που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Η διατήρηση του *A. pleuropneumoniae* στα κυψελιδικά μακροφάγα κύτταρα ενδέχεται να αποτελεί μια πιθανή εξήγηση για τα αποτελέσματα αυτά, δεν έχει όμως επαληθευτεί από τα κλινικά δεδομένα.

2.3. Διάρκεια επίδρασης

Η επιτροπή εξέτασε κατά πόσον υφίσταται αξιόλογη μετα-αντιβιοτική δράση η οποία να μπορεί να αιτιολογεί τη μακρά δράση του εν λόγω παρασκευάσματος, καθότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μη διατηρούνται σε επίπεδα υψηλότερα της MIC κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχοντας υπόψη τα δεδομένα σχετικά με τη MIC από τα πιο πρόσφατα απομονωθέντα στελέχη τα οποία ελήφθησαν από χοίρους που έπασχαν από αναπνευστική νόσο κατά τα τελευταία 5 έτη, η φλορφενικόλη παρουσίασε σταθερές τιμές MIC με εύρος τιμών 0,06-1 µg/ml για έκαστο στέλεχος των *P. multocida* και *A. pleuropneumoniae*, και 0,125-0,5 µg/ml για τον *H. parasuis*. Η φλορφενικόλη έχει βακτηριοστατική δράση και διαθέτει χρονοεξαρτώμενη δράση.

Εξετάστηκε η μετα-αντιβιοτική δράση και η μετα-αντιβιοτική υπο-ανασταλτική δράση έναντι της φλορφενικόλης τριών στελεχών *P. multocida* και τριών στελεχών *A. pleuropneumoniae* με τιμή MIC της τάξεως των 0,5 µg/ml *in vitro*. Θεωρητικά, η ικανότητα ενός αντιβιοτικού να επάγει μετα-αντιβιοτική δράση είναι μια ελκυστική ιδιότητα καθότι οι συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού θα μπορούσαν να πέσουν κάτω από την τιμή MIC για το βακτήριο διατηρώντας ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητά του στην ικανότητα καταστολής της ανάπτυξης βακτηρίων. Ωστόσο, ο ρόλος της μετα-αντιβιοτικής δράσης σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα είναι αμφισβητήσιμος και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη διάρκεια της επίδρασης.

Τα μοντέλα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής βασισμένα στα ανεπεξέργαστα δεδομένα τα οποία υπέβαλε ο αιτών, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως μια ακόμη εξήγηση για τα διαφορετικά ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας που καταγράφηκαν στην κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες. Το Nuflor Swine Once δεν αποτελεί αυτό καθαυτό κλασικό σκεύασμα μακράς δράσης και η εφάπαξ δόση των 30 mg/ml δεν κρίνεται επαρκής για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού όπου ορισμένοι παθογόνοι οργανισμοί παρουσιάζουν τιμή MIC της τάξεως του 1 µg/ml.

2.4. Συνάφεια της δόσης προς την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιμικροβιακά

Η επιτροπή εξέτασε το ενδεχόμενο η προτεινόμενη δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους, η οποία χορηγείται με μία ενδομυϊκή ένεση, να οδηγήσει σε μακρά υποθεραπευτική περίοδο (π.χ. σε επίπεδα χαμηλότερα της MIC) και, άρα, σε ανάπτυξη ανθεκτικότητας στη φλορφενικόλη.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής υποδεικνύουν ότι η αποβολή της δραστικής ουσίας είναι ανεξάρτητη από το σκεύασμα και τη δοσολογία μόνο εφόσον ολοκληρωθεί το στάδιο της απορρόφησης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής από τα τελικά στάδια βάσει των οποίων θα ήταν εφικτή η εμπεριστατωμένη σύγκριση μεταξύ του Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και των συμβατικών σκευασμάτων σε ό,τι αφορά τη διάρκεια των υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων. Συνεπώς, όταν το προϊόν χορηγείται ενδομυϊκά στη συνιστώμενη δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους, η σύγκρισή του με εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα δεν καθιστά εφικτή την εκτίμηση του αντικτύπου στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας στη φλορφενικόλη. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το εάν ο κίνδυνος για το ποσοστό ανάπτυξης ανθεκτικότητας θα ήταν δοσοεξαρτώμενος. Ωστόσο, το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγούμενο στην προτεινόμενη δοσολογία δεν συμμορφώνεται προς τις αρχές υπεύθυνης χρήσης αντιμικροβιακών σκευασμάτων, όπως αυτές διατυπώνονται στη στρατηγική της CVMP σχετικά με τα αντιμικροβιακά σκευάσματα για την περίοδο 2011-2015, καθότι εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Το Nuflor Swine Once ενδείκνυται για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που συνδέεται με στέλεχη *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* και *Pasteurella multocida* ευαίσθητα σε μία ενδομυϊκή δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα δεν επιβεβαιώθηκε με σαφήνεια στην υποβληθείσα βασική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες.

