

I PRIEDAS

Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumo, gyvūnų rūšių, vartojimo būdų ir pareiškėjų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES / EEE	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Austrija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Bulgarija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Kipras	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Čekijos Respublika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Danija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	PigFlor Once	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

¹ Rinkodaros teisė suteikta

Valstybė narė ES / EEE	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
	5831 AN Boxmeer Nyderlandai						
Estija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Prancūzija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Vokietija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Graikija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Vengrija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Airija	Intervet International B.V.	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Valstybė narė ES / EEE	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
	Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	injection					
Italija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Lietuva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Liuksemburgas	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Nyderlandai	Intervet International	Nuflor Swine Once 450	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į

Valstybė narė ES / EEE	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
	B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	mg/ml solution for injection					raumenis
Lenkija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Portugalija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Rumunija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Slovakija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Slovėnija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Valstybė narė ES / EEE	Pareiškėjas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas
Ispanija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekcinis tirpalas	450 mg/ml	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

I. II priedas

II. Mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti rinkodaros teisių

Nuflor Swine Once 450 mg / ml švirkščiamojo tirpalo mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo sudėtyje yra aktyviojo elemento florfenikolio. Florfenikolis struktūriškai susijęs su tiamfenikoliu, o jų farmakologinės charakteristikos panašios. Šios veikliosios medžiagos yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti keliose Europos Sąjungos šalyse pagal kvėpavimo ligomis sergančių galvijų ir kiaulių gydymo indikaciją. Šis preparatas skirtas gydyti florfenikoliui jautrių padermių *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Pasteurella multocida* bakterijų sukeltomis kvėpavimo sistemos infekcijomis sergančias kiaules. Pasiūlyta dozė yra 30 mg florfenikolio/kg kūno svorio, kuri sušvirkščiama gyvūnui atliekant vieną injekciją į raumenį.

Pareiškėjas pateikė paraišką dėl Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo rinkodaros teisės suteikimo pagal decentralizuotą procedūrą. Tai yra pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 3 dalį pateikta paraiška dėl hibrido, kurioje Nuflor Swine 300 mg/ml švirkščiamasis tirpalas (FR/V/0118/001) nurodytas kaip referencinis vaistas. Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamasis tirpalas skiriasi nuo referencinio veterinarinio vaisto didesne veikliosios medžiagos koncentracija, tuo, kad naudojant šį vaistą pakanka vienos injekcijos, pakeista terapine indikacija, taip pat kitokių sudėtyje esančiu dar vienu tirpikliu. Paraiška pateikta referencinei valstybei narei Vokietijai ir susijusioms valstybėms narėms Austrijai, Belgijai, Bulgarijai, Kiprui, Čekijai, Danijai, Estijai, Prancūzijai, Graikijai, Vengrijai, Airijai, Italijai, Latvijai, Lietuvai, Liuksemburgiui, Maltai, Nyderlandams, Lenkijai, Portugalijai, Rumunijai, Slovakijai, Slovėnijai, Ispanijai ir Jungtinei Karalystei.

Decentralizuotos procedūros metu Danija nustatė galimą rimtą riziką dėl didelio natūraliomis sąlygomis atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą nustatyto nesėkmingo gydymo atvejų rodiklio ir atsparumo florfenikoliui išsivystymo galimybių. Šie probleminiai klausimai nebuvo išspręsti, todėl vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi kreiptasi į Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(v)). Kadangi susijusioms valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo dėl šio preparato, 2011 m. gruodžio 19 d. šis klausimas perduotas svarstyti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Pagal Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalį buvo kreiptasi sunerimus, kad pareiškėjas tinkamai neįrodė Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo klinikinio veiksmingumo gydant kiaulių kvėpavimo ligą, į raumenį sušvirkščiant vieną 30 mg/kg kūno svorio dozę. Susirūpinta dėl didelio nesėkmingo gydymo atvejų rodiklio, nustatyto natūraliomis sąlygomis atliekant pagrindinį tyrimą, bei atliekant šį tyrimą naudoto teigiamo poveikio kontrolinio preparato pasirinkimo ir dozės. Taip pat suabejota dėl vaisto naudojimo principo (sušvirkščiama viena jo dozė), t. y., ar taip naudojant vaistą išlaikoma didesnė, nei mažiausia slopinamoji koncentracija (MSK) vaisto koncentracija ir nedidėja atsparumo antimikrobinėms medžiagoms išsivystymo galimybė.

2012 m. birželio 13 d. CVMP priėmė nuomonę dėl šio kreipimosi. Joje rekomenduota suteikti Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo rinkodaros teisę, nustačius sąlygą pateikti papildomų veiksmingumo duomenų. 2012 m. rugpjūčio 31 d., prasidėjus rašytiniam nuolatinio komiteto procedūros etapui, Nyderlandai pareiškė prieštaravimą dėl 2012 m. birželio 13 d. CVMP priimtos nuomonės. 2012 m. rugsėjo 27 d. įvyko plenarinis Veterinarinių vaistų nuolatinio komiteto posėdis. Nuolatinis komitetas atkreipė dėmesį, kad CVMP nuomonėje dėl Nuflor Swine Once 450 mg/kg švirkščiamojo tirpalo yra rimtų neaiškumų, susijusių su jo naudos ir rizikos įvertinimu, visų pirma dėl preparato veiksmingumo ir tinkamo dozavimo. Nuolatinis komitetas atkreipė dėmesį, kad CVMP rekomendavo suteikti preparato rinkodaros teisę, nustačius sąlygą, pagal kurią reikalaujama pateikti

papildomų klinikinių tyrimų duomenų apie veterinarinio vaisto veiksmingumą. Atsižvelgdamas į neaiškumus ir duomenų stoką, nuolatinis komitetas priėjo prie išvados, kad CVMP turėtų persvarstyti savo nuomonę ir dar kartą įvertinti Nuflor Swine Once 450 mg/kg švirkščiamojo tirpalo naudos ir rizikos santykį. 2012 m. spalio 3 d. Europos Komisija nusiuntė raštą CVMP, kuriame paprašė komiteto persvarstyti 2012 m. birželio 13 d. priimtą nuomonę.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nuo šios kreipimosi procedūros pradžios Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo rinkodaros teisės buvo suteiktos Austrijoje, Bulgarijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje ir Rumunijoje.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Siekdamas išspręsti rūpestį keliančius klausimus, dėl kurių buvo kreiptasi, pareiškėjas pateikė visus turimus Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo veiksmingumo duomenis. Dėl iš Vokietijos gautame pranešime iškeltų probleminių klausimų, atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, komitetas padarė toliau pateikiamas išvadas.

2.1. Teigiamo poveikio kontrolinio preparato pasirinkimo tinkamumas

Komitetas apsvarstė, ar tinkamai pasirinktas teigiamo poveikio kontrolinis preparatas ir dozavimo režimas, taip pat, ar galima lyginti antimikrobinę medžiagą, kurios veikimas priklauso nuo laiko, (florfenkolį) su antimikrobine medžiaga, kurios veikimas priklauso nuo koncentracijos (enrofloksacinu).

Remiantis Direktyvos 2001/82/EB I priede išdėstytomis teisės nuostatomis, teigiamo poveikio kontrolinis preparatas turėtų būti preparatas, kurio rinkodaros teisė suteikta vadovaujantis galiojančiais ES teisės aktais. Jokių tolesnių rekomendacijų dėl tinkamo kontrolinio preparato, t. y. nuo laiko ar koncentracijos priklausomo veikimo antimikrobinių medžiagų pasirinkimo atitinkamose gairėse EMEA/CVMP/627/01-FINAL nepateikiama. CVMP atkreipė dėmesį, kad referencinio preparato (enrofloksacino 5 proc. švirkščiamojo tirpalo) rinkodaros teisė suteikta vadovaujantis atitinkamais ES teisės aktais ir kad natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo metu taikytas dozavimo režimas neprieštarauja tose šalyse, kuriose tokie tyrimai buvo atliekami, patvirtintoje etiketėje pateikiamai informacijai.

Pareiškėjas pateikė natūraliomis sąlygomis atliktą daugiacentrį, atsitiktinės atrankos, kontroliuojamą tyrimą, kuris buvo vykdomas iš viso septyniuose tyrimo centruose Ispanijoje, Vokietijoje ir Prancūzijoje ir kuriuo siekta patvirtinti Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo veiksmingumą ir saugumą natūraliomis sąlygomis gydant su *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* ir *H. parasuis* susijusią kiaulių kvėpavimo ligą. Tyrimas atliktas gerai ir vadovaujantis dabartiniais moksliniais standartais. Enrofloksacino 5 proc. švirkščiamasis tirpalas buvo naudojamas kaip kontrolinis vaistas. Klinikinis veiksmingumas vertintas pagal vidutinius suminius nesėkmingo gydymo atvejų rodiklius 5-ą ir 11-ą dieną po gydymo. Vidutinis suminis nesėkmingo gydymo Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamuoju tirpalu atvejų rodiklis šio natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo 5-ą dieną buvo 8,9 proc., o 11-ą dieną – 20,7 proc. Vidutinis suminis nesėkmingo gydymo referenciniu preparatu atvejų rodiklis 5-ą dieną buvo 13,5 proc., o 11-ą dieną – 27,3 proc.. Šie rezultatai patvirtino, kad Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamasis tirpalas, kurio viena 30 mg/kg kūno svorio dozė švirkščiami į raumenį, ne prastesnis už teigiamo poveikio kontrolinį vaistą – enrofloksacino 5 proc. švirkščiamąjį tirpalą.

Nepaisant to, didžiausią nerimą komitetui kelia natūraliomis sąlygomis atlikto klinikinio tyrimo metu 11-ą dieną po gydymo nustatyti labai skirtingi nesėkmingo gydymo atvejų rodikliai (pirminis kritinis atskaitos taškas). Tyrimai buvo atliekami septyniuose tyrimo centruose trijose šalyse. 11-ą dieną vidutinis nesėkmingo gydymo atvejų rodiklis Nuflor Swine Once tyrimo atšakoje buvo 20,7 proc., o palyginamojo vaisto – 27,3 proc., tačiau tarp tyrimo centrų šie rodikliai labai skyrėsi. 11-ą dieną

nesėkmingo gydymo Nuflor Swine Once atvejų rodiklis svyravo nuo 0 iki 56 proc. ir buvo panašus į palyginamojo vaisto enrofloksacino rodiklį, kuris svyravo nuo 0 iki 42 proc. Atsižvelgiant į etiketėje pateiktą informaciją, 3 dienas gyvūnams į raumenis buvo švirkščijama po 2,5 mg enrofloksacino/kg kūno svorio. Gera žinoma, kad tokia enrofloksacino dozė (2,5 mg/kg) neatitinka dabartinių žinių apie optimalų fluorokvinolonų dozavimą: remiantis jomis, gyvūnus reikėtų gydyti didelėmis 5 mg/kg šio vaisto dozėmis, o gydymą tęsti – 3–5 dienas. Tokios didesnės dozės ir gydymo trukmė patvirtintos daugelyje ES valstybių narių, pvz., Danijoje, Nyderlanduose ir Jungtinėje Karalystėje.

2.2. Vaisto koncentracijos kraujo plazmoje sąsaja su jo koncentracija plaučiuose arba dideliu nesėkmingo gydymo atvejų rodikliu

Komitetas apsvarstė, ar Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščijamojo tirpalo koncentracija kraujo plazmoje, ją pakoregavus pagal vaisto jungimąsi prie kraujo plazmoje esančių baltymų, nėra atitinkamai susijusi su jo koncentracija plaučiuose (pvz., tikslinėje vietoje) ir ar tuo nebūtų galima paaiškinti didelio nesėkmingo gydymo atvejų rodiklio.

Patikimos informacijos apie florfenikolio pasiskirstymą infekcijos vietoje nėra. Remiantis turimais farmakokinetinių tyrimų su kiaulėmis duomenimis ir keliais su kitų rūšių gyvūnais atliktais bandymais, pagrįstai galima spėti, kad florfenikolio koncentracija infekcijos vietoje gali būti tokia pati, kaip kraujo plazmoje. Iš minėtų trijų tikslinių ligų sukėlėjų, *A. pleuropneumoniae* yra vienintelis organizmas, kurį pasisavina alveolių makrofagai ir kurie kaupiasi vezikulėse šių ląstelių viduje, o makrofagams žuvus – galimai sukelia pakartotinę infekciją. Taigi, kad antibiotikas būtų veiksmingas, jis turi prasiskverbti į *A. pleuropneumoniae* kaupimosi vietą (t. y. makrofagų vezikules) arba ląstelių išorėje reikia palaikyti pakankamą jo koncentraciją, kol žuvus makrofagams *A. pleuropneumoniae* išsilaisvins iš vezikulių.

Dėl kokių priežasčių natūraliomis sąlygomis atlikto klinikinio tyrimo metu nustatyti tokie skirtingi nesėkmingo gydymo atvejų rodikliai, nežinoma ir neįmanoma nustatyti nei pagal šio tyrimo, nei pagal kitus šios kreipimosi procedūros metu pateiktus duomenis. Vienas iš galimų tokių rezultatų paaiškinimų – alveolių makrofaguose išsilaikiusios *A. pleuropneumoniae*, tačiau ši prielaida nepatvirtinta klinikinių tyrimų duomenimis.

2.3. Poveikio trukmė

Komitetas apsvarstė, ar florfenikolis sukelia vadinamąjį poantibiotinį poveikį (PP, angl. *Post antibiotic effect*, PAE), kurį būtų galima įvertinti, ir ląstelių viduje veikia taip, kad tuo būtų galima pagrįsti šio ilgalaikio poveikio preparato naudojimą, nes florfenikolio koncentracija kraujo plazmoje gali ir neviršyti MSK visą gydymo laikotarpį.

Atsižvelgiant į MSK duomenis, gautus ištyrus naujausius izoliatus, paimtus iš kvėpavimo liga sergančių kiaulių per pastaruosius 5 metus, *P. multocida* ir *A. pleuropneumoniae* atveju florfenikolio MSK reikšmės buvo nuoseklios ir svyravo nuo 0,06 iki 1 µg/ml, o *H. parasuis* atveju – nuo 0,125 iki 0,5 µg/ml. Florfenikolis veikia bakteriostatiškai, o jo veikimas priklauso nuo laiko.

Poantibiotinis florfenikolio poveikis (PAE) ir mažesnės už slopinamąją koncentracijos florfenikolio poantibiotinis poveikis (angl. *post antibiotic sub inhibitory effect*, PASME) tirtas su trijų *P. multocida* ir trijų *A. pleuropneumoniae* padermių bakterijomis, kurių MSK *in vitro* – 0,5 µg/ml. Teoriškai, antibiotiko gebėjimas sukelti PP yra patraukli savybė, nes, nepaisant koncentracijos sumažėjimo iki mažesnės, nei bakterijos MSK, antibiotikas veiksmingai slopina jos augimą. Tačiau PP įtaka vaisto veiksmingumui kelia abejonių, o dėl poveikio trukmės negalima padaryti jokių tvirtų išvadų.

Pareiškėjo pateiktiems neapdorotiems duomenims pritaikius farmakokinetinį ir (arba) farmakodinaminį modelį (-ius), būtų galima rasti kitą paaiškinimą, kodėl natūraliomis sąlygomis atlikto klinikinio tyrimo metu nustatyti tokie skirtingi nesėkmingo gydymo atvejų rodikliai. Nuflor Swine Once nėra klasikinis

ilgalaikio veikimo preparatas, todėl laikomasi nuomonės, kad vienos 30 mg/ml jo dozės nepakanka gydant kvėpavimo takų infekcijas, nes kai kurių jas sukeliančių bakterijų MSK yra 1 µg/ml.

2.4. Vaisto dozės tiesioginis ryšys su atsparumo antimikrobinėms medžiagoms išsivystymu

Komitetas apsvairstė, ar į raumenis vieną kartą sušvirkštus pasiūlytą 30 mg/kg kūno svorio dozę, gyvūno organizme ilgai išliktų subterapinė (pvz., mažesnė už MSK) florfenikolio koncentracija ir, ar dėl to negali išsivystyti bakterijų atsparumas florfenikoliui.

Atsižvelgiant į farmakokinetinius duomenis, galima teigti, kad pasibaigus absorbcijos etapui, aktyviojo elemento eliminacija nuo vaisto formos ir dozės nepriklauso. Vis dėlto duomenų apie florfenikolio farmakokinetines savybes galutiniuose metabolizmo etapuose, pagal kuriuos būtų galima patikimai palyginti Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo ir įprastų preparatų subterapinės koncentracijos trukmę, nėra. Todėl įvertinti pasiūlytos vieną kartą į raumenis švirkščiamos 30 mg/kg florfenikolio dozės poveikį bakterijų atsparumo išsivystymui, lyginant su patvirtintais dozavimo režimais, iš esmės negalima. Remiantis turimais duomenimis nustatyti, ar atsparumo išsivystymo rizika ar greitis priklausytų nuo vaisto dozės, šiuo atveju neįmanoma. Nepaisant to, esant abejonėms dėl nepakankamo Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo veiksmingumo, pagal pasiūlytą dozavimo režimą naudojamas šis vaistas negali atitikti 2011–2015 m. CVMP strategijoje dėl antimikrobinų medžiagų įtvirtintų atsakingo antimikrobinų medžiagų naudojimo principų.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Nuflor Swine Once numatyta naudoti pagal su jautriomis bakterijomis *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Pasteurella multocida* susijusios kiaulių kvėpavimo ligos gydymo indikaciją, į raumenis sušvirkšdiant vieną 30 mg/kg kūno svorio dozę. Vis dėlto natūraliomis sąlygomis atliekant pagrindinį, daugiacentrį, atsitiktinės atrankos kontroliuojamą tyrimą neabejotinai patvirtinti šio vaisto veiksmingumo nepavyko. Taikant gydymą Nuflor Swine Once – ūmia kvėpavimo takų infekcija sergančioms kiaulėms į raumenis sušvirkštus po vieną 30 mg/kg kūno svorio dozę – 11-ą dieną buvo nustatyta daug nesėkmingo gydymo atvejų. Tyrimai buvo atliekami septyniuose tyrimo centruose trijose šalyse. 11-ą dieną vidutinis nesėkmingo gydymo atvejų rodiklis Nuflor Swine Once atšakoje buvo 20,7 proc., o referencinio preparato (enrofloksacino 5 proc. injekcinio tirpalo) – 27,3 proc., tačiau tarp tyrimo centrų šie rodikliai labai skyrėsi ir svyravo nuo 0 iki 56 proc. Tokie dideli nesėkmingo gydymo atvejų rodiklių skirtumai atskleidžia nepakankamo klinikinio veiksmingumo pavojų, todėl kelia rūpestį dėl gyvūnų gerovės.

Kokios priežastys lėmė šiuos rezultatus, nežinoma ir neįmanoma nustatyti nei pagal šio tyrimo, nei pagal kitus šios kreipimosi procedūros metu pateiktus duomenis. Vienas iš galimų didelio nesėkmingo gydymo Nuflor Swine Once atvejų rodiklio paaiškinimų yra nedidelė aktyvios koncentracijos infekcijos vietose trukmė. Minėtas infekcijas sukeliančios bakterijos kaupiasi bronchų sienelių epitelio skystyje, bronchų epitelyje ir alveolių makrofaguose. Informacijos apie florfenikolio pasiskirstymą šiose kiaulių kūno vietose nėra, tačiau iš kelių bandymų su kitų rūšių gyvūnais duomenų matyti, kad šio vaisto koncentracija tose vietose gali būti maždaug panaši į jo koncentraciją kraujo plazmoje.

Atlikus kelis tyrimus, nustatyta, kad *A. pleuropneumoniae* ir *P. multocida* MSK svyruoja nuo 0,25 iki 1 µg/ml, o 90 proc. (MSK₉₀) yra 0,5 µg/ml. Kai kurių natūraliomis sąlygomis išskirtų izolatų MSK buvo 1 µg/ml. Oficialus klinikinis jautrumo florfenikoliui lūžio taškas yra ≤2 µg/ml. Kadangi florfenikolio poveikis priklauso nuo laiko, aktyvią jo koncentraciją būtina išlaikyti virš MSK tam tikrą laiką. Sušvirkštus vieną 30 mg Nuflor Swine Once/kg kūno svorio dozę į raumenis, didesnė kaip 0,5 µg/ml

florfenikolio koncentracija kraujo plazmoje išlieka maždaug 72 valandas. Maždaug 36 valandas florfenikolio koncentracija gali siekti 1 µg/ml, o 2 µg/ml koncentracija išlieka tik labai trumpą laiką.

Todėl CVMP laikosi nuomonės, jog Nuflor Swine Once negali atitikti atsakingo antimikrobinių medžiagų naudojimo principų ir daro išvadą, kad jo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Išvada

Apsvarstęs visus raštu ir paaiškinimų žodžiu metu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad natūraliomis sąlygomis atlikto klinikinio tyrimo metu, 11-ą dieną po gydymo nustatyti dideli ir labai skirtingi klinikiniai nesėkmingo gydymo rodikliai yra nepriimtini. Be to, negalima atmesti galimybės, kad vienos 30 mg/kg kūno svorio šios nuo laiko priklausomo poveikio antimikrobinės medžiagos dozės gali nepakakti gydant kvėpavimo takų infekcijas, ypač kai jų sukėlėjų MSK yra ≥ 1 µg/ml.

Todėl CVMP priėjo prie išvados, kad bendras Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir rekomenduoja nesuteikti jo rinkodaros teisės, o taip pat sustabdyti šiuo metu galiojančias jo rinkodaros teises (žr. I priedą).

Pagrindas nesuteikti rinkodaros teisių

Apsvarstęs visus raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad:

- natūraliomis sąlygomis atlikto klinikinio tyrimo metu, 11-ą dieną po gydymo nustatyti dideli ir labai skirtingi klinikiniai nesėkmingo gydymo rodikliai yra nepriimtini;
- negalima atmesti galimybės, kad vienos 30 mg/kg kūno svorio šios nuo laiko priklausomo poveikio antimikrobinės medžiagos dozės gali nepakakti gydant kvėpavimo takų infekcijas, ypač kai jų sukėlėjų MSK yra ≥ 1 µg/ml;

o paraiška neatitinka su veiksmingumu susijusių rinkodaros teisės suteikimo kriterijų. Todėl CVMP rekomenduoja nesuteikti Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamojo tirpalo ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisių ir sustabdyti šiuo metu galiojančias šių vaistų rinkodaros teises.

III. III priedas

IV. Sustabdyto rinkodaros teisių galiojimo atnaujinimo sąlygos

Nacionalinės kompetentingos institucijos, kurių veiklą koordinuoja referencinė valstybė narė, užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojas įvykdytų šią sąlygą:

Rinkodaros teisės turėtojas turėtų dar kartą apsvarstyti pasirinktą gydomąją dozę ir pateikti papildomų klinikinių tyrimų duomenų numatytos dozės veiksmingumui, natūraliomis sąlygomis gydant su tiksliniais ligų sukėlėjais *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* ir *H. parasuis* susijusią kiaulių kvėpavimo ligą, patvirtinti.

Rinkodaros teisės turėtojas turėtų pateikti GKP reikalavimus atitinkantį, natūraliomis sąlygomis atliktą klinikinį tyrimą. Į šį tyrimą reikėtų įtraukti pakankamai daug paskirties gyvūnų, kad būtų galima užtikrinti tyrimo rezultatų svarumą ir klinikinės svarbos, ir statistinio reikšmingumo požiūriu. Įtraukimo ir neįtraukimo į šį natūraliomis sąlygomis atliekamą tyrimą kriterijai ir klinikiniai kritiniai atskaitos taškai turėtų būti nustatomi vadovaujantis natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo V-0049-0059 modeliu. Svarbu, kad prieš pradedant gydymą, kiekvienoje tyrimo vietoje iš pakankamo skaičiaus tiriamųjų gyvūnų būtų paimti – geriausia – bronchoalveolinio lavažo skysčio mėginiai ir, juos ištyrus, patvirtinta ligos etiologija bei būtų pateikti nustatytų bakterijų jautrumo ir Nuflor Swine Once 450 mg/ml švirkščiamajam tirpalui, ir kontroliniam preparatui duomenys. Taikant ne prastesnio poveikio patvirtinimo tyrimo modelį, reikėtų naudoti teigiamo poveikio kontrolinį preparatą. Geriausia, kad tas kontrolinis preparatas būtų prie kitos antimikrobinių medžiagų klasės priskiriamas vaistas, kurio pakankamas veiksmingumas jau įrodytas, pvz., tulatromicinas.