

Aneks I

**Lista nazw, postać farmaceutyczna, moc produktu
leczniczego weterynaryjnego, gatunki zwierząt, droga
podania, wnioskodawca w Krajach Członkowskich**

Kraj Członkowski EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Bułgaria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Cypr	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Republika Czeska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Dania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	PigFlor Once	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo

¹ Wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Kraj Członkowski EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Niemcy ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Grecja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Węgry	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Irlandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Włochy	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Łotwa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Litwa	Intervet International B.V.	Nuflor Swine Once 450	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo

Kraj Członkowski EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
	Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	mg/ml solution for injection					
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Holandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Polska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Portugalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Rumunia ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Słowacja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo

Kraj Członkowski EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
	5831 AN Boxmeer Holandia	injection					
Słowenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Hiszpania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo
Zjednoczone Królestwo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Roztwór do wstrzykiwań	450 mg/ml	Świnie	Domięśniowo

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej leku Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań

Wstęp

Lek Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań zawiera florfenikol jako substancję czynną. Florfenikol posiada strukturę podobną do tiamfenikolu i ma podobny profil farmakologiczny. Ta substancja czynna jest składnikiem weterynaryjnych produktów leczniczych zatwierdzonych w kilku krajach Unii Europejskiej i jest przeznaczona do stosowania u bydła i świń w leczeniu chorób układu oddechowego. Produkt ten jest przeznaczony do stosowania u świń w leczeniu zakażeń układu oddechowego wywołanych przez wrażliwe na florfenikol szczepy bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* oraz *Pasteurella multocida*. Proponowana dawka wynosi 30 mg florfenikolu/kg masy ciała, podawana domięśniowo w postaci pojedynczego wstrzyknięcia.

Wnioskodawca wystąpił z wnioskiem o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej leku Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jest to wniosek „hybrydowy”, zgodny z art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE z poprawkami, odnoszący się do produktu referencyjnego Nuflor Swine 300 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań (FR/V/0118/001). Roztwór do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml różni się od referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego wyższym stężeniem substancji czynnej, podawaniem w pojedynczej dawce, zmienionym wskazaniem leczniczym, a także innym współrozpuszczalnikami. Wniosek przedłożono Niemcom jako referencyjnemu państwu członkowskiemu, a także Austrii, Belgii, Bułgarii, Cypru, Czechom, Danii, Estonii, Francji, Grecji, Węgrom, Irlandii, Włochom, Łotwie, Litwie, Luksemburgowi, Malcie, Holandii, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii jako zainteresowanym państwom członkowskim.

Podczas procedury zdecentralizowanej Dania zidentyfikowała potencjalne poważne zagrożenia, które dotyczyły wysokiego wskaźnika niepowodzenia terapii obserwowanego w głównym populacyjnym badaniu klinicznym oraz prawdopodobieństwa pojawienia się oporności u bakterii. Kwestie te pozostawały nierozwiązane, w związku z czym skierowano procedurę arbitrażową zgodnie z art. 33 ust. 1 Dyrektywy 2001/82/WE do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i procedur zdecentralizowanych (leki weterynaryjne) (CMD(v)). Państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia dotyczącego wspomnianego produktu i w dniu 19 grudnia 2011 r. poddano tę kwestię arbitrażowi CVMP.

Procedurę arbitrażową wszczęto zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE z powodu obaw, iż wnioskodawca nie wykazał w zadowalający sposób skuteczności klinicznej roztworu do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml, podawanego domięśniowo w pojedynczej dawce wynoszącej 30 mg/kg masy ciała, w leczeniu chorób układu oddechowego u świń. Pojawiły się obawy dotyczące wysokiego wskaźnika niepowodzenia terapii obserwowanego w populacyjnym badaniu głównym oraz rodzaju i dawki produktu użytego jako kontrola pozytywna w tym badaniu. Dodatkowo zakwestionowano zasadność podawania pojedynczej dawki w odniesieniu do utrzymywania się stężenia leku powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) oraz większego prawdopodobieństwa pojawienia się oporności u bakterii.

W dniu 13 czerwca 2012 r. CVMP przyjął opinię dotyczącą tej procedury arbitrażowej. W opinii tej zalecono wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań pod warunkiem przedłożenia kolejnych danych dotyczących skuteczności produktu. W dniu 31 sierpnia 2012 r., podczas fazy pisemnej procedury prowadzonej przez Stały Komitet, Holandia zgłosiła sprzeciw dotyczący opinii przyjętej przez CVMP w dniu

13 czerwca 2012 r. W dniu 27 września 2012 r. odbyło się posiedzenie plenarne Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych. Stały Komitet zauważył poważne nieścisłości w opinii CVMP dotyczącej produktu Nuflor Swine Once 450 mg/kg w postaci roztworu do wstrzykiwań w odniesieniu do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku, a zwłaszcza jego skuteczności i właściwego dawkowania. Stały Komitet zauważył, że CVMP zalecił wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu pod warunkiem przedstawienia kolejnych danych klinicznych dotyczących skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. W związku z tymi nieścisłościami oraz brakiem danych Komitet Stały stwierdził, że CVMP powinien ponownie rozważyć wydaną opinię i ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Nuflor Swine Once 450 mg/kg w postaci roztworu do wstrzykiwań. W dniu 3 października 2012 r. Komisja Europejska przesłała pismo, w którym zwróciła się do CVMP z prośbą o ponowne rozpatrzenie opinii przyjętej w dniu 13 czerwca 2012 r.

Należy zauważyć, że od momentu rozpoczęcia tej procedury arbitrażowej produkt Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań otrzymał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Austrii, Bułgarii, Francji, Niemiec oraz Rumunii.

Ocena przedłożonych danych

W odpowiedzi na wątpliwości sformułowane w procedurze arbitrażowej wnioskodawca przedstawił wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności produktu Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań. Po rozważeniu przedłożonych danych Komitet stwierdził co następuje w sprawie kwestii poruszonych w powiadomieniu wystosowanym przez Niemcy.

Znaczenie wyboru produktu użytego jako kontrola pozytywna

Komitet rozważył wybór produktu użytego jako kontrola pozytywna i sposobu jego dawkowania, a także kwestię prawidłowości porównania środka przeciwdrobnoustrojowego, którego skuteczność zależy od czasu działania (florfenikolu) oraz środka przeciwdrobnoustrojowego, którego skuteczność zależy od dawki (enrofloksacyny).

Zgodnie z postanowieniami prawnymi przedstawionymi w załączniku I do dyrektywy 2001/82/WE produkt użyty jako kontrola pozytywna powinien być dopuszczony do obrotu zgodnie z obowiązującym prawem europejskim. W odpowiednich wytycznych w dokumencie EMEA/CVMP/627/01-FINAL brak jest innych wskazówek dotyczących wyboru właściwego produktu kontrolnego, np. kwestii zależności skuteczności od czasu działania lub wielkości dawki. CVMP zauważył, że produkt referencyjny (enrofloksacyna 5% w postaci roztworu do wstrzykiwań) jest dopuszczony do obrotu zgodnie z obowiązującym prawem europejskim, a sposób dawkowania zastosowany w badaniu populacyjnym był zgodny ze stwierdzeniami zawartymi w oznakowaniu produktu w krajach, w których wykonywano badania populacyjne.

Wnioskodawca przedłożył wyniki wielośrodkowego, randomizowanego badania populacyjnego z grupą kontrolną, obejmującego siedem ośrodków badawczych w Hiszpanii, Niemczech oraz Francji, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa populacyjnego stosowania roztworu do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml w leczeniu chorób układu oddechowego u świń, wywołanych przez bakterie *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* oraz *H. parasuis*. Badanie przeprowadzono prawidłowo, zgodnie z obecnymi standardami badawczymi. Jako kontrolę zastosowano enrofloksacynę 5% w postaci roztworu do wstrzykiwań. Skuteczność kliniczną leku oceniano na podstawie średniego kumulatywnego wskaźnika niepowodzenia terapii w dniu 5. oraz dniu 11. po podaniu. Średni kumulatywny wskaźnik niepowodzenia terapii z użyciem roztworu do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml w tym badaniu wynosił 8,9% w dniu 5. i 20,7% w dniu 11. W przypadku produktu referencyjnego średni kumulatywny wskaźnik niepowodzenia terapii wynosił 13,5% i 27,3%

odpowiednio w dniu 5. i w dniu 11. Na podstawie tych wyników dowiedziono, że roztwór do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml podany w pojedynczej dawce wynoszącej 30 mg/kg wagi ciała jest nie mniej skuteczny niż enrofloksacyna 5% w postaci roztworu do wstrzykiwań, użyta jako kontrola pozytywna.

Jednak główną obawę Komitetu stanowi duża zmienność wskaźnika niepowodzenia terapii w dniu 11. od podania leku w ramach populacyjnego badania klinicznego (pierwszorzędowy punkt końcowy). Zbadano wyniki z siedmiu ośrodków w trzech krajach. Średni wskaźnik niepowodzenia terapii w dniu 11. wynosił 20,7% i 27,3% odpowiednio w przypadku produktu Nuflor Swine Once oraz produktu porównawczego, przy czym zaobserwowano dużą zmienność pomiędzy ośrodkami. Wskaźnik niepowodzenia terapii z użyciem produktu Nuflor Swine Once w dniu 11. wynosił od 0% do 56% i był zbliżony do wskaźnika uzyskanego z użyciem enrofloksacyny jako produktu porównawczego, wynoszącego od 0% do 42%. Enrofloksacynę podawano domięśniowo w dawce 2,5 mg/kg masy ciała przez 3 dni, zgodnie z oznakowaniem produktu. Wiadomo, że dawka enrofloksacyny wynosząca 2,5 mg/kg masy ciała nie jest zgodna z bieżącym stanem wiedzy dotyczącej optymalnego dawkowania fluorochinolonów, według której wymagane jest podawanie wysokich dawek wynoszących 5 mg/kg masy ciała przez 3–5 dni. Takie wyższe dawki i czas trwania leczenia są zatwierdzone na terenie kilku państw członkowskich UE, np. Danii, Holandii i Wielkiej Brytanii.

Korelacja między stężeniem leku w osoczu a stężeniem leku w płucach lub wysokim wskaźnikiem niepowodzenia terapii

Komitet rozważył, czy osoczowe stężenie roztworu do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml, po korekcie uwzględniającej wiązanie przez białka osocza, w wystarczającym stopniu koreluje ze stężeniem leku w płucach (tzn. miejscu docelowym) oraz czy można w ten sposób wyjaśnić wysoki wskaźnik niepowodzenia terapii.

Brak jest niepodważalnych informacji dotyczących dystrybucji florfenikolu w miejscu zakażenia. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych u świń oraz wyników ograniczonej liczby badań u innych gatunków można przewidywać, że stężenie florfenikolu w miejscu zakażenia może być na podobnym poziomie jak w osoczu. *A. pleuropneumoniae* jest jedynym z trzech patogenów docelowych, który jest fagocytowany przez makrofagi pęcherzykowe i przechowywany wewnątrzkomórkowo w pęcherzykach fagocytarnych, co jest potencjalnym źródłem ponownego zakażenia po śmierci makrofaga. Oznacza to, że skuteczny antybiotyk musiałby przeniknąć do miejsca przechowywania bakterii *A. pleuropneumoniae* (tj. pęcherzyków fagocytarnych w makrofagach) lub musiałby utrzymywać się w środowisku pozakomórkowym w wystarczającym stężeniu do momentu uwolnienia bakterii *A. pleuropneumoniae* z pęcherzyków po śmierci makrofagów.

Przyczyny obserwowanej dużej zmienności wskaźnika niepowodzenia terapii w populacyjnym badaniu klinicznym nie są znane i nie można ich ustalić na podstawie wyników tego badania ani na podstawie innych danych przedstawionych w trakcie tej procedury arbitrażowej. Utrzymywanie się bakterii *A. pleuropneumoniae* w makrofagach pęcherzykowych może być jednym z możliwych wyjaśnień uzyskanych wyników, jednak nie zostało ono potwierdzone przez dane kliniczne.

Czas trwania efektu leczniczego

Komitet rozważył, czy istnieje zauważalny „efekt poantybiotykowy”, a także efekty wewnątrzkomórkowe, które mogłyby uzasadnić długotrwałość działania preparatu, gdyż stężenie leku w osoczu mogłoby się nie utrzymać powyżej wartości MIC w trakcie okresu leczenia.

Biorąc pod uwagę wyniki analiz MIC uzyskane z użyciem najnowszych izolatów bakterii, pochodzących od świń cierpiących na choroby układu oddechowego w ciągu ostatnich 5 lat, florfenikol wykazywał

stałe wartości MIC mieszczące się w zakresie 0,06–1 µg/ml w przypadkach bakterii *P. multocida* i *A. pleuropneumoniae* oraz 0,125–0,5 µg/ml w przypadku bakterii *H. parasuis*. Florfenikol jest bakteriostatykiem i wykazuje skuteczność zależną od czasu działania.

Inhibicyjny i subinhibicyjny efekt poantybiotykowy florfenikolu obserwowano w przypadku trzech szczepów bakterii *P. multocida* oraz trzech szczepów bakterii *A. pleuropneumoniae* o wyznaczonej *in vitro* wartości MIC wynoszącej 0,5 µg/ml. Teoretycznie zdolność antybiotyku do wywołania efektu poantybiotykowego jest cechą korzystną, gdyż stężenie antybiotyku mogłoby spaść poniżej wartości MIC dla danej bakterii, ale wciąż utrzymana byłaby skuteczność leku w hamowaniu jej wzrostu. Jednak rola efektu poantybiotykowego w odniesieniu do skuteczności leku jest sprawą dyskusyjną i nie można wyciągnąć żadnych niepodważalnych wniosków w kwestii czasu trwania tego efektu.

Modele farmakokinetyczne/farmakodynamiczne stworzone z użyciem nieprzetworzonych danych przedłożonych przez wnioskodawcę mogłyby zasugerować inne wyjaśnienie kwestii różnych wskaźników niepowodzenia terapii uzyskanych w populacyjnym badaniu klinicznym. Produkt Nuflor Swine Once jako taki nie jest klasycznym, długo działającym preparatem, a pojedyncza dawka wynosząca 30 mg/ml jest uznawana za niewystarczającą do leczenia zakażeń dróg oddechowych, w których wartości MIC w przypadku niektórych patogenów wynoszą 1 µg/ml.

Znaczenie dawki dla pojawienia się oporności na lek u bakterii

Komitet rozważył, czy proponowana pojedyncza, podawana domięśniowo dawka wynosząca 30 mg/kg masy ciała może prowadzić do wystąpienia długiego okresu subterapeutycznego (tj. ze stężeniami poniżej wartości MIC), a w konsekwencji pojawienia się oporności na florfenikol.

Dane farmakokinetyczne sugerują, że eliminacja składnika czynnego jest niezależna od preparatu i dawkowania, o ile zakończona została faza wchłaniania. Jednak brak jest dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących faz końcowych, które pozwoliłyby na przeprowadzenie niepodważalnego porównania roztworu do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml i preparatów konwencjonalnych w odniesieniu do długości okresu z subterapeutycznym stężeniem leku. W związku z tym trudno oszacować wpływ dawkowania na rozwój oporności na florfenikol w przypadku stosowania pojedynczej, podawanej domięśniowo dawki 30 mg/kg wagi ciała w porównaniu z zatwierdzonymi sposobami dawkowania. Na podstawie dostępnych danych w tym przypadku nie jest możliwe stwierdzenie, czy ryzyko pojawienia się oporności w określonym czasie byłoby zależne od dawki. Jednak roztwór do wstrzykiwań Nuflor Swine Once 450 mg/ml w proponowanym dawkowaniu nie jest w stanie spełnić założeń odpowiedzialnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych, zgodnie ze strategią CVMP dotyczącą środków przeciwdrobnoustrojowych na lata 2011–2015, z uwagi na obawy związane z brakiem skuteczności.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosowanie produktu Nuflor Swine Once jest wskazane w leczeniu chorób układu oddechowego u świń, wywołanych przez wrażliwe szczepy bakterii *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* oraz *Pasteurella multocida*, w postaci pojedynczej, podawanej domięśniowo dawki wynoszącej 30 mg/kg masy ciała. Jednak nie było możliwe wyraźne potwierdzenie skuteczności leku w wieloośrodkowym, randomizowanym, populacyjnym badaniu głównym z grupą kontrolną. W leczeniu ostrych zakażeń dróg oddechowych u świń za pomocą produktu Nuflor Swine Once podawanego domięśniowo w pojedynczej dawce wynoszącej 30 mg/kg wagi ciała zaobserwowano wysoki wskaźnik niepowodzenia terapii w dniu 11. od podania leku. Zbadano wyniki z siedmiu ośrodków w trzech krajach. Średni wskaźnik niepowodzenia terapii w dniu 11. wynosił 20,7% i 27,3% odpowiednio w przypadku produktu Nuflor Swine Once i produktu referencyjnego (enrofloksacyna 5% w postaci

roztworu do wstrzykiwań), przy czym zaobserwowano dużą zmienność pomiędzy ośrodkami pod względem wartości wskaźników niepowodzenia terapii w dniu 11., które obejmowały zakres od 0% do 56%. Tak duża zmienność wskaźników niepowodzenia terapii stanowi oznakę ryzyka niedostatecznej skuteczności klinicznej i w związku z tym budzi obawy dotyczące dobrostanu zwierząt.

Przyczyny tych obserwacji nie są znane i nie można ich ustalić na podstawie wyników tego badania ani na podstawie innych danych przedstawionych w trakcie tej procedury arbitrażowej. Jednym z wyjaśnień wysokiego wskaźnika niepowodzenia terapii prowadzonej z użyciem produktu Nuflor Swine Once może być krótki czas, w którym lek występuje w czynnym stężeniu w miejscach zakażenia. Miejsca zakażenia wspomnianymi patogenami obejmują płyn wyściełający nabłonek oskrzeli, nabłonek oskrzeli oraz makrofagi pęcherzykowe. Brak jest informacji dotyczących dystrybucji florfenikolu w tych lokalizacjach u świń, ale wyniki ograniczonej liczby badań u innych gatunków wskazują, że stężenie florfenikolu może tam być w przybliżeniu podobne do stężenia w osoczu.

W kilku badaniach określono wartość MIC w przypadku bakterii *A. pleuropneumoniae* i *P. multocida* jako wynoszącą od 0,25 µg/ml do 1 µg/ml, przy czym wartość MIC₉₀ wynosi 0,5 µg/ml. W badaniach populacyjnych w przypadku pewnych izolatów wykazano wartość MIC wynoszącą 1 µg/ml. Oficjalne kliniczne stężenie graniczne w przypadku wrażliwości na florfenikol wynosi ≤ 2 µg/ml. Ponieważ aktywność florfenikolu jest zależna od czasu, przez pewien czas stężenie czynne musi być wyższe od wartości MIC. Domięśniowe podawanie produktu Nuflor Swine Once w pojedynczej dawce wynoszącej 30 mg/kg wagi ciała powoduje wystąpienie stężenia florfenikolu w osoczu wynoszącego ponad 0,5 µg/ml przez około 72 godziny. Stężenie 1 µg/ml może występować przez około 36 godzin, natomiast stężenie 2 µg/ml występuje tylko przez bardzo krótki czas.

W związku z tym CVMP uznaje, iż produkt Nuflor Swine Once nie jest w stanie spełnić założeń odpowiedzialnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych i stwierdza, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego produktu jest niekorzystny.

Wniosek

Po uwzględnieniu wszystkich danych przedłożonych na piśmie oraz wyjaśnień ustnych CVMP stwierdził, że obserwowane wysokie i zmienne wskaźniki niepowodzenia terapii w populacyjnym badaniu klinicznym w dniu 11. po podaniu leku są niedopuszczalne. Dodatkowo nie można wykluczyć, że pojedyncze, domięśniowe podanie dawki wynoszącej 30 mg/kg masy ciała w przypadku tego środka przeciwdrobnoustrojowego o skuteczności zależnej od czasu działania może nie być wystarczające do wyleczenia zakażeń dróg oddechowych, zwłaszcza wtedy, gdy wartości MIC patogenów wynoszą ≥ 1 µg/ml.

W związku z tym CVMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku jest niekorzystny i zalecił odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz zawieszenie obowiązujących pozwoleń (patrz Aneks I).

Podstawy do odmowy wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Po uwzględnieniu wszystkich danych przedłożonych na piśmie oraz wyjaśnień ustnych CVMP uznał, że:

- obserwowane wysokie i zmienne wskaźniki niepowodzenia terapii w populacyjnym badaniu klinicznym w dniu 11. po podaniu leku są niedopuszczalne;
- nie można wykluczyć, że pojedyncze, domięśniowe podanie dawki wynoszącej 30 mg/kg masy ciała w przypadku tego środka przeciwdrobnoustrojowego o skuteczności zależnej od czasu działania

może nie być wystarczające do wyleczenia zakażeń dróg oddechowych, zwłaszcza wtedy, gdy wartości MIC patogenów wynoszą ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$;

wniosek nie spełnia kryteriów dopuszczenia do obrotu w zakresie skuteczności. W związku z tym CVMP zaleca odmowę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nuflor Swine Once 450 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań i nazw produktów związanych oraz zawieszenie obowiązujących pozwoleń.

Aneks III

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

W gestii właściwych organów krajowych państw członkowskich, których prace są koordynowane przez referencyjne państwo członkowskie, leży dopilnowanie, aby podmiot odpowiedzialny spełnił następujący warunek:

Podmiot odpowiedzialny powinien ponownie rozważyć wybór dawki leczniczej i przedłożyć kolejne dane kliniczne w celu potwierdzenia skuteczności proponowanego dawkowania w leczeniu chorób układu oddechowego u świń wywołanych przez patogeny *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* oraz *H. parasuis* w warunkach populacji.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki klinicznego badania populacyjnego zgodnego z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP). Powinno ono obejmować dostatecznie dużą liczbę zwierząt docelowych w celu zapewnienia prawidłowości wyników w odniesieniu zarówno do ich znaczenia klinicznego, jak i istotności statystycznej. Projekt badania populacyjnego powinien być zgodny z projektem badania populacyjnego V-0049-0059 w zakresie kryteriów włączenia/wykluczenia oraz klinicznych punktów końcowych. Ważne jest potwierdzenie etiologii choroby poprzez pobranie próbek od wystarczającej liczby badanych zwierząt w każdym ośrodku badawczym przed rozpoczęciem leczenia, najlepiej przez płukanie przetłchawicze, i przedstawienie danych dotyczących wrażliwości zarówno na produkt Nuflor Swine Once, jak i produkt kontrolny. W projekcie badania mającego na celu wykazanie nie gorszej skuteczności badanego produktu dla porównania powinien zostać użyty produkt stanowiący kontrolę pozytywną. Najlepiej, aby kontrola ta należała do innej klasy środków przeciwdrobnoustrojowych o wykazanej skuteczności, jak np. tulatromycyna.