Κατά τη θεραπεία της οξείας λοίμωξης της αναπνευστικής οδού στους χοίρους με μία ενδομυϊκή δόση του Nuflor Swine Once των 30 mg/kg σωματικού βάρους καταγράφηκαν υψηλά ποσοστά αποτυχίας την Ημέρα 11 μετά τη θεραπεία. Η επιθεώρηση αφορούσε επτά σημεία διεξαγωγής της μελέτης σε τρεις χώρες. Το μέσο ποσοστό αποτυχίας την Ημέρα 11 ήταν 20,7% και 27,3% για το Nuflor Swine Once και το προϊόν αναφοράς (Enrofloxacin 5% ενέσιμο διάλυμα) αντιστοίχως, αλλά μεταξύ των σημείων διεξαγωγής παρατηρήθηκε την Ημέρα 11 μεγάλη διακύμανση στα ποσοστά αποτυχίας, ήτοι μεταξύ 0 και 56%. Οι τόσο υψηλές διακυμάνσεις στα ποσοστά αποτυχίας αποτυπώνουν κίνδυνο ανεπαρκούς κλινικής αποτελεσματικότητας και, άρα, εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την καλή διαβίωση των ζώων.

Οι λόγοι για τις εν λόγω παρατηρήσεις δεν είναι γνωστοί και δεν μπορούν να προσδιοριστούν ούτε από τη συγκεκριμένη μελέτη ούτε βάσει άλλων δεδομένων που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Το υψηλό ποσοστό αποτυχίας του Nuflor Swine Once θα μπορούσε να αιτιολογηθεί από τη σύντομη διάρκεια συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στα σημεία λοίμωξης. Τα σημεία λοίμωξης για τους υπό εξέταση παθογόνους οργανισμούς περιλαμβάνουν επιθηλιακό υγρό βρόγχων, βρογχικό επιθήλιο και κυψελιδικά μακροφάγα κύτταρα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την κατανομή της φλορφενικόλης στα εν λόγω σημεία στους χοίρους, όμως τα περιορισμένα πειράματα σε άλλα είδη υποδεικνύουν ότι η συγκέντρωση ενδέχεται να είναι σχεδόν παρόμοια με αυτήν που καταγράφεται στο πλάσμα.

Ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν ότι η τιμή MIC για τα στελέχη *A. pleuropneumoniae* και *P. multocida* κυμαίνονται μεταξύ 0,25 και 1 µg/ml με MIC₉₀ της τάξεως των 0,5 µg/ml. Στις μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες η τιμή MIC για ορισμένα απομονωμένα στελέχη ήταν 1 µg/ml. Το επίσημο κλινικό όριο για την ευαισθησία στη φλορφενικόλη είναι ≤ 2 µg/ml. Καθότι η δραστηριότητα της φλορφενικόλης είναι χρονοεξαρτώμενη, η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας πρέπει να υπερβαίνει την τιμή MIC για ορισμένη χρονική περίοδο. Όταν το Nuflor Swine Once χορηγείται με μία ενδομυϊκή δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους η τιμή συγκέντρωσης της φλορφενικόλης στο πλάσμα υπερβαίνει τα 0,5 µg/ml για περίπου 72 ώρες. Η συγκέντρωση του 1 µg/ml μπορεί να καλυφθεί για περίπου 36 ώρες, ενώ τα 2 µg/ml καλύπτονται μόνο για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.

Συνεπώς, η CVMP κρίνει ότι το Nuflor Swine Once δεν συμμορφώνεται προς τις αρχές υπεύθυνης χρήσης αντιμικροβιακών σκευασμάτων και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι αρνητική.

Πόρισμα

Έχοντας εξετάσει όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν τόσο γραπτώς όσο και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά και μεταβλητά ποσοστά κλινικής αποτυχίας που παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες την Ημέρα 11 μετά τη θεραπεία κρίνονται μη αποδεκτά. Επιπροσθέτως, μία ενδομυϊκή δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους του εν λόγω χρονοεξαρτώμενου αντιμικροβιακού σκευάσματος ενδέχεται να μην επαρκεί για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, ιδίως όταν για τους παθογόνους οργανισμούς προβλέπονται τιμές MIC ≥ 1 µg/ml.

Συνεπώς, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου είναι αρνητική και εισηγήθηκε την άρνηση της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας (βλ. Παράρτημα I).

Λόγοι για την άρνηση χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας

Έχοντας εξετάσει όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν τόσο γραπτώς όσο και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων η CVMP κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- τα υψηλά και μεταβλητά ποσοστά κλινικής αποτυχίας που παρατηρήθηκαν την Ημέρα 11 μετά τη θεραπεία στην κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες κρίνονται μη αποδεκτά
- μία ενδομυϊκή δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους του εν λόγω χρονοεξαρτώμενου αντιμικροβιακού σκευάσματος ενδέχεται να μην επαρκεί για τη θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, ιδίως όταν για τους παθογόνους οργανισμούς προβλέπονται τιμές MIC ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$

και η αίτηση δεν ικανοποιεί τα κριτήρια που εφαρμόζονται για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε ό, τι αφορά την αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, η CVMP εισηγείται την άρνηση της χορήγησης αδειών κυκλοφορίας για το Nuflor Swine Once 450 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας.

Παράρτημα Ι Ι Ι

Όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν την ακόλουθη προϋπόθεση:

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να επανεξετάσει την επιλογή της θεραπευτικής δόσης και να παράσχει περισσότερα κλινικά δεδομένα ώστε να επιβεβαιωθεί υπό πραγματικές συνθήκες η αποτελεσματικότητα της προβλεπόμενης δοσολογίας στη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που συνδέεται με τους παθογόνους οργανισμούς-στόχους, ήτοι τους *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* και *H. parasuis*.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει μια κλινική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες η οποία να συμμορφώνεται προς τη βέλτιστη κλινική πρακτική και να περιλαμβάνει επαρκή αριθμό ζώων-στόχων ώστε να διασφαλιστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τόσο την κλινική συνάφεια όσο και τη στατιστική σημασία. Κατά τον σχεδιασμό της μελέτης υπό πραγματικές συνθήκες πρέπει να τηρηθεί ο σχεδιασμός της αντίστοιχης μελέτης V-0049-0059 σε ό,τι αφορά τα κριτήρια συμμετοχής/αποκλεισμού και τα κλινικά τελικά σημεία. Είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί πριν από τη θεραπεία η αιτιολογία της νόσου μέσω της δειγματοληψίας επαρκούς αριθμού υπό μελέτη ζώων σε κάθε τοποθεσία διεξαγωγής της μελέτης, κατά προτίμηση μέσω διατραχειακής πλύσης, και να υποβληθούν δεδομένα ευαισθησίας τόσο για το Nuflor Swine Once όσο και για το προϊόν-μάρτυρα. Στο πλαίσιο της μελέτης μη-κατωτερότητας, ως σημείο σύγκρισης πρέπει να χρησιμοποιηθεί θετικός μάρτυρας. Ο μάρτυρας αυτός πρέπει κατά προτίμηση να ανήκει σε διαφορετική κατηγορία αντιμικροβιακών σκευασμάτων για τα οποία έχει καταδειχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα, π. χ. τουλαθρομυκίνη.