

Anexa I

Lista cu numele, forma farmaceutică, concentrația produsului medicinal veterinar, speciile de animale, căile de administrare, solicitantul în statul membru

Statul Membru EU / EEA	Solicitant	Nume	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Căi de administrare
Austria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Belgium	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Bulgaria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Cyprus	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Czech Republic	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Denmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PigFlor Once	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular

¹ Marketing authorisation granted

Statul Membru EU / EEA	Solicitant	Nume	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Căi de administrare
Franța ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Germania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Ungaria	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Letonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular

Statul Membru EU / EEA	Solicitant	Nume	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Căi de administrare
Lituania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Olanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Polonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Portugalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Romania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular

Statul Membru EU / EEA	Solicitant	Nume	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Căi de administrare
Slovacia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Spania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular
Regatul Unit	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluție injectabilă	450 mg/ml	Porci	Intramuscular

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă

1. Introducere

Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă conține florfenicol ca ingredient activ. Florfenicolul are o structură chimică înrudită cu cea a tiamfenicolului și un profil farmacologic similar. Substanța activă este conținută de medicamente de uz veterinar autorizate în prezent în mai multe state membre ale Uniunii Europene (UE) pentru a fi utilizată la bovine și porcine în tratamentul bolilor respiratorii. Acest produs este destinat utilizării la porcine pentru tratamentul infecțiilor respiratorii provocate de tulpini de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Pasteurella multocida* sensibile la florfenicol. Doza propusă este de 30 mg florfenicol/kg greutate corporală administrată intramuscular sub formă de injecție unică.

Solicitantul a prezentat o cerere pentru o procedură descentralizată pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă. Aceasta este o „cerere hibridă” în conformitate cu articolul 13 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, care face trimitere la produsul de referință, Nuflor Swine 300 mg/ml soluție injectabilă (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă diferă față de medicamentul de uz veterinar de referință prin concentrația mai mare de substanță activă, administrarea unică, o modificare a indicației terapeutice, dar și prin utilizarea unui co-solvent diferit. Cererea a fost depusă în Germania, ca stat membru de referință, și în Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Franța, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia, Spania și Regatul Unit, ca state membre interesate.

În cursul procedurii descentralizate, Danemarca a identificat potențiale riscuri grave cu privire la rata mare de eșec observată în studiile clinice pivot de teren și la potențialul de dezvoltare a rezistenței la agentul antimicrobian florfenicol. Aceste probleme au rămas nerezolvate și, prin urmare, a fost înaintată către CMD(v) o sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. Statele membre interesate nu au putut ajunge la un acord cu privire la produs și, în consecință, CVMP a fost sesizat în acest sens la 19 decembrie 2011.

Această sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE a fost inițiată din cauza motivelor de îngrijorare cu privire la faptul că solicitantul nu a demonstrat într-un mod satisfăcător eficacitatea clinică a Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă în doză intramusculară unică de 30 mg/kg greutate corporală în tratamentul bolii respiratorii la porcine. Au fost semnalate motive de îngrijorare cu privire la rata mare de eșec observată în studiul pivot de teren și la alegerea și doza produsului de control pozitiv folosit în acel studiu de teren. De asemenea, a fost pus sub semnul întrebării principiul administrării dozei unice din punct de vedere al concentrației constante peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) și al potențialului crescut de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene.

La 13 iunie 2012, CVMP a adoptat un aviz referitor la această sesizare. Avizul recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă, sub rezerva unei condiții privind furnizarea de date suplimentare despre eficacitate. La 31 august 2012, în cursul fazei scrise a procedurii Comitetului permanent, Țările de Jos au prezentat o obiecție la avizul adoptat de CVMP la 13 iunie 2012. La 27 septembrie 2012, a avut loc o reuniune plenară a Comitetului permanent pentru medicamentele de uz veterinar. Comitetul permanent a remarcat că există incertitudini serioase în avizul CVMP referitor la Nuflor Swine Once 450 mg/kg soluție injectabilă în legătură cu evaluarea beneficiu-risc, în special cu privire la eficacitatea produsului și la dozarea corespunzătoare. Comitetul permanent a remarcat faptul că CVMP a recomandat acordarea autorizației

de punere pe piață pentru produs sub rezerva unei condiții care impunea furnizarea de date clinice suplimentare despre eficacitatea medicamentului de uz veterinar. Ținând cont de incertitudini și de lipsa datelor, Comitetul permanent a concluzionat că CVMP trebuie să revizuiască avizul și să evalueze din nou raportul beneficiu-risc pentru Nuflor Swine Once 450 mg/kg soluție injectabilă. La 3 octombrie 2012, Comisia Europeană a transmis o scrisoare CVMP solicitând o revizuire a avizului adoptat la 13 iunie 2012.

Trebuie remarcat faptul că, de la începutul acestei proceduri de sesizare, au fost acordate autorizații de punere pe piață pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă în Austria, Bulgaria, Franța, Germania și România.

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare semnalate în cadrul sesizării, solicitantul a prezentat toate datele disponibile privind eficacitatea pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă. Analizând datele prezentate, comitetul a ajuns la următoarele concluzii cu privire la problemele semnalate în notificarea primită de la Germania.

2.1. Relevanța alegerii produsului de control pozitiv

Comitetul a analizat alegerea produsului de control pozitiv selectat și schema de dozare a acestuia, precum și dacă este potrivit să se compare un agent antimicrobian cu acțiune dependentă de timp (florfenicol) și un agent antimicrobian cu acțiune dependentă de concentrație (enrofloxacină).

În conformitate cu dispozițiile legale prevăzute în anexa I la Directiva 2001/82/CE, un produs de control pozitiv trebuie să fie un produs autorizat în conformitate cu legislația europeană actuală. În ghidul relevant, EMEA/CVMP/627/01-FINAL, nu se oferă alte detalii cu privire la selectarea unui produs de control adecvat, de exemplu, agenți antimicrobieni cu acțiune dependentă de timp față de agenți antimicrobieni cu acțiune dependentă de concentrație. CVMP a remarcat că produsul de referință (enrofloxacină 5% soluție injectabilă) este un produs autorizat în conformitate cu legislația europeană relevantă, iar schema de dozare utilizată în studiul de teren a fost conformă cu informațiile de pe etichetă din țările în care au fost efectuate studiile de teren.

Pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe teren pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă în tratamentul bolii respiratorii la porcine asociate cu *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* și *H. parasuis*, solicitantul a prezentat un studiu de teren, controlat, randomizat, multicentric, care a cuprins un număr total de șapte centre de studiu în Spania, Germania și Franța. Studiul a fost bine efectuat și a respectat standardele științifice actuale. Enrofloxacina 5% soluție injectabilă a fost utilizată pentru control. Eficacitatea clinică a fost evaluată pe baza ratelor de eșec medii cumulate în ziua 5 și în ziua 11 după tratament. Rata de eșec medie cumulată pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă în acest studiu de teren a fost de 8,9% în ziua 5 și de 20,7% în ziua 11. Pentru produsul de referință, ratele de eșec medii cumulate au fost de 13,5% în ziua 5 și de 27,3% în ziua 11. Pe baza acestor rezultate, Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă în doză intramusculară unică de 30 mg/kg greutate corporală s-a dovedit a fi non-inferior față de enrofloxacină 5% soluție injectabilă în calitate de control pozitiv.

Cu toate acestea, motivul major de îngrijorare al comitetului este reprezentat de variabilitatea mare a ratelor de eșec din studiul clinic de teren în ziua 11 după tratament (criteriul principal). Au fost investigate șapte centre din trei țări. Rata medie de eșec în ziua 11 este de 20,7% pentru Nuflor Swine Once și de 27,3% pentru comparator; s-a observat însă o diferență mare între centre. Rata de eșec pentru Nuflor Swine Once a variat de la 0% la 56% în ziua 11 și a fost similară cu cea a enrofloxacinei utilizate drept comparator cu 0% până la 42%. Doza de enrofloxacină a fost de 2,5 mg/kg administrată

intramuscular timp de 3 zile, conform etichetei. Este bine cunoscut faptul că o doză de enrofloxacină de 2,5 mg/kg nu reflectă cunoștințele actuale privind dozarea optimă pentru o fluorochinolonă, care necesită doze mari, de 5 mg/kg, pentru o perioadă de tratament de 3-5 zile. Aceste doze mai mari și durata tratamentului sunt autorizate într-o serie de state membre ale UE, de exemplu în Danemarca, Țările de Jos și Regatul Unit.

2.2. Corelarea dintre concentrațiile plasmatice și concentrațiile la nivel pulmonar sau rata mare de eșec

Comitetul a analizat dacă, atunci când sunt corectate pentru fixarea de proteine plasmatice, concentrațiile plasmatice ale Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă se corelează în mod adecvat cu concentrațiile la nivel pulmonar (de exemplu, zona țintă) și dacă aceasta explică rata mare de eșec.

Nu sunt disponibile informații solide despre distribuția florfenicolului la locul infecției. Pe baza datelor farmacocinetice disponibile la porcine și a experiențelor limitate la alte specii, este rezonabil să se prevadă că concentrațiile de florfenicol pot fi egale cu nivelul observat în plasmă. *A. pleuropneumoniae* este singurul organism dintre cei trei agenți patogeni țintă care este preluat de macrofagele alveolare și stocat intracelular în vezicule și care poate să producă o reinfectare după moartea macrofagelor. Aceasta înseamnă că un antibiotic eficient trebuie să ajungă la locul unde este stocat *A. pleuropneumoniae* (adică veziculele macrofagelor) sau să fie menținut într-o concentrație suficientă în mediul extracelular până când *A. pleuropneumoniae* este eliberat din vezicule atunci când mor macrofagele.

Motivele diferenței mari între ratele de eșec observate în studiul clinic de teren nu sunt cunoscute și nu pot fi determinate din acest studiu și nici pe baza altor date prezentate în cursul acestei proceduri de sesizare. O explicație posibilă a acestor rezultate ar putea fi persistența *A. pleuropneumoniae* în macrofagele alveolare, însă aceasta nu este confirmată prin date clinice.

2.3. Durata efectului

Comitetul a analizat dacă există un „efect post-antibiotic” considerabil, precum și efectele intracelulare care pot justifica această durată de acțiune prelungită, deoarece este posibil ca, pe durata tratamentului, concentrațiile plasmatice să nu poată fi menținute peste CMI.

În urma analizei datelor privind CMI de la cele mai recente probe izolate, obținute de la porci care au suferit de boală respiratorie în ultimii 5 ani, florfenicolul a prezentat CMI-uri constante, cuprinse într-un interval de 0,06-1 μg/ml pentru *P. multocida* și *A. pleuropneumoniae* și de 0,125-0,5 μg/ml pentru *H. parasuis*. Florfenicol este un bacteriostatic și exercită o acțiune dependentă de timp.

Efectul post-antibiotic și efectul post-antibiotic al concentrației subinhibitorii pentru florfenicol au fost observate *in vitro* la trei tulpini de *P. multocida* și la trei tulpini de *A. pleuropneumoniae* cu o CMI de 0,5 μg/ml. Teoretic, capacitatea unui antibiotic de a induce un efect post-antibiotic reprezintă o proprietate interesantă, deoarece concentrațiile antibioticelor ar putea să scadă sub CMI-ul bacteriei și totuși să își mențină eficacitatea în privința capacității de suprimare a proliferării bacteriene. Cu toate acestea, rolul efectului post-antibiotic în ceea ce privește eficacitatea este discutabil și nu se poate ajunge la nicio concluzie fermă cu privire la durata efectului.

Modelele farmacocinetice/farmacodinamice în care s-au folosit datele brute furnizate de solicitant ar putea oferi o altă explicație pentru ratele diferite de eșec ale tratamentului din studiul clinic de teren. Nuflor Swine Once *per se* nu este un preparat clasic cu acțiune de lungă durată, iar o doză unică de 30 mg/ml este considerată insuficientă pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator în care unii agenți patogeni au o CMI de 1 μg/ml.

2.4. Relevanța dozei pentru dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene

Comitetul a analizat dacă doza propusă de 30 mg/kg greutate corporală cu administrare intramusculară unică poate conduce la o perioadă subterapeutică îndelungată (de exemplu, sub CMI) și, astfel, la dezvoltarea rezistenței la florfenicol.

Datele farmacocinetice sugerează că eliminarea ingredientului activ este independentă de formulare și de dozare, dacă faza de absorbție este finalizată. Totuși, nu sunt disponibile date farmacocinetice ale fazelor terminale care să poată permite o comparație relevantă între Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă și formulările convenționale în privința duratei concentrațiilor subterapeutice. Astfel, este greu de estimat impactul dezvoltării rezistenței la florfenicol când acesta este utilizat în doza propusă de 30 mg/kg greutate corporală cu administrare intramusculară unică, în comparație cu schemele de dozare autorizate. Pe baza datelor disponibile în acest caz, nu se poate concluziona dacă riscul în ceea ce privește frecvența dezvoltării rezistenței depinde de doză. Cu toate acestea, Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă, la doza propusă, nu poate satisface principiile utilizării responsabile a agenților antimicrobieni, astfel cum sunt enunțate în strategia CVMP privind agenții antimicrobieni pentru perioada 2011-2015, din cauza motivelor de îngrijorare în ceea ce privește lipsa de eficacitate.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Nuflor Swine Once este indicat pentru tratamentul bolii respiratorii la porcine, asociate cu bacteriile *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Pasteurella multocida* susceptibile, în doză intramusculară unică de 30 mg/kg greutate corporală. Totuși, eficacitatea nu a putut fi confirmată în mod clar în studiul pivot de teren controlat, randomizat, multicentric. Tratamentul infecției acute a tractului respirator la porci cu Nuflor Swine Once în doză intramusculară unică de 30 mg/kg greutate corporală a evidențiat rate mari de eșec în ziua 11 după tratament. Au fost investigate șapte centre din trei țări. Rata medie de eșec în ziua 11 a fost de 20,7% pentru Nuflor Swine Once și de 27,3% pentru produsul de referință (enrofloxacină 5% soluție injectabilă), observându-se însă o diferență mare a ratelor de eșec în ziua 11, de la 0% la 56%, între centre. Aceste diferențe mari ale ratelor de eșec au evidențiat riscul unei eficacități clinice insuficiente, reprezentând astfel un motiv de îngrijorare pentru bunăstarea animalelor.

Motivele acestor constatări nu sunt cunoscute și nu pot fi determinate din acest studiu și nici pe baza altor date prezentate în cursul acestei proceduri de sesizare. O explicație pentru rata mare de eșec a Nuflor Swine Once poate fi durata redusă a concentrației active la locurile infecției. Locurile infecției pentru agenții patogeni în discuție includ lichidul care acoperă epiteliul bronșic, epiteliul bronșic și macrofagele alveolare. Nu sunt disponibile informații cu privire la distribuția florfenicolului în aceste locuri la porci, însă experiențe limitate la alte specii indică posibilitatea unei concentrații aproximativ similare cu concentrația plasmatică.

O serie de studii evidențiază că valoarea CMI pentru *A. pleuropneumoniae* și *P. multocida* variază de la 0,25 la 1 µg/ml, cu o CMI₉₀ de 0,5 µg/ml. În studiile de teren, unele probe izolate prezintă o CMI de 1 µg/ml. Limita clinică oficială pentru sensibilitatea la florfenicol este ≤2 µg/ml. Întrucât acțiunea florfenicolului este dependentă de timp, concentrația activă trebuie să fie superioară CMI pentru o anumită perioadă de timp. Nuflor Swine Once în doză unică de 30 mg/kg greutate corporală administrată intramuscular conduce la concentrații plasmatice ale florfenicolului mai mari de 0,5 µg/ml pentru aproximativ 72 de ore. 1 µg/ml poate fi asigurat timp de aproximativ 36 de ore, în timp ce 2 µg/ml sunt asigurate doar pentru o perioadă foarte scurtă de timp.

Prin urmare, CVMP consideră că Nuflor Swine Once nu poate satisface principiile utilizării responsabile a agenților antimicrobieni și concluzionează că raportul beneficiu-risc este negativ.

Concluzie

După analizarea tuturor datelor prezentate în scris și a explicațiilor verbale, CVMP a concluzionat că ratele de eșec clinic semnificative și diferite observate în studiul clinic de teren în ziua 11 după tratament sunt considerate inacceptabile. În plus, nu poate fi exclusă posibilitatea ca o doză unică intramusculară de 30 mg/kg greutate corporală din acest agent antimicrobian dependent de timp să nu fie suficientă pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator, în special atunci când agenții patogeni sunt asociați cu valori CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$.

Prin urmare, CVMP a concluzionat că raportul general beneficiu-risc este negativ și recomandă refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă și suspendarea autorizațiilor de punere pe piață existente (vezi Anexa I).

Motive pentru refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață

După analizarea tuturor datelor prezentate în scris și a explicațiilor verbale, CVMP a concluzionat că:

- ratele de eșec clinic semnificative și diferite observate în studiul clinic de teren în ziua 11 după tratament sunt considerate inacceptabile;
- nu poate fi exclusă posibilitatea ca o doză unică intramusculară de 30 mg/kg greutate corporală din acest agent antimicrobian dependent de timp să nu fie suficientă pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator, în special atunci când agenții patogeni sunt asociați cu valori CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$;

iar cererea nu îndeplinește criteriile de autorizare cu privire la eficacitate. Prin urmare, CVMP recomandă refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață pentru Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluție injectabilă și denumirile asociate și suspendarea autorizațiilor de punere pe piață existente.

Anexa III

Condiție pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se asigură că următoarea condiție este îndeplinită de către deținătorul autorizației de punere pe piață:

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să evalueze din nou selecția dozei de tratament și trebuie să furnizeze date clinice suplimentare pentru a confirma eficacitatea dozei avute în vedere în tratamentul bolii respiratorii la porcine, asociate cu agenții patogeni țintă *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* și *H. parasuis* în condiții de teren.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze un studiu clinic de teren conform cu BPC. Acesta trebuie să cuprindă un număr suficient de mare de animale țintă pentru a se asigura validitatea rezultatelor atât din punct de vedere al relevanței clinice, cât și din punct de vedere al semnificației statistice. Concepția studiului de teren trebuie să se conformeze cu concepția studiului de teren V-0049-0059 în ceea ce privește criteriile de includere/excludere și criteriile clinice. Este important să se confirme etiologia bolii prin eșantionarea unui număr suficient de animale de studiu la fiecare centru de studiu, înainte de tratament, de preferat prin lavaj transtraheal, și să se prezinte date privind sensibilitatea atât pentru Nuflor Swine Once, cât și pentru produsul de control. Trebuie utilizat un produs de control pozitiv pentru comparație, în cadrul unui studiu de non-inferioritate. Acest produs de control trebuie să aparțină, de preferință, unei clase diferite de agenți antimicrobieni, pentru care eficacitatea a fost suficient demonstrată, de exemplu tulatromicină.