

Anness I

Lista ta' ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott veterinarju mediċinali, speċi tal-annimal, mod ta'amministrazzjoni, applikant fl-Istati Membri.

Stat Membru EU / EEA	Applikant	Isem	Isem inventat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod ta' amministrazzjoni
Awstrija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu
Belġjum	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu
Bulgarija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu
Ċipru	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu
Repubblika Ċeka	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu
Denmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	PigFlor Once	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu
Estonja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ĥnieżer	Użu fil-muskolu

¹ Marketing awtorizzazzjoni mogħtija

Stat Membru EU / EEA	Applikant	Isem	Isem inventat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod ta' amministrazzjoni
Franza ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Germanja ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Greċja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Ungerija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Italja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Latvja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu

Stat Membru EU / EEA	Applikant	Isem	Isem inventat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod ta' amministrazzjoni
Litwanja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Lussemburgu	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Olanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Polonja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu
Rumanija ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	Ħnieżer	Użu fil-muskolu

Stat Membru EU / EEA	Applikant	Isem	Isem inventat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod ta' amministrazzjoni
Slovakkja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ġnieżer	Użu fil-muskolu
Slovenja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ġnieżer	Użu fil-muskolu
Spanja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ġnieżer	Użu fil-muskolu
Renju Unit	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzzjoni għall-injezzjoni	450 mg/ml	ġnieżer	Użu fil-muskolu

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rifjut tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Nuflor Swine Once 450 mg / ml soluzzjoni għal injezzjoni

1. Introduzzjoni

Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni fih florfenicol bħala sustanza attiva. Florfenicol huwa strutturalment relatat ma' thiamphenicol u għandu profil farmakoloġiku simili. Is-sustanza attiva hija inkluża fi prodotti mediċinali veterinarji attwalment liċenzjati f'bosta pajjiżi fl-Unjoni Ewropea għall-użu fl-ifrat u fil-majjali fil-kura ta' mard respiratorju. Dan il-prodott huwa maħsub għall-użu fuq il-majjali għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn razez ta' *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* u *Pasteurella multocida* suxxettibbli għal florfenicol. Id-doża proposta hija ta' 30 mg florfenicol/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata ġol-muskoli bħala injezzjoni unika.

L-applikant issottometta applikazzjoni għal proċedura deċentralizzata għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni. Din hija 'applikazzjoni ibrida' skont l-Artikolu 13(3) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, li tirreferi għall-prodott ta' referenza, Nuflor Swine 300 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni jvarja mill-prodott mediċinali veterinarju ta' referenza minħabba konċentrazzjoni oġġla ta' sustanza attiva, għoti uniku, bidla fl-indikazzjoni terapewtika imma wkoll minħabba ko-solvent differenti. L-applikazzjoni ġiet sottomessa lill-Ġermanja bħala l-Istat Membru ta' Referenza u lill-Awstrija, il-Belġju, il-Bulgarija, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, l-Estonja, Franza, il-Greċja, l-Ungerija, l-Irlanda, l-Italja, il-Latvja, il-Litwanja, il-Lussemburgu, Malta, l-Olanda, il-Polonja, il-Portugall, ir-Rumanija, is-Slovakkja, is-Slovenja, Spanja u l-Ir-Renju Unit bħala l-Istati Membri kkonċernati.

Matul il-proċedura deċentralizzata mid-Danimarka ġew identifikati riskji serji potenzjali dwar ir-rata għolja ta' falliment osservata fil-prova klinika pivotali fuq il-post u l-potenzjali għall-iżvilupp ta' reżistenza antimikrobika għal florfenicol. Dawn il-kwistjonijiet baqgħu mhux solvuti u għalhekk inbeda riferiment skont l-Artikolu 33(1) tad-Direttiva 2001/82/KE lis-CMD(v). L-Istati Membri kkonċernati ma waslux għal ftehim dwar il-prodott u konsegwentement il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CVMP fid-19 ta' Diċembru 2011.

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE sar minħabba tħassib li l-applikant ma kienx wera b'mod sodisfaċenti l-effikaċja klinika ta' Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni f'doża unika ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli fil-kura ta' mard respiratorju tal-majjali. Kien hemm tħassib dwar ir-rata għolja ta' falliment osservata fl-istudju pivotali fuq il-post u l-għażla u d-doża tal-prodott ta' kontroll pożittiv li ntużaw f'dak l-istudju fuq il-post. Barra minn hekk, kien tqajjem dubju dwar il-prinċipju tal-għoti ta' doża unika f'termini tal-konċentrazzjoni sostnuta 'l fuq mill-Konċentrazzjoni Inibitorja Minima (MIC) u žieda fil-potenzjal għall-iżvilupp ta' reżistenza antimikrobika.

Fit-13 ta' Ġunju 2012, is-CVMP adotta opinjoni dwar dan ir-riferiment. L-opinjoni rrakkomandat l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni, soġġett għall-kundizzjoni li tiġi pprovduta dejta ulterjuri dwar l-effikaċja. Fil-31 ta' Awwissu 2012, matul il-fażi bil-miktub tal-proċedura tal-Kumitat Permanenti, l-Olanda ppreżentat oġġezzjoni għall-opinjoni adottata mis-CVMP fit-13 ta' Ġunju 2012. Fis-27 ta' Settembru 2012, saret laqgħa plenarja tal-Kumitat Permanenti għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji. Il-Kumitat Permanenti nnota li hemm incerteżzi serji fl-opinjoni tas-CVMP dwar Nuflor Swine Once 450 mg/kg soluzzjoni għal injezzjoni fir-rigward tal-evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju, b'mod partikulari dwar l-effikaċja tal-prodott u d-doża adegwat. Il-Kumitat Permanenti nnota li s-CVMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodott soġġett għal kundizzjoni li tintalab dejta klinika ulterjuri dwar l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju. Fid-dawl tal-incerteżzi u n-nuqqas ta' tagħrif, il-Kumitat Permanenti kkonkluda li

s-CVMP għandu jerga' jikkunsidra l-opinjoni u jerga' jevalwa l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Nuflor Swine Once 450 mg/kg soluzzjoni għal injezzjoni. Fit-3 ta' Ottubru 2012, il-Kummissjoni Ewropea baġtet ittra lis-CVMP fejn talbet rikonsiderazzjoni tal-opinjoni adottata fit-13 ta' Ġunju 2012.

Għandu jiġi nnotat li sa mill-bidu ta' din il-proċedura ta' riferiment, awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni ngħataw fl-Awstrija, fil-Bulgarija, fi Franza, fil-Ġermanja u fir-Rumanija.

2. Evalwazzjoni tad-dejta sottomessa

Sabiex jindirizza t-tħassib imqajjem mir-riferiment, l-applikant ippreżenta d-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni. Meta kkunsidra d-dejta sottomessa, il-Kumitat ikkonkluda kif ġej dwar kwistjonijiet imqajma fin-notifika riċevuta mill-Ġermanja.

2.1. Rilevanza tal-għażla tal-prodott ta' kontroll pożittiv

L-għażla tal-prodott ta' kontroll pożittiv magħżul u l-iskeda ta' dożaġġ tiegħu ġew ikkunsidrati mill-Kumitat, kif ukoll jekk hux xieraq li antimikrobiku li jiddependi fuq iż-żmien (florfenicol) jitqabbel ma' antimikrobiku li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni (enrofloxacin).

Skont id-dispożizzjonijiet legali stabbiliti fl-Anness I tad-Direttiva 2001/82/KE, prodott ta' kontroll pożittiv għandu jkun prodott awtorizzat skont il-leġiżlazzjoni Ewropea attwali. Fil-linja gwida rilevanti EMEA/CVMP/627/01-FINALI ma giet inkluża l-ebda gwida ulterjuri dwar l-għażla ta' prodott xieraq ta' kontroll, eż. antimikrobiċi li jiddependu fuq iż-żmien kontra antimikrobiċi li jiddependu fuq il-konċentrazzjoni. Is-CVMP innota li l-prodott ta' referenza (Enrofloxacin 5% soluzzjoni għal injezzjoni) huwa prodott awtorizzat skont il-leġiżlazzjoni Ewropea rilevanti, u l-iskeda ta' dożaġġ li ntużat fl-istudju fuq il-post kienet skont id-dikjarazzjoni fuq it-tikketta fil-pajjiżi tal-istudju fuq il-post.

L-applikant issottometta studju multiċentriku randomizzat u kkontrollat fuq il-post li fih ħadu sehem total ta' seba' siti ta' studju fi Spanja, il-Ġermanja u Franza biex jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà fuq il-post ta' Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni fil-kura ta' mard respiratorju tal-majjali assoċjat ma' *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* u *H. parasuis*. L-istudju tmexxa sew u kien skont standards xjentifiċi attwali. Enrofloxacin 5% soluzzjoni għal injezzjoni ntuża bħala kontroll. L-effikaċja klinika kienet evalwata abbażi ta' rati kumulattivi medji ta' falliment f'Jum 5 u f'Jum 11 wara l-kura. Ir-rata kumulattiva medja ta' falliment għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni f'dan l-istudju fuq il-post kienet ta' 8.9% f'Jum 5 u ta' 20.7% f'Jum 11. Għall-prodott ta' referenza, ir-rati kumulattivi medji ta' falliment kienu ta' 13.5% u ta' 27.3% f'Jum 5 u f'Jum 11, rispettivament. Abbażi ta' dawn ir-riżultati ġie ppruvat li Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni f'doża unika ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli ma kienx inferjuri għall-kontroll pożittiv enrofloxacin 5% soluzzjoni għal injezzjoni.

Madankollu, it-tħassib ewlieni tal-Kumitat huwa l-varjabbiltà għolja tar-rati ta' falliment fl-istudju kliniku fuq il-post f'Jum 11 wara l-kura (endpoint primarju). Ġew investigati seba' siti fi tliet pajjiżi. Ir-rata medja ta' falliment f'Jum 11 hija ta' 20.7% u ta' 27.3% għal Nuflor Swine Once u l-komparatur, rispettivament, imma kienet osservata varjazzjoni kbira bejn is-siti. Ir-rata ta' falliment għal Nuflor Swine Once kienet tvarja minn 0 għal 56% f'Jum 11 u kienet simili għall-komparatur enrofloxacin b'0 għal 42%. Id-doża ta' enrofloxacin kienet ta' 2.5 mg/kg ġol-muskoli għal 3 ijiem skont it-tikketta. Huwa magħruf sew li jekk doża ta' enrofloxacin ta' 2.5 mg/kg ma ssegwix l-għarfien attwali tad-dożaġġ ottimali għal fluoroquinolone, li jeħtieġ doži għoljin ta' 5 mg/kg għal perjodu ta' kura ta' 3-5 ijiem. Dawn l-ogħla doži u t-tul tal-kura huma awtorizzati f'għadd ta' Stati Membri tal-UE, eż. id-Danimarka, l-Olanda u r-Renju Unit.

2.2. Korrelazzjoni bejn konċentrazzjonijiet fil-plasma u konċentrazzjonijiet pulmonari jew rata għolja ta' falliment

Il-Kumitat ikkunsidra jekk il-konċentrazzjonijiet ta' Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni fil-plasma, ladarba kkoreġuti għall-irbit tal-proteini tal-plasma, jikkorrelatawx b'mod adegwat mal-konċentrazzjonijiet pulmonari (eż. is-sit fil-mira) u jekk dan jispjegax ir-rata għolja ta' falliment.

Ma hemm l-ebda informazzjoni robusta dwar id-distribuzzjoni ta' florfenicol lis-sit ta' infezzjoni. Abbażi tad-dejta farmakokinetika disponibbli fil-majjali u esperimenti limitati fuq speċi oħra huwa raġonevoli li jiġi previst li l-konċentrazzjonijiet ta' florfenicol jistgħu jkunu uguali għal-livell fil-plasma.

A. pleuropneumoniae huwa l-unika organiżmu mit-tliet patoġeni fil-mira li jittiehed minn makrofaġi alveolari u li jinħażen fiċ-ċelloli fil-vexxikuli u possibbilment iwassal għal infezzjoni mill-ġdid meta l-makrofaġi jmutu. Dan ikun ifisser li antibijotiku effiċjenti jew ikun jeħtieġ jippenetra s-sit ta' fejn *A. pleuropneumoniae* ikun maħżun (jiġifieri l-vexxikuli tal-makrofaġi) jew jinżamm f'konċentrazzjoni suffiċjenti fl-ambjent ekstraċellulari sakemm l-*A. pleuropneumoniae* jiġi liberat mill-vexxikuli meta l-makrofaġi jmutu.

Ir-raġunijiet għall-varjazzjoni kbira osservata fir-rata ta' fallimenti fl-istudju kliniku fuq il-post mhum iex magħrufa u ma jistgħux jiġu determinati minn dan l-istudju, u lanqas abbażi ta' dejta oħra pprezentata matul din il-proċedura ta' riferiment. Il-persistenza ta' *A. pleuropneumoniae* f'makrofaġi alveolari tista' tkun spjegazzjoni waħda possibbli għal dawn ir-riżultati, imma ma ġietx verifikata minn dejta klinika.

2.3. Tul tal-effett

Il-Kumitat ikkunsidra jekk hemmx "effett sostanzjali wara l-għoti ta' antibijotiku", kif ukoll effetti intraċellulari, li jistgħu jiġġustifikaw din il-preparazzjoni li taġixxi fit-tul, peress li waqt il-perjodu ta' kura, il-konċentrazzjonijiet fil-plasma jistgħu ma jinżammux 'l fuq mill-MIC.

Meta wieħed iqis id-dejta tal-MIC minn l-aktar iżolati riċenti, li nkisbet minn majjali li jbatu minn mard respiratorju fl-aħħar 5 snin, florfenicol wera MICs konsistenti b'firxiet tal-MIC ta' 0.06-1 µg/ml kemm għal *P. multocida* kif ukoll għal *A. pleuropneumoniae*, u ta' 0.125-0.5 µg/ml għal *H. parasuis*. Florfenicol huwa batterjostatiku u jeżerċita attività dipendenti fuq iż-żmien.

Kien osservat effett wara l-għoti ta' antibijotiċi u effett sub inibitorju wara l-għoti ta' antibijotiċi kontra florfenicol għal tliet razez ta' *P. multocida* u tliet razez ta' *A. pleuropneumoniae* b'MIC ta' 0.5 µg/ml *in vitro*. Teoretikament, il-kapaċità ta' antibijotiku li jinduċi effett wara l-għoti ta' antibijotiku hija karatteristika attraenti peress li l-konċentrazzjonijiet tal-antibijotiċi jistgħu jaqgħu taħt il-MIC tal-batterju imma xorta jibqgħu iżommu l-effikaċja tagħhom fil-kapaċità tagħhom li jrażżnu tkabbir batterjali. Madankollu, l-irwol tal-effett wara l-għoti ta' antibijotiku f'termini ta' effikaċja huwa incert u ma tista' tinstiet l-ebda konklużjoni soda fir-rigward tat-tul tal-effett.

Mudelli farmakokinetiċi/farmakodinamiċi li użaw id-dejta pprovduta mill-applikant jistgħu jagħtu spjegazzjoni oħra għar-rati ta' falliment tal-kura differenti fl-istudju kliniku fuq il-post. Nuflor Swine Once per se mhuwiex taħlita klassika li taġixxi fit-tul u doża unika ta' 30 mg/ml mhijiex ikkunsidrata biżżejjed fil-kura ta' infezzjonijiet tal-apparat respiratorju fejn ċerti patoġeni għandhom MIC ta' 1 µg/ml.

2.4. Rilevanza tad-doża għall-iżvilupp ta' reżistenza antimikrobika

Il-Kumitat ikkunsidra jekk id-doża proposta ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli tistax twassal għal perjodu sub-terapewtiku twil (eż. taħt il-MIC) u għalhekk għall-iżvilupp ta' reżistenza għal florfenicol.

Dejta farmakokinetika tissuġġerixxi li l-eliminazzjoni tas-sustanza attiva hija indipendenti mill-formulazzjoni u d-dożaġġ sakemm il-fażi ta' assorbiment tkun kompluta. Madankollu, ma hemm l-ebda dejta farmakokinetika tal-fażijiet terminali li tista' tippermetti tqabbil robust bejn Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni u formulazzjonijiet konvenzjonali fir-rigward tat-tul ta' konċentrazzjonijiet sub-terapewtiċi. Għalhekk, l-impatt fuq l-iżvilupp ta' reżistenza għal florfenicol meta użat fid-doża proposta ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli meta mqabbel ma' skedi awtorizzati ta' dożaġġ ma tantx jista' jiġi stmat. F'dan il-każ abbażi tad-dejta disponibbli ma jistax jiġi konkluż jekk ir-riskju għar-rata tal-iżvilupp ta' reżistenza jkunx jiddependi fuq id-doża. Minkejja dan, fil-pożoloġija proposta Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni ma jistax jissodisfa l-prinċipji ta' użu responsabbli ta' antimikrobiċi kif iddikjarat fl-istrateġija tas-CVMP dwar antimikrobiċi 2011-2015 minħabba tħassib dwar nuqqas ta' effikaċja.

3. Evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju

Nuflor Swine Once huwa indikat għall-kura ta' mard respiratorju tal-majjali assoċjat ma' *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* u *Pasteurella multocida* suxxettibbli f'doża unika ġol-muskoli ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Madankollu, fl-istudju pivotali multiċentriku randomizzat u kkontrollat fuq il-post l-effikaċja ma setgħetx tiġi kkonfermata b'mod ċar. Il-kura ta' infezzjoni akuta tal-passaġġ respiratorju fil-majjali bi Nuflor Swine Once f'doża unika ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli wriet rati għolja ta' falliment f'Jum 11 wara l-kura. Seba' siti fi tliet pajjiżi ġew investigati. Ir-rata medja ta' falliment f'Jum 11 kienet ta' 20.7% u ta' 27.3% għal Nuflor Swine Once u l-prodott ta' referenza (Enrofloxacin 5% soluzzjoni għal injezzjoni), rispettivament, imma kienet osservata varjazzjoni kbira fir-rati ta' falliment f'Jum 11 minn 0 għal 56% bejn is-siti. Varjazzjonijiet għoljin bħal dawn fir-rati ta' falliment juru r-riskju ta' nuqqas ta' effikaċja klinika u b'hekk, jirrappreżentaw tħassib għall-benesseri tal-annimal.

Ir-raġunijiet għal dawn l-osservazzjonijiet mhumiex magħrufa u ma jistgħux jiġu determinati minn dan l-istudju, u lanqas abbażi ta' dejta oħra ppreżentata matul din il-proċedura ta' riferiment. Spjegazzjoni waħda għar-rata għolja ta' falliment ta' Nuflor Swine Once tista' tkun it-tul qasir ta' konċentrazzjoni attiva fis-siti tal-infezzjoni. Siti tal-infezzjoni għall-patoġeni nvoluti jinkludu l-inforra fluwida epiteljali tal-bronki, l-epitelju tal-bronki u l-makrofaġi alveolari. Ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar id-distribuzzjoni ta' florfenicol lejn dawn is-siti fil-majjali imma esperimenti limitati fuq speċi oħra jindikaw li l-konċentrazzjoni tista' tkun kważi simili għall-konċentrazzjoni fil-plasma.

Bosta studji juru li l-valur MIC għal *A. pleuropneumoniae* u *P. multocida* jvarja minn 0.25 għal 1 µg/ml b'MIC₉₀ ta' 0.5 µg/ml. Fl-istudji fuq il-post xi iżolati juru MIC ta' 1 µg/ml. Il-valur tal-limitu kliniku uffiċjali għas-sensittività ta' florfenicol huwa ta' ≤2 µg/ml. Peress li l-attività ta' florfenicol hija dipendenti fuq iż-żmien, il-konċentrazzjoni attiva trid tkun aktar mill-MIC għal ċertu żmien. Nuflor Swine Once f'doża unika ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli jwassal għal konċentrazzjoni ta' florfenicol fil-plasma ta' aktar minn 0.5 µg/ml għal madwar 72 siegħa. Għal madwar 36 siegħa, jista' jkun kopert 1 µg/ml, filwaqt li 2 µg/ml jiġi kopert biss għal perjodu ta' żmien qasir ħafna.

Is-CVMP għalhekk jikkunsidra li Nuflor Swine Once ma jistax jissodisfa l-prinċipji ta' użu responsabbli ta' antimikrobiċi u jikkonkludi li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju huwa negattiv.

Konklużjoni

Wara li kkunsidra d-dejta kollha sottomessa bil-miktub u fl-ispejegazzjonijiet orali, is-CVMP ikkonkluda li r-rati għoljin u varjabbli ta' falliment kliniku li kienu osservati fl-istudju kliniku fuq il-post f'Jum 11 wara l-kura mhumiex ikkunsidrati aċċettabbli. Barra minn hekk, ma jistax jiġi eskluż li doża unika ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli ta' dan l-antimikrobiku dipendenti fuq iż-żmien tista' ma

tkunx biżżejjed fil-kura ta' infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju, b'mod partikolari meta l-patoġeni jkunu assoċjati ma' valuri tal-MIC ≥ 1 µg/ml.

Għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ ġenerali tal-benefiċċju-riskju huwa wieħed negattiv u jirrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti (ara Anness I).

Raġunijiet għar-rifjut tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Wara li kkunsidra d-dejta kollha sottomessa bil-miktub u fl-ispejgazzjoni orali, is-CVMP ikkonkluda li:

- ir-rati għoljin u varjabbli ta' falliment kliniċi fl-istudju kliniku fuq il-post f'Jum 11 wara l-kura huma kkunsidrati inaċċettabbli;
- ma jistax jiġi eskluż li doża unika ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem ġol-muskoli ta' dan l-antimikrobiku dipendenti fuq iż-żmien tista' ma tkunx biżżejjed fil-kura ta' infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju, b'mod partikolari meta l-patoġeni jkunu assoċjati ma' valuri tal-MIC ≥ 1 µg/ml;

u l-applikazzjoni ma tissodisfax il-kriterji għal awtorizzazzjoni fir-rigward ta' effikaċja. Għalhekk is-CVMP jirrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni u ismijiet assoċjati u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet eżistenti għat-tqegħid fis-suq.

Anness III

Kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

L-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, għandhom jiżguraw li l-kundizzjoni li ġejja tiġi sodisfatta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jikkunsidra l-għażla tad-doża ta' kura u għandu jipprovdi dejta klinika ulterjuri biex jikkonferma l-effikaċja tad-dożaġġ maħsub fil-kura ta' Mard Respiratorju tal-Majjali assoċjat mal-patoġeni fil-mira *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* u *H. parasuis* taħt kundizzjonijiet fil-prattika.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprovdi studju kliniku fil-prattika, konformi mal-GCP. Dan għandu jinkludi għadd kbir biżżejjed ta' annimali fil-mira biex tiġi żgurata l-validità tar-riżultati kemm f'termini ta' rilevanza klinika u sinifikanza statistika. Id-disinn tal-istudju fil-prattika għandu jsegwi d-disinn tal-istudju fuq il-post V-0049-0059 f'termini tal-kriterji ta' inkluzjoni/eskluzjoni u l-endpoints kliniċi. Huwa importanti li l-etjoloġija tal-marda tiġi kkonfermata permezz ta' teħid ta' kampjuni ta' għadd kbir biżżejjed ta' annimali f'kull sit tal-istudju qabel il-kura, preferibbilment permezz ta' ħasil trans-trakeali, u tiġi ppreżentata dejta dwar is-suxxettibilità kemm ta' Nuflor Swine Once kif ukoll tal-prodott ta' kontroll. Għandu jintuża prodott ta' kontroll pożittiv għal tqabbil f'disinn mhux inferjuri. Preferibbilment dan il-kontroll għandu jkun jagħmel parti minn klassi differenti ta' antimikrobiċi li għalihom tkun intweriet effikaċja suffiċjenti eż. tulathromycin.