

## **Priloga I**

**Seznam imen, farmacevtska oblika, jakost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ciljna živalska vrsta, način uporabe , predlagatelj v državi članici**

| <b>Država članica EU / EEA</b> | <b>Predlagatelj</b>                                                                    | <b>Ime zdravila</b>                                | <b>Izmišljeno ime</b> | <b>Farmacevtska oblika</b> | <b>Jakost</b> | <b>Ciljna živalska vrsta</b> | <b>Način uporabe</b> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|------------------------------|----------------------|
| Austrija <sup>1</sup>          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Belgija                        | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Bulgarija <sup>1</sup>         | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Ciper                          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Češka                          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Danska                         | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | PigFlor Once                                       | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Estonija                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |

<sup>1</sup> Marketing authorisation granted

| <b>Država članica EU / EEA</b> | <b>Predlagatelj</b>                                                                    | <b>Ime zdravila</b>                                         | <b>Izmišljeno ime</b> | <b>Farmacevtska oblika</b> | <b>Jakost</b> | <b>Ciljna živalska vrsta</b> | <b>Način uporabe</b> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|------------------------------|----------------------|
| Francija <sup>1</sup>          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection          | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Nemčija <sup>1</sup>           | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection          | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Grčija                         | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection          | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Madžarska                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection          | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Irska                          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection          | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Italija                        | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Latvija                        | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection          | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |

| <b>Država članica EU / EEA</b> | <b>Predlagatelj</b>                                                                    | <b>Ime zdravila</b>                                | <b>Izmišljeno ime</b> | <b>Farmacevtska oblika</b> | <b>Jakost</b> | <b>Ciljna živalska vrsta</b> | <b>Način uporabe</b> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|------------------------------|----------------------|
| Litva                          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Luksemburg                     | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Malta                          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Nizozemska                     | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Poljska                        | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Portugalska                    | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Romunija <sup>1</sup>          | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |

| <b>Država članica EU / EEA</b> | <b>Predlagatelj</b>                                                                    | <b>Ime zdravila</b>                                      | <b>Izmišljeno ime</b> | <b>Farmacevtska oblika</b> | <b>Jakost</b> | <b>Ciljna živalska vrsta</b> | <b>Način uporabe</b> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|------------------------------|----------------------|
| Slovaška                       | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection       | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Slovenija                      | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection       | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Španija                        | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |
| Velika Britanija               | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>Nizozemska | Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection       | florfenicol           | Raztopina za injiciranje   | 450 mg/ml     | Prašiči                      | Intramuskularno      |

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev odobritve dovoljenj za promet z zdravilom**

# Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Nuflor Swine Once 450 mg / ml raztopina za injiciranje

## 1. Uvod

Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje zdravilno učinkovino florfenikol. Florfenikol je strukturno soroden tiamfenikolu in ima podoben farmakološki profil. Zdravilno učinkovino vsebujejo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so odobrena v več državah Evropske unije za zdravljenje bolezni dihal pri govedu in prašičih. To zdravilo je namenjeno zdravljenju prašičev z okužbami dihal, ki jih povzročajo sevi bakterij *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Pasteurella multocida*, ki so občutljive za florfenikol. Predlagani odmerek je 30 mg florfenikola/kg telesne mase, ki se ga daje intramuskularno z enkratnim injiciranjem.

Predlagatelj je predložil vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje po decentraliziranem postopku. V skladu s členom 13(3) dopolnjene Direktive 2001/82/ES gre za „hibridno vlogo“, ki se nanaša na referenčno zdravilo Nuflor Swine Once 300 mg/ml raztopina za injiciranje (FR/V/0118/001). Zdravilo Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje se od referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini razlikuje po višji koncentraciji zdravilne učinkovine, enkratni aplikaciji, spremenjenih terapevtskih indikacijah in po drugačnem pomožnem topilu. Predlagatelj je vlogo predložil Nemčiji kot referenčni državi članici ter zadevnim državam članicam Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Cipru, Češki republiki, Danski, Estoniji, Franciji, Grčiji, Madžarski, Irski, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Malti, Nizozemski, Poljski, Portugalski, Romuniji, Slovaški, Sloveniji, Španiji in Združenemu kraljestvu.

Med decentraliziranim postopkom je Danska ugotovila morebitna resna tveganja, povezana z visoko stopnjo neuspešnosti zdravljenja, ki so jo zabeležili med ključno klinično terensko študijo, ter z obstoječo nevarnostjo za razvoj odpornosti mikrobov proti florfenikolu. Ta vprašanja so ostala nerešena, zato je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, ki je bil napoten na usklajevalno skupino za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Zadevne države članice niso uspele doseči dogovora v zvezi z zdravilom, zato je bila zadeva 19. decembra 2011 predložena odboru CVMP.

Napotitveni postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES je bil sprožen zaradi pomislekov, da predlagatelj ni v zadovoljivi meri dokazal klinične učinkovitosti zdravila Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje pri enkratnem intramuskularnem odmerku 30 mg/kg telesne mase za zdravljenje bolezni dihal pri prašičih. Zadržki so se pojavili zaradi visoke stopnje neuspešnosti zdravljenja, zabeležene med ključno terensko študijo, in izbire zdravila za pozitivno kontrolo ter njegovih odmerkov, uporabljenih v tej terenski študiji. Vprašanja so se pojavila tudi glede dajanja enkratnega odmerka, in sicer glede vzdrževanja koncentracije nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) ter povečanega tveganja za razvoj odpornosti na antimikrobna zdravila.

13. junija 2012 je CVMP sprejel mnenje v zvezi z omenjeno napotitvijo. V mnenju je priporočil odobritev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje pod pogojem, da predlagatelj zagotovi dodatne podatke o učinkovitosti. 31. avgusta 2012, med pisnim delom postopka stalnega odbora, je Nizozemska vložila ugovor zoper mnenje, ki ga je 13. junija 2012 sprejel CVMP. 27. septembra 2012 je potekalo plenarno zasedanje stalnega odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Stalni odbor je opazil velike nejasnosti v mnenju CVMP o zdravilu Nuflor Swine Once 450 mg/kg raztopina za injiciranje pri oceni razmerja med tveganji in koristmi, zlasti v zvezi z učinkovitostjo zdravila in ustreznim odmerjanjem. Upošteval je, da je CVMP priporočil odobritev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom pod pogojem, da se zagotovijo dodatni klinični podatki o učinkovitosti tega zdravila za uporabo v veterinarski

medicini. Ob upoštevanju nejasnosti in pomanjkanja podatkov je stalni odbor zaključil, da bi moral CVMP ponovno preučiti mnenje in še enkrat oceniti razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Nuflor Swine Once 450 mg/kg raztopina za injiciranje. Evropska komisija je 3. oktobra 2012 v dopisu pozvala CVMP, naj ponovno preuči mnenje, ki ga je sprejel dne 13. junija 2012.

Treba je omeniti, da so od začetka napotitvenega postopka dovoljenje za promet z zdravilom Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje odobrile Avstrija, Bolgarija, Francija, Nemčija in Romunija.

## 2. Ocena predloženih podatkov

Da bi razrešili vprašanja, sprožena z napotitvenim postopkom, je predlagatelj predložil vse razpoložljive podatke o učinkovitosti zdravila Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje. Po preučitvi predloženih podatkov je CVMP glede vprašanj, ki jih je v sporočilu poslala Nemčija, podal zaključke, ki so navedeni v nadaljevanju.

### 2.1. Relevantnost izbire zdravila za pozitivno kontrolo

CVMP je preučil izbiro uporabljenega zdravila za pozitivno kontrolo in način njegovega odmerjanja ter tudi primernost primerjave časovno odvisnega antimikrobnega zdravila (florfenikola) in od koncentracije odvisnega antimikrobnega zdravila (enrofloksacina).

Glede na zakonske določbe iz Priloge I Direktive 2001/82/ES mora biti zdravilo za pozitivno kontrolo odobreno zdravilo, ki je skladno z veljavno evropsko zakonodajo. Drugih navodil glede izbire ustreznega zdravila za kontrolo, na primer glede primerjave časovno odvisnega antimikrobnega zdravila z od koncentracije odvisnim antimikrobnim zdravilom, zadevna smernica EMEA/CVMP/627/01-FINAL ne vsebuje. CVMP je presodil, da je referenčno zdravilo (5-odstotna raztopina enrofloksacina za injiciranje) odobreno zdravilo, ki je v skladu z ustrežno evropsko zakonodajo, in da je bil način odmerjanja, uporabljen v terenski študiji, skladen z vsemi označbami glede zdravila v državah, zajetih v terenske študije.

Predlagatelj je predložil multicentrično, randomizirano, nadzorovano terensko študijo, ki je potekala na sedmih lokacijah v Španiji, Nemčiji in Franciji. Z njo je želel potrditi učinkovitost in varnost zdravila Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje, namenjenega zdravljenju bolezni dihal pri prašičih, ki jih povzročajo mikrobi *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* in *H. parasuis*. Študija je bila dobro izvedena in v skladu s trenutnimi znanstvenimi standardi. Za kontrolo so uporabili 5-odstotno raztopino enrofloksacina za injiciranje. Klinično učinkovitost zdravila so ocenili na podlagi povprečne kumulativne stopnje neuspešnosti 5. in 11. dan po končanem zdravljenju. Povprečna kumulativna stopnja neuspešnosti zdravljenja z zdravilom Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje, zabeležena v terenski študiji, je 5. dan znašala 8,9 %, 11. dan pa 20,7 %. Povprečna kumulativna stopnja neuspešnosti zdravljenja z referenčnim zdravilom je 5. dan znašala 13,5 %, 11. dan pa 27,3 %. Ti rezultati so pokazali, da je učinkovitost zdravila Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje pri enkratnem intramuskularnem odmerku 30 mg/kg telesne mase najmanj enakovredna učinkovitosti 5-odstotne raztopine enrofloksacina za injiciranje.

Kljub temu je bil Odbor izjemno zaskrbljen zaradi zelo spremenljivih stopenj neuspešnosti zdravljenja, zabeleženih v klinični terenski študiji 11. dan po zdravljenju (primarni cilj). Pod drobnogled so vzeli sedem lokacij v treh državah. Povprečna stopnja neuspešnosti zdravljenja, zabeležena 11. dan, je bila 20,7 % za zdravilo Nuflor Swine Once oziroma 27,3 % za primerjalno zdravilo, vendar pa je bilo opaženo veliko odstopanje med posameznimi lokacijami. Stopnja neuspešnosti zdravljenja z zdravilom Nuflor Swine Once, zabeležena 11. dan, je znašala od 0 do 56 % in je bila podobna stopnji za primerjalno zdravilo enrofloksacin, ki se je gibala od 0 do 42 %. Enrofloksacin so dajali 3 dni v

intramuskularnem odmerku 2,5 mg/kg, kot je bilo označeno na nalepki. Kot je znano, odmerek enrofloksacina 2,5 mg/kg ni v skladu s trenutnimi spoznanji o optimalnem odmerjanju fluorokinolona, ki zahteva večje odmerke 5 mg/kg v obdobju zdravljenja, ki traja od 3 do 5 dni. Omenjeni večji odmerki in trajanje zdravljenja so odobreni v več državah članicah EU, na primer na Danskem, Nizozemskem in v Združenem kraljestvu.

## **2.2. Korelacija med plazemskimi koncentracijami in pljučnimi koncentracijami oziroma visoko stopnjo neuspešnosti zdravljenja**

Odbor je preučil, ali obstaja ustrezna korelacija med plazemskimi koncentracijami zdravila Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje, ko se omogoči vezava na plazemske beljakovine, in pljučnimi koncentracijami (npr. na tarčnih mestih) ter ali je lahko ta korelacija vzrok za visoko stopnjo neuspešnosti zdravljenja.

O porazdelitvi florfenikola na mestu okužbe ni na voljo nobenih zanesljivih podatkov. Na podlagi razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov za prašiče in nekaterih poskusov pri drugih živalskih vrstah pa je mogoče utemeljeno sklepati, da je koncentracija florfenikola na teh mestih enaka kot v plazmi. *A. pleuropneumoniae* je edini organizem od treh ciljnih patogenov, ki se veže na alveolarne makrofage in se naseli znotraj celic v veziklih ter lahko povzroči ponovno okužbo, ko makrofagi propadejo. To pomeni, da mora učinkoviti antibiotik doseči mesto, kjer se nahaja *A. pleuropneumoniae* (tj. v makrofagih), bodisi v zadostni koncentraciji obstati v zunajceličnem prostoru, dokler se *A. pleuropneumoniae* ne sprosti iz veziklov, ko makrofagi propadejo.

Razlogi za zelo spremenljive stopnje neuspešnosti zdravljenja, opažene v klinični terenski študiji, niso znani in jih je nemogoče ugotoviti iz študije ali na podlagi drugih podatkov, ki so bili predloženi med napotitvenim postopkom. Eden od možnih vzrokov za odstopanja bi lahko bila vztrajna prisotnost *A. pleuropneumoniae* v alveolarnih makrofagih, vendar pa tega ni mogoče potrditi s kliničnimi podatki.

## **2.3. Trajanje učinka**

Odbor je preučil, ali ima zdravilo tudi po zdravljenju dober antibiotični učinek in dober učinek znotraj celic, ki bi lahko upravičila uporabo dolgo delujočega zdravila glede na dejstvo, da med samim zdravljenjem plazemske koncentracije morda ne dosega vrednosti nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK).

Glede na podatke o MIK, pridobljenih iz izoliranih patogenov prašičev z boleznimi dihal v zadnjih 5 letih, so za florfenikol veljale enakomerne MIK, ki so znašale od 0,06 do 1 µg/ml za posamezni patogen *P. multocida* oziroma *A. pleuropneumoniae* ter od 0,125 do 0,5 µg/ml za *H. parasuis*. Florfenikol deluje bakteriostatično in v odvisnosti od časa.

Postantibiotični učinek in subinhibitorni učinek po jemanju antibiotikov sta bila opažena pri treh sevih *P. multocida* in treh sevih *A. pleuropneumoniae* z MIK 0,5 µg/ml *in vitro*. Teoretično gledano je sposobnost antibiