

I pielikums

**Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku
sugu, lietošanas veidu, pieteikuma iesniedzēju saraksts
dalībvalstīs**

Dalībvalsts ES/EEZ	Iesniedzējs	Nosaukums	INN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Austrija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Beļģija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Bulgārija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Kipra	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Čehijas Republika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Dānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	PigFlor Once	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Igaunija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri

¹ Piešķirta tirdzniecības atļauja

Dalībvalsts ES/EEZ	Iesniedzējs	Nosaukums	INN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Francija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Vācija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Grieķija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Ungārija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Īrija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Itālija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml Šķīdums injekcijai	florfenicol	Solution for injection	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri

Dalībvalsts ES/EEZ	Iesniedzējs	Nosaukums	INN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Lietuva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Luksemburga	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Nīderlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Polija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Portugāle	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Rumānija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri

Dalībvalsts ES/EEZ	Iesniedzējs	Nosaukums	INN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Slovākija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Slovēnija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Spānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri
Apvienotā Karaliste	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Šķīdums injekcijai	450 mg/ml	Cūkas	Intramuskulāri

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību izsniegšanas atteikuma pamatojums

Zinātniskā novērtējuma vispārīgs kopsavilkums par *Nuflor Swine Once 450 mg/ml* injekciju šķīdumu

1. Ievads

Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekciju šķīduma aktīvā sastāvdaļa ir florfenikols. Florfenikols ir strukturāli radniecīgs tiamfenikolam, un tiem ir līdzīgs farmakoloģiskais profils. Šī aktīvā viela ir iekļauta veterinārajās zālēs, kas pašlaik reģistrētas vairākās Eiropas Savienības valstīs liellopu un cūku elpceļu slimību ārstēšanai. Šīs zāles paredzētas lietošanai cūkām pret florfenikolu jutīgu *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Pasteurella multocida* celmu izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai. Ierosinātā deva ir 30 mg florfenikola uz kilogramu ķermeņa masas, ko ievada intramuskulāri vienreizējas injekcijas veidā.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza *Nuflor Swine Once 450 mg/ml* injekciju šķīduma pieteikumu decentralizētai procedūrai. Šis ir "hibrīdpieteikums" saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 3. punktu, kā atsaucē zāles izmantojot *Nuflor Swine 300 mg/ml* injekciju šķīdumu (FR/V/0118/001). *Nuflor Swine Once 450 mg/ml* injekciju šķīdums atšķiras no atsaucē veterinārajām zālēm ar augstāku aktīvās vielas koncentrāciju, vienreizēju lietošanu, terapeitisko indikāciju izmaiņām, kā arī atšķirīgu papildu šķīdinātāju. Pieteikumu iesniedza Vācijai kā atsaucē dalībvalstij un Austrijai, Beļģijai, Bulgārijai, Kiprai, Čehijas Republikai, Dānijai, Igaunijai, Francijai, Grieķijai, Ungārijai, Īrijai, Itālijai, Latvijai, Lietuvai, Luksemburgai, Maltai, Nīderlandei, Polijai, Portugālei, Rumānijai, Slovākijai, Slovēnijai, Spānijai un Apvienotai Karalistei kā iesaistītajām dalībvalstīm.

Decentralizētās procedūras ietvaros Dānija konstatēja iespējamus nopietnus riskus, kas saistīti ar klīniskajā lauka pamatpētījumā novēroto augsto neveiksmīga iznākuma rādītāju un iespējamu mikrobu rezistences attīstību pret florfenikolu. Šie jautājumi palika neatrisināti, tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu, vēršoties pie CMD(v), tika uzsākta pārskatīšanas procedūra. Iesaistītās dalībvalstis nespēja vienoties par šīm zālēm un tā rezultātā 2011. gada 19. decembrī šo lietu nosūtīja CVMP.

Šo pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu veica, jo bija bažas, ka pieteikuma iesniedzējs nav apmierinošā veidā pierādījis *Nuflor Swine Once 450 mg/ml* injekciju šķīduma klīnisko iedarbīgumu elpceļu slimības ārstēšanā cūkām, ievadot devu 30 mg/kg ķermeņa masas vienreizējas intramuskulāras injekcijas veidā. Bažas izraisīja augstais neveiksmīga iznākuma rādītājs lauka pamatpētījumā, kā arī šajā lauka pētījumā lietoto pozitīvās kontroles zāļu izvēle un deva. Šaubas izraisīja arī vienreizējas devas lietošanas princips saistībā ar ilgstoši konstatējamu par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIC) augstāku koncentrāciju un mikroorganismu rezistences attīstības palielinātu iespējamību.

2012. gada 13. jūnijā CVMP pieņēma atzinumu par šo pārskatīšanas procedūru. Atzinumā bija ieteikts izsniegt *Nuflor Swine Once 450 mg/ml* injekciju šķīduma reģistrācijas apliecību ar nosacījumu, ka tiek sniegti papildu dati par efektivitāti. 2012. gada 31. augustā Pastāvīgās komitejas procedūras rakstveida posma laikā Nīderlande iesniedza iebildumu pret CVMP 2012. gada 13. jūnijā pieņemto atzinumu. 2012. gada 27. septembrī notika Veterināro Zāļu pastāvīgās komitejas plenārsēde. Pastāvīgā komiteja ņēma vērā, ka CVMP atzinumā par *Nuflor Swine Once 450 mg/kg* injekciju šķīdumu ir nopietnas neskaidrības saistībā ar ieguvumu un riska novērtējumu, īpaši attiecībā uz zāļu iedarbīgumu un piemērotu dozēšanu. Pastāvīgā komiteja ņēma vērā, ka CVMP ieteica izsniegt zāļu reģistrācijas apliecību ar nosacījumu, pieprasot papildu klīniskos datus par veterināro zāļu iedarbīgumu. Ņemot vērā neskaidrības un datu trūkumu, Pastāvīgā komiteja secināja, ka CVMP vajadzētu pārskatīt atzinumu un vēlreiz izvērtēt *Nuflor Swine Once 450 mg/kg* injekciju šķīduma

ieguvumu un riska attiecību. Eiropas Komisija 2012. gada 3. oktobrī nosūtīja vēstuli CVMP, lūdzot pārskatīt tās 2012. gada 13. jūnijā pieņemto atzinumu.

Jāatzīmē, ka kopš šīs pārskatīšanas procedūras sākuma *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdums reģistrēts Austrijā, Bulgārijā, Francijā, Vācijā un Rumānijā.

2. Iesniegto datu novērtējums

Atbildot uz pārskatīšanas procedūras gaitā minētajām bažām, pieteikuma iesniedzējs iesniedza visus pieejamos datus par *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīduma iedarbīgumu. Ņemot vērā iesniegtos datus un atbildot uz jautājumiem, kuri bija uzdoti no Vācijas saņemtajā ziņojumā, Komiteja izdarīja turpmāk minētos secinājumus.

2.1. Pozitīvās kontroles zāļu izvēles būtiskums

Komiteja izvērtēja izvēlētajās pozitīvās kontroles zāles un to dozēšanas shēmu, kā arī to, vai no laika posma atkarīgās antibakteriālās zāles (florfenikolu) ir atbilstoši salīdzināt ar antibakteriālām zālēm, kuru iedarbība ir atkarīga no koncentrācijas (enrofloksacīnu).

Saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK I pielikumā minētajiem tiesību aktu noteikumiem, pozitīvās kontroles zālēm jābūt reģistrētām saskaņā ar spēkā esošiem Eiropas tiesību aktiem. Plašāki ieteikumi par atbilstošu kontroles zāļu izvēli, piemēram, no laika un no koncentrācijas atkarīgu antibakteriālo līdzekļu savstarpēju salīdzināšanu, nav iekļauti attiecīgajos EMEA/CVMP/627/01-FINAL norādījumos. CVMP ņēma vērā, ka atsauces zāles (enrofloksacīna 5 % injekciju šķīdums) ir reģistrētas saskaņā ar atbilstošiem Eiropas tiesību aktiem un lauka pētījumā izmantotā dozēšanas shēma bija saskaņā ar marķējuma prasībām valstīs, kurās notika lauka pētījumi.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza daudzcentru, nejaušinātu, kontrolētu lauka pētījumu, kas veikts kopumā septiņos pētījuma centros Spānijā, Vācijā un Francijā, lai apstiprinātu *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīduma iedarbīgumu un lauka drošumu, ārstējot ar *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* un *H. parausis* saistītu elpceļu slimību cūkām. Pētījums tika veikts labi, saskaņā ar pašreizējiem zinātniskajiem standartiem. Kā kontroles līdzekli izmantoja enrofloksacīna 5 % injekciju šķīdumu. Klīnisko iedarbīgumu izvērtēja, pamatojoties uz vidējo kumulatīvo neveiksmīga iznākuma rādītāju 5. un 11. dienā pēc ārstēšanas. Vidējais kumulatīvais neveiksmīga iznākuma rādītājs *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdumam šajā lauka pētījumā bija 8,9 % piektajā dienā un 20,7 % 11. dienā. Atsauces zālēm vidējais kumulatīvais neveiksmīga iznākuma rādītājs bija 13,5 % un 27,3 % attiecīgi piektajā un 11. dienā. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, pierādīja, ka *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdums, ko ievada vienreizējas intramuskulāras injekcijas veidā, devā 30 mg/kg ķermeņa masas, nav mazāk efektīvs par pozitīvās kontroles līdzekli enrofloksacīna 5 % injekciju šķīdumu.

Tomēr lielas bažas Komitejai rada arī neveiksmīga iznākuma rādītāju lielais mainīgums klīniskajā lauka pētījumā 11. dienā pēc ārstēšanas (primārais mērķa kritērijs). Izvērtēja septiņus centrus trīs valstīs. Vidējais neveiksmīga iznākuma rādītājs 11. dienā *Nuflor Swine Once* un salīdzināšanai izmantotajām zālēm bija attiecīgi 20,7 % un 27,3 %, bet centru starpā novēroja lielu mainību. Neveiksmīga iznākuma rādītājs *Nuflor Swine Once* 11. dienā bija robežās no 0 līdz 56 %, un tas bija līdzīgs kā salīdzināšanai izmantotajam enrofloksacīnam (no 0 līdz 42 %). Enrofloksacīna deva bija 2,5 mg/kg intramuskulāri trīs dienas atbilstoši zāļu aprakstam. Labi zināms, ka enrofloksacīna deva 2,5 mg/kg neatbilst pašreizējām zināšanām par optimālu fluorhinolona dozēšanu, kas nosaka, ka ārstēšanai 3–5 dienas jālieto lielas devas pa 5 mg/kg. Šīs lielākās devas un ārstēšanas ilgums ir apstiprināts vairākās Eiropas Savienības dalībvalstīs, piemēram, Dānijā, Nīderlandē un Apvienotajā Karalistē.

2.2. Korelācija starp koncentrāciju plazmā un koncentrāciju plaušās vai augsts neveiksmīga iznākuma rādītājs

Komiteja apsvēra, vai Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekciju šķīduma koncentrācija plazmā, korigēta pēc saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām, adekvāti korelē ar koncentrāciju plaušās (piemēram, mērķa audos) un vai ar to var izskaidrot augsto neveiksmīga iznākuma rādītāju.

Nav pieejama pārliecinoša informācija par florfenikola sadalījumu infekcijas vietā. Pamatojoties uz pieejamiem farmakokinētikas datiem cūkām un ierobežotiem eksperimentiem ar citām sugām, ir pamats uzskatīt, ka florfenikola koncentrācija var būt līdzvērtīga tā līmenim plazmā. *A. pleuropneumoniae*

ir vienīgais mikroorganisms no trim mērķa patogēniem, kas nokļūst alveolārajos makrofāgos un saglabājas intracelulāri vezikulās un, iespējams, izraisa atkārtotu infekciju, kad makrofāgi iet bojā. Tas nozīmētu, ka efektīvai antibiotikai ir vai nu jānokļūst *A. pleuropneumoniae* atrašanās vietā (t. i., makrofāgu vezikulās), vai jābūt pietiekamā koncentrācijā ekstracelulārā vidē, līdz *A. pleuropneumoniae* izdalās no vezikulām, makrofāgiem ejot bojā.

Klīniskā lauka pētījumā novērotās neveiksmīga iznākuma rādītāju lielās mainības iemesli nav zināmi un tos nav iespējams noteikt pēc šā pētījuma, kā arī citiem šīs pārskatīšanas procedūras laikā iesniegtajiem datiem. Viens no iespējamiem šo rezultātu skaidrojumiem varētu būt *A. pleuropneumoniae* saglabāšanās alveolārajos makrofāgos, bet tas nav apstiprināts ar klīniskiem datiem.

2.3. Iedarbības ilgums

Komiteja apsvēra, vai pastāv ievērojama antibiotiska iedarbība pēc šo zāļu lietošanas ("post-antibiotic effect"), kā arī intracelulāra iedarbība, kas varētu pamatot šo ilgstošas darbības preparātu, jo ārstēšanas periodā koncentrācija plazmā varētu arī nesaglabāties līmenī, kas augstāks par MIC.

Nemot vērā MIC datus, kas iegūti ar jaunākajiem baktēriju izolātiem no cūkām, kas slimojušas ar elpceļu slimību pēdējos piecos gados, florfenikols uzrādīja konsekventus MIC rādītājus, kuri *P. multocida* un *A. pleuropneumoniae* gadījumā bija 0,06–1 µg/ml un 0,125–0,5 µg/ml *H. parasuis* gadījumā. Florfenikols ir bakteriostatisks un tā iedarbība ir atkarīga no laika.

Inhibējošu un subinhibējošu antibiotisku florfenikola iedarbību pēc šo zāļu lietošanas *in vitro* novēroja trim *P. multocida* un trim *A. pleuropneumoniae* celmiem ar MIC vērtību 0,5 µg/ml. Teorētiski antibiotiku spēja inducēt antibiotisku iedarbību pēc šo zāļu lietošanas ir vērtīga īpašība, jo antibiotiku koncentrācija baktērijām varētu kļūt zemāka par MIC līmeni baktērijām un tomēr saglabātos to spēja nomākt baktēriju attīstību. Tomēr antibiotiskā iedarbība pēc zāļu lietošanas nozīme iedarbīguma ziņā ir diskutējama un nevar izdarīt viennozīmīgus secinājumus par iedarbības ilgumu.

Farmakokinētikas/farmakodinamikas modeļi, izmantojot neapstrādātus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, varētu dot citu skaidrojumu dažādiem ārstēšanas neveiksmīga iznākuma rādītājiem klīniskajā lauka pētījumā. Nuflor Swine Once nav klasisks ilgstošas darbības preparāts, un uzskata, ka vienreizēja 30 mg/ml deva nav pietiekama elpceļu infekciju ārstēšanai, jo dažiem patogēniem MIC ir 1 µg/ml.

2.4. Devas nozīme mikroorganismu rezistences attīstībā

Komiteja izvērtēja, vai piedāvātā vienreizējā deva 30 mg/kg ķermeņa masas intramuskulāri var izraisīt ilgu subterapeitisko periodu (piemēram, zem MIC) un tādējādi veicināt rezistences veidošanos pret florfenikolu.

Farmakokinētikas dati liecina, ka aktīvās sastāvdaļas eliminācija nav atkarīga no zāļu formas un devas, ja vien tiek pabeigta absorbcijas fāze. Taču nav pieejami farmakokinētikas dati par terminālām fāzēm, kas varētu ļaut precīzi salīdzināt *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdumu un tradicionālās zāļu formas attiecībā uz subterapeutiskās koncentrācijas ilgumu. Tādēļ ietekme uz rezistences veidošanos pret florfenikolu, intramuskulāri lietojot piedāvāto vienreizējo devu 30 mg/kg ķermeņa masas, salīdzinājumā ar apstiprinātajām dozēšanas shēmām diez vai ir nosakāma. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, šajā gadījumā nav iespējams secināt, vai rezistences veidošanās risks būtu atkarīgs no devas. Tomēr *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdums ierosinātajā devā neatbilst atbildīgas antibakteriālo līdzekļu lietošanas principiem, kas norādīti CVMP antibakteriālās terapijas stratēģijā 2011.–2015. gadam, jo ir bažas par neefektivitāti.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Nuflor Swine Once ir indicēts jutīgu *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Pasteurella multocida* ierosinātu cūku elpceļu slimību ārstēšanai, intramuskulāri ievadot vienreizēju devu 30 mg/kg ķermeņa masas. Taču daudzcentru nejaušinātajā kontrolētajā lauka pamatpētījumā iedarbīgumu nevarēja skaidri apstiprināt. Ārstējot cūkām akūtu elpceļu infekciju ar *Nuflor Swine Once* vienreizēju intramuskulāri ievadītu devu 30 mg/kg ķermeņa masas, 11. dienā pēc ārstēšanas konstatēja augstus neveiksmīga iznākuma rādītājus. Izvērtējumu veica septiņos centros trijās valstīs. Vidējais neveiksmīga iznākuma rādītājs 11. dienā *Nuflor Swine Once* un atsauces zālēm (5 % enrofloksacīna injekciju šķīdumam) bija attiecīgi 20,7 % un 27,3 %, bet centru starpā 11. dienā novēroja lielu neveiksmīga iznākuma rādītāju mainību robežās no 0 līdz 56 %. Tik ievērojama šā rādītāju mainība liecina par nepietiekama klīniskā iedarbīguma risku un tādējādi rada bažas par dzīvnieku labturību.

Šo rezultātu iemesli nav zināmi un tos nevar noteikt pēc šī pētījuma datiem, vai pamatojoties uz citiem pārskatīšanas procedūras laikā iesniegtiem datiem. Viens no *Nuflor Swine Once* augstā neveiksmīga iznākuma rādītāja skaidrojumiem varētu būt īslaicīgā aktīvas koncentrācijas saglabāšanās infekcijas vietās. Konkrēto patogēnu infekcijas vietas ir bronhu epitēlija šķidrums, bronhu epitēlijs un alveolārie makrofāgi. Informācija par florfenikola sadalījumu šajās vietās cūkām nav pieejama, bet nedaudzie eksperimenti ar citām sugām liecina, ka koncentrācija varētu būt aptuveni līdzīga koncentrācijai plazmā.

Vairāki pētījumi liecina, ka MIC vērtība *A. pleuropneumoniae* un *P. multocida* ir robežās no 0,25 līdz 1 µg/ml, turklāt MIC₉₀ ir 0,5 µg/ml. Lauka pētījumos dažiem izolātiem MIC ir 1 µg/ml. Apstiprinātā jutības pret florfenikolu klīniskā robežkoncentrācija ir ≤2 µg/ml. Tā kā florfenikola aktivitāte ir atkarīga no laika, aktīvai koncentrācijai noteiktu laikā jāpārsniedz MIC. Ievadot intramuskulāri vienreizēju *Nuflor Swine Once* devu 30 mg/kg ķermeņa masas, florfenikola koncentrācija plazmā pārsniedz 0,5 µg/ml aptuveni 72 stundas. Aptuveni 36 stundas koncentrācija var būt 1 µg/ml, bet koncentrācija 2 µg/ml ir tikai ļoti neilgu laiku.

Tādēļ CVMP uzskata, ka *Nuflor Swine Once* neatbilst atbildīgas antibakteriālo līdzekļu lietošanas principiem un secina, ka ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

Secinājums

Nemot vērā visus rakstveidā iesniegtos un mutisko skaidrojumu sniegšanas laikā paustos datus, CVMP secināja, ka klīniskā lauka pētījumā 11. dienā pēc ārstēšanas novērotie augstie un mainīgie klīnisko neveiksmīga iznākuma rādītāji nav pieņemami. Nevar izslēgt, ka vienreizēja intramuskulāra 30 mg/kg ķermeņa masas deva šīm no laika posma atkarīgajām antibakteriālajām zālēm var nebūt pietiekama, lai ārstētu elpceļu infekcijas, īpaši, kad patogēni ir saistīti ar MIC vērtībām ≥1 µg/ml.

Tādēļ CVMP secināja, ka kopējā ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, un iesaka atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdumam un apturēt esošās reģistrācijas apliecības (skatīt I pielikumu).

Reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikuma pamatojums

Nemot vērā visus rakstveidā iesniegtos un mutiski izskaidrotos datus, CVMP secināja, ka:

- klīniskajā lauka pētījumā 11. dienā pēc ārstēšanas noteiktie augstie un mainīgie klīniskā neveiksmīgā iznākuma rādītāji nav pieņemami;
- nevar izslēgt, ka vienreizēja intramuskulāra 30 mg/kg ķermeņa masas deva šīm no laika posma atkarīgajām antibakteriālajām zālēm var nebūt pietiekama, lai ārstētu elpceļu infekcijas, īpaši gadījumos, kad patogēni ir saistīti ar MIC vērtībām $\geq 1 \mu\text{g/ml}$;

un pieteikums neatbilst reģistrācijas kritērijiem no iedarbīguma viedokļa. Tādēļ CVMP iesaka atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu *Nuflor Swine Once* 450 mg/ml injekciju šķīdumam un sinonīmisku nosaukumu zālēm un apturēt esošās reģistrācijas apliecības.

III pielikums

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums

Valstu kompetentajām iestādēm atsauces dalībvalsts vadībā jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks izpilda šādu nosacījumu:

reģistrācijas apliecības īpašniekam ir atkārtoti jāapsver ārstēšanas devas izvēle un jānodrošina plašāki klīniskie dati, kas lauka apstākļos apstiprina paredzētās devas iedarbīgumu, ārstējot cūkām elpceļu slimības, kas saistītas ar mērķa patogēniem *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* un *Haemophilus parasuis*.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz LKP atbilstošs klīnisks lauka pētījums. Tajā jāiekļauj pietiekami liels mērķa dzīvnieku skaits, lai nodrošinātu rezultātu pamatotību gan klīniskā būtiskuma, gan statistiskās nozīmības ziņā. Lauka pētījuma plānojumam iekļaušanas/izslēgšanas kritēriju un klīnisko parametru ziņā jāatbilst lauka pētījuma V-0049-0059 plānojumam. Svarīgi apstiprināt slimības etioloģiju, ņemot paraugus no pietiekama skaita pētījuma dzīvnieku katrā pētījuma centrā pirms ārstēšanas, dodot priekšroku transtraheālai skalošanai, kā arī iesniegt datus par jutību pret *Nuflor Swine Once* un kontroles zālēm. Līdzvērtīgas efektivitātes pētījumā salīdzinājumam ir jāizmanto pozitīvas kontroles zāles. Vēlams, lai šīs kontroles zāles būtu no citas antibakteriālo zāļu grupas, un to pietiekamais iedarbīgums jau būtu pierādīts, piemēram, tulatromicīns.