

Príloha I

**Zoznam názvov, liekovej formy, sily veterinárneho lieku,
cieľových druhov, spôsobov podania, žiadateľ v členskom
štáte**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druh zvierat	Spôsob podávania
Rakúsko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Belgicko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Bulharsko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Cyprus	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Česká republika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PigFlor Once	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Estónsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne

¹ Registračné rozhodnutie vydané

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druh zvierat	Spôsob podávania
Francúzsko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Nemecko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Grécko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Maďarsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Írsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Taliansko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Lotyšsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druh zvierat	Spôsob podávania
Litva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Luxembursko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Holandsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Poľsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Portugalsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne
Rumunsko ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošipané	Intramuskulárne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druh zvierat	Spôsob podávania
Slovensko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Slovinsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Španielsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne
Spojené Kráľovstvo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Injekčný roztok	450 mg/ml	Ošípané	Intramuskulárne

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia žiadosti o udelenie povolení na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok

1. Úvod

Liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok obsahuje účinnú látku flórfenikol. Flórfenikol je štrukturálne príbuzný tiamfenikolu a má podobný farmakologický profil. Účinná látka patrí medzi veterinárne lieky, ktoré majú v súčasnosti vo viacerých krajinách Európskej únie licenciu na použitie u hovädzieho dobytku a ošípaných na liečbu respiračných ochorení. Tento liek je určený na použitie u ošípaných na liečbu infekcií dýchacích ciest spôsobených kmeňmi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Pasteurella multocida* citlivými na flórfenikol. Navrhovaná dávka je 30 mg flórfenikolu/kg telesnej hmotnosti podaná intramuskulárne ako jedna injekcia.

Žiadateľ predložil žiadosť o decentralizovaný postup pre liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok. Ide o tzv. hybridnú žiadosť podľa článku 13 ods. 3 smernice č. 2001/82/ES v znení neskorších zmien a doplnení, v ktorej sa uvádza referenčný liek Nuflor Swine 300 mg/ml injekčný roztok (FR/V/0118/001). Liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok sa od referenčného veterinárneho lieku líši vyššou koncentráciou účinnej látky, jediným podaním, zmenou terapeutickú indikáciu, ale aj odlišným pomocným rozpúšťadlom. Žiadosť bola predložená Nemecku ako referenčnému členskému štátu a Belgicku, Bulharsku, Cypru, Českej republike, Dánsku, Estónsku, Francúzsku, Grécku, Holandsku, Írsku, Litve, Lotyšsku, Luxembursku, Maďarsku, Malte, Poľsku, Portugalsku, Rakúsku, Rumunsku, Slovensku, Slovinsku, Spojenému kráľovstvu, Španielsku a Taliansku ako zainteresovaným členským štátom.

Počas decentralizovaného postupu Dánsko identifikovalo potenciálne závažné riziká v súvislosti s vysokou mierou zlyhania pozorovanou v pilotnom klinickom terénnom skúšaní a potenciálom rozvoja antimikrobiálnej rezistencie voči flórfenikolu. Tieto problémy zostali nevyriešené, preto sa iniciovalo predloženie podnetu Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – veterinárne lieky (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Zainteresované členské štáty nedokázali dosiahnuť dohodu v súvislosti s liekom, preto bola 19. decembra 2011 vec predložená výboru CVMP.

Dôvodom tohto predloženia podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice č. 2001/82/ES boli obavy, že žiadateľ uspokojujúco nepreukázal klinickú účinnosť lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok v jednej intramuskulárnej dávke 30 mg/kg telesnej hmotnosti pri liečbe respiračného ochorenia ošípaných. Boli vyjadrené obavy v súvislosti s vysokou mierou zlyhania pozorovanou v hlavnej štúdii a s voľbou a dávkovaním pozitívneho kontrolného lieku použitého v tejto terénnej štúdii. Bola spochybnená aj zásada podania v jednej dávke z hľadiska schopnosti udržať koncentráciu nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) a zvýšeného potenciálu rozvoja antimikrobiálnej rezistencie.

Dňa 13. júna 2012 výbor CVMP prijal stanovisko v súvislosti s týmto predložením podnetu. V tomto stanovisku odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh pre liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok pod podmienkou, že budú poskytnuté ďalšie údaje o účinnosti. Dňa 31. augusta 2012 Holandsko počas písomnej fázy postupu stáleho výboru predložilo námietku k stanovisku prijatému výborom CVMP 13. júna 2012. Dňa 27. septembra 2012 sa uskutočnilo plenárne zasadnutie Stáleho výboru pre veterinárne lieky. Stály výbor konštatoval, že existujú závažné nejasnosti v stanovisku výboru CVMP v súvislosti s liekom Nuflor Swine Once 450 mg/kg injekčný roztok týkajúce sa posúdenia pomeru prínosu a rizika, najmä pokiaľ ide o účinnosť lieku a vhodné dávkovanie. Stály výbor konštatoval, že výbor CVMP odporučil udeliť povolenie na uvedenie lieku na trh pod podmienkou poskytnutia ďalších klinických údajov o účinnosti veterinárneho lieku. Vzhľadom na nejasnosti

a chýbajúce údaje dospel stály výbor k záveru, že výbor CVMP má prehodnotiť svoje stanovisko a znova preskúmať pomer prínosu a rizika lieku Nuflor Swine Once 450 mg/kg injekčný roztok. Dňa 3. októbra 2012 poslala Európska komisia list výboru CVMP, v ktorom požiadala o prehodnotenie stanoviska prijatého 13. júna 2012.

Treba poznamenať, že od začiatku tohto postupu pri predložení podnetu boli v Rakúsku, Bulharsku, vo Francúzsku, v Nemecku a Rumunsku udelené povolenia na uvedenie lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok na trh.

2. Hodnotenie predložených údajov

S cieľom vyriešiť obavy vyjadrené v rámci predloženia podnetu žiadateľ predložil všetky dostupné údaje o účinnosti lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok. Vzhľadom na predložené údaje výbor dospel k nasledujúcim záverom v súvislosti s otázkami uvedenými v oznámení prijatom od Nemecka.

2.1. Význam voľby pozitívneho kontrolného lieku

Výbor zvážil voľbu vybraného pozitívneho kontrolného lieku a jeho režim dávkovania, ako aj to, či je vhodné porovnávať antimikrobiálnu látku závislú od času (flórfenikol) s antimikrobiálnou látkou závislou od koncentrácie (enrofloxacín).

Podľa právnych ustanovení uvedených v prílohe I k smernici č. 2001/82/ES má byť pozitívny kontrolný liek povoleným liekom podľa aktuálnych európskych právnych predpisov. Príslušné usmernenie EMEA/CVMP/627/01-FINAL neobsahuje žiadne ďalšie pokyny na výber vhodného kontrolného lieku, napríklad pokiaľ ide o voľbu medzi antimikrobiálnymi látkami závislými od času a od koncentrácie. Výbor CVMP konštatoval, že referenčný liek (enrofloxacín 5 % injekčný roztok) je povoleným liekom podľa príslušných európskych právnych predpisov a že režim dávkovania použitý v terénnej štúdii bol v súlade s informáciami uvedenými na označení v krajinách, v ktorých sa uskutočnili terénne štúdie.

Žiadateľ predložil multicentrickú randomizovanú kontrolovanú terénnu štúdiu zahŕňajúcu celkovo sedem miest v Španielsku, Nemecku a vo Francúzsku zameranú na potvrdenie účinnosti a terénnej bezpečnosti lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok pri liečbe respiračného ochorenia ošipaných spojeného s patogénmi *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* a *H. parasuis*. Štúdia sa uskutočnila správne a v súlade so súčasnými vedeckými štandardmi. Na kontrolu sa použil enrofloxacín 5 % injekčný roztok. Klinická účinnosť sa hodnotila na základe priemernej kumulatívnej miery zlyhania v 5. deň a 11. deň po liečbe. Priemerná kumulatívna miera zlyhania pre liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok v tejto terénnej štúdii bola 8,9 % v 5. deň a 20,7 % v 11. deň. V prípade referenčného lieku bola priemerná kumulatívna miera zlyhania 13,5 % v 5. deň a 27,3 % v 11. deň. Na základe týchto výsledkov sa preukázalo, že liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok v jednej intramuskulárnej dávke 30 mg/kg telesnej hmotnosti nie je podradený pozitívnej kontrole enrofloxacínu 5 % injekčný roztok.

Výbor má však veľké výhrady v súvislosti s vysokou variabilitou miery zlyhania v klinickej terénnej štúdii v 11. deň po liečbe (primárny koncový bod). Preskúmalo sa sedem miest v troch krajinách. Priemerná miera zlyhania v 11. deň je 20,7 % pre liek Nuflor Swine Once a 27,3 % pre porovnávací liek, ale medzi miestami sa pozorovala vysoká variabilita. Miera zlyhania pre liek Nuflor Swine Once sa pohybovala od 0 do 56 % v 11. deň a bola podobná porovnávaciemu lieku enrofloxacínu s hodnotami od 0 do 42 %. Podľa označenia bola dávka enrofloxacínu 2,5 mg/kg intramuskulárne počas 3 dní. Je dobre známe, že dávka enrofloxacínu 2,5 mg/kg nie je v súlade s aktuálnymi poznatkami o optimálnom dávkovaní fluorochinolónu, ktoré si vyžaduje vysoké dávky 5 mg/kg počas liečebného

obdobia 3 – 5 dní. Tieto vyššie dávky a trvanie liečby sú povolené v mnohých členských štátoch EÚ, napríklad v Dánsku, Holandsku a Spojenom kráľovstve.

2.2. Korelácia medzi koncentráciou v plazme a koncentráciou v pľúcach alebo vysokou mierou zlyhania

Výbor zvažoval, či koncentrácia lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok po korekcii z hľadiska viazania na plazmatické proteíny dostatočne koreluje s koncentráciou v pľúcach (cieľové miesto) a či to vysvetľuje vysokú mieru zlyhania.

Nie sú k dispozícii žiadne rozsiahle informácie o distribúcii flórfenikolu v mieste infekcie. Na základe dostupných farmakokinetických údajov týkajúcich sa ošípaných a obmedzených experimentov u iných druhov je rozumné predpokladať, že koncentrácie flórfenikolu môžu byť na rovnakej úrovni ako v plazme. *A. pleuropneumoniae* je jediný organizmus z troch cieľových patogénov, ktorý vychytávajú alveolárne makrofágy a ukladajú ho do vnútrobunkových vezikúl, takže existuje možnosť opakovanej infekcie, keď makrofágy zomrú. To by znamenalo, že účinné antibiotikum musí buď preniknúť do miesta akumulovania *A. pleuropneumoniae* (t. j. do vezikúl makrofágov), alebo sa musí udržiavať v dostatočnej koncentrácii v mimobunkovom prostredí, kým sa *A. pleuropneumoniae* neuvolní z vezikúl po smrti makrofágov.

Príčiny pozorovanej vysokej variability miery zlyhania v klinickej terénnej štúdii nie sú známe a nemožno ich určiť na základe tejto štúdie ani na základe iných údajov predložených počas tohto postupu pri predložení podnetu. Pretrvávajúce *A. pleuropneumoniae* v alveolárnych makrofágoch môže byť jedným možným vysvetlením týchto výsledkov, ktoré ale nebolo overené klinickými údajmi.

2.3. Trvanie účinku

Výbor zvažoval, či existuje zreteľný „postantibiotický účinok“ a vnútrobunkové účinky, ktoré by odôvodnili použitie tohto dlhodobého pôsobiaceho prípravku, pretože koncentrácie v plazme sa nemusia udržať nad hodnotou MIC počas obdobia liečby.

Podľa údajov o MIC z najnovších izolátov získaných z ošípaných trpiacich respiračným ochorením v priebehu posledných 5 rokov mal flórfenikol stabilné hodnoty MIC s rozsahmi MIC 0,06 – –1 µg/ml pre každý z patogénov *P. multocida* a *A. pleuropneumoniae* a 0,125 – –0,5 µg/ml pre patogén *H. parasuis*. Flórfenikol je baktériostatický a jeho pôsobenie je závislé od času.

Postantibiotický účinok a postantibiotický subinhibičný účinok proti flórfenikolu sa pozorovali v prípade troch kmeňov *P. multocida* a troch kmeňov *A. pleuropneumoniae* s hodnotou MIC 0,5 µg/ml *in vitro*. Schopnosť antibiotika vyvolať postantibiotický účinok je teoreticky atraktívnou vlastnosťou, pretože koncentrácia antibiotika môže klesnúť pod hodnotu MIC pre danú baktériu, ale antibiotikum si môže udržať svoju schopnosť účinne potláčať rast baktérií. Úloha postantibiotického účinku z hľadiska účinnosti je však otázná a nemožno vyvodiť žiadne jednoznačné závery, pokiaľ ide o trvanie účinku.

Farmakokinetické a farmakodynamické modely využívajúce nespracované údaje, ktoré predložil žiadateľ, môžu poskytovať ďalšie vysvetlenie odlišných mier zlyhania liečby v klinickej terénnej štúdii. Liek Nuflor Swine Once ako taký nie je klasickým dlhodobým pôsobiacim liekom a jedná dávka 30 mg/ml sa považuje za nedostatočnú na liečbu infekcií dýchacích ciest, pri ktorých majú niektoré patogény hodnotu MIC 1 µg/ml.

2.4. Význam dávky pre rozvoj antimikrobiálnej rezistencie

Výbor zvažoval, či navrhovaná jednorazová dávka 30 mg/kg telesnej hmotnosti intramuskulárne môže viesť k dlhému subterapeutickému obdobiu (napr. pod hranicou MIC), a teda k rozvoju rezistencie voči flórfenikolu.

Farmakokinetické údaje nasvedčujú tomu, že eliminácia účinnej látky je nezávislá od zloženia a dávkovania, pokiaľ sa dokončí fáza absorpcie. Nie sú však k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o konečných fázach, ktoré by umožnili rozsiahle porovnanie lieku Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok s konvenčnými prípravkami, pokiaľ ide o trvanie subterapeutických koncentrácií. Preto možno len ťažko odhadnúť vplyv lieku na rozvoj rezistencie voči flórfenikolu pri používaní v navrhovanej jednorazovej dávke 30 mg/kg telesnej hmotnosti intramuskulárne v porovnaní s povolenými režimami dávkovania. Na základe dostupných údajov nie je možné v tomto prípade určiť, či riziko miery rozvoja rezistencie závisí od dávky. Liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok však v navrhovanom dávkovaní v každom prípade nespĺňa zásady zodpovedného používania antimikrobiálnych látok uvedené v stratégii výboru CVMP pre antimikrobiálne látky na roky 2011 – 2015 z dôvodu výhrad v súvislosti s chýbajúcou účinnosťou.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Liek Nuflor Swine Once je indikovaný na liečbu respiračného ochorenia ošipaných spojeného s citlivými patogénmi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* a *Haemophilus parasuis* v jednej intramuskulárnej dávke 30 mg/kg telesnej hmotnosti. V hlavnej multicentrickej randomizovanej kontrolovanej terénnej štúdii sa však nepodarilo jednoznačne preukázať jeho účinnosť. Liečba akútnej infekcie dýchacích ciest ošipaných liekom Nuflor Swine Once v jednej intramuskulárnej dávke 30 mg/kg telesnej hmotnosti odhalila vysokú mieru zlyhania v 11. deň po liečbe. Preskúmalo sa sedem miest v troch krajinách. Priemerná miera zlyhania v 11. deň je 20,7 % pre liek Nuflor Swine Once a 27,3 % pre referenčný liek (enrofloxacin 5 % injekčný roztok), ale medzi miestami sa pozorovala vysoká variabilita v miere zlyhania v 11. deň v rozmedzí od 0 do 56 %. Táto vysoká variabilita v miere zlyhania odhalila riziko nedostatočnej klinickej účinnosti, takže predstavuje problém z hľadiska starostlivosti o zvieratá.

Príčiny týchto pozorovaní nie sú známe a nemožno ich určiť na základe tejto štúdie ani na základe iných údajov predložených počas tohto postupu pri predložení podnetu. Jedným vysvetlením vysokej miery zlyhania lieku Nuflor Swine Once môže byť krátke trvanie pôsobenia účinnej koncentrácie v miestach infekcie. Miesta infekcie predmetných patogénov zahŕňajú tekutinu epitelovej výstelky priedušiek, epitel priedušiek a alveolárne makrofágy. Nie sú dostupné žiadne informácie o distribúcii flórfenikolu v týchto miestach u ošipaných, ale obmedzené experimenty u iných druhov nasvedčujú tomu, že koncentrácia môže byť približne podobná koncentracii v plazme.

Vo viacerých štúdiách sa zistilo, že hodnota MIC pre *A. pleuropneumoniae* a *P. multocida* sa pohybuje od 0,25 do 1 µg/ml s MIC₉₀ 0,5 µg/ml. V terénnych štúdiách bola u niektorých izolátov hodnota MIC 1 µg/ml. Oficiálny klinický kritický bod pre citlivosť voči flórfenikolu je ≤ 2 µg/ml. Pôsobenie flórfenikolu je závislé od času, pričom aktívna koncentrácia musí byť po určitú dobu nad hranicou MIC. Liek Nuflor Swine Once v jednej dávke 30 mg/kg telesnej hmotnosti intramuskulárne vedie ku koncentrácii flórfenikolu v plazme vyššej ako 0,5 µg/ml počas približne 72 hodín. Koncentrácia 1 µg/ml sa môže udržiavať približne 36 hodín, kým koncentrácia 2 µg/ml sa udržiava len veľmi krátko.

Výbor CVMP sa preto domnieva, že liek Nuflor Swine Once nespĺňa zásady zodpovedného používania antimikrobiálnych látok, a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je záporný.

Záver

Výbor CVMP po zvážení všetkých údajov predložených písomne a počas ústnych vysvetlení dospel k záveru, že pozorovaná vysoká a variabilná miera klinického zlyhania v klinickej terénnej štúdii v 11. deň po liečbe sa považuje za neprijateľnú. Okrem toho sa nedá vylúčiť, že jedna intramuskulárna dávka 30 mg/kg telesnej hmotnosti tejto antimikrobiálnej látky závislej od času nestačí na liečbu infekcií dýchacích ciest najmä v prípade patogénov s hodnotou MIC ≥ 1 µg/ml.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika je záporný, a odporučil zamietnuť žiadosť o udelenie povolenia na uvedenie na trh pre liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok a pozastaviť existujúce povolenia na uvedenie na trh (pozri prílohu I).

Odôvodnenie zamietnutia žiadosti o udelenie povolení na uvedenie na trh

Výbor CVMP zvážil všetky údaje predložené písomne a v rámci ústneho vysvetlenia a dospel k záveru, že:

- pozorovaná vysoká a variabilná miera klinického zlyhania v klinickej terénnej štúdii v 11. deň po liečbe sa považuje za neprijateľnú;
- nedá sa vylúčiť, že jedna intramuskulárna dávka 30 mg/kg telesnej hmotnosti tejto antimikrobiálnej látky závislej od času nestačí na liečbu infekcií dýchacích ciest najmä v prípade patogénov s hodnotou MIC ≥ 1 µg/ml;

a žiadosť nespĺňa kritériá pre udelenie povolenia v súvislosti s účinnosťou. Výbor CVMP preto odporúča zamietnuť žiadosť o udelenie povolenia na uvedenie na trh pre liek Nuflor Swine Once 450 mg/ml injekčný roztok a súvisiace názvy a pozastaviť existujúce povolenia na uvedenie lieku na trh.

Príloha III

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Príslušné vnútroštátne orgány koordinované referenčným členským štátom zaistia splnenie nasledujúcej podmienky držiteľom povolenia na uvedenie na trh:

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má prehodnotiť výber liečebnej dávky a poskytnúť dodatočné klinické údaje na potvrdenie účinnosti zamýšľaného dávkovania pri liečbe respiračného ochorenia ošípaných spojeného s patogénmi *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* a *H. parasuis* v terénnych podmienkach.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má poskytnúť klinickú terénnu štúdiu uskutočnenú v súlade s dobrou klinickou praxou. Táto štúdia má zahŕňať dostatočne vysoký počet cieľových zvierat na zaistenie platnosti výsledkov z hľadiska klinického významu i štatistickej významnosti. Návrh tejto terénnej štúdie má vychádzať z návrhu terénnej štúdie V-0049-0059, pokiaľ ide o kritériá zaradenia a vylúčenia a klinické koncové body. Je dôležité potvrdiť pred liečbou etiológiu ochorenia odobratím vzoriek dostatočného počtu zvierat v každom mieste štúdie podľa možnosti transtracheálnou lavážou a predložiť údaje o citlivosti pre liek Nuflor Swine Once i pre kontrolný liek. Na porovnanie s pozitívnym kontrolným liekom sa má použiť metóda testovania nepodradenosti. Tento kontrolný liek má podľa možnosti patriť do odlišnej triedy antimikrobiálnych látok s preukázanou dostatočnou účinnosťou (napr. tulatromycín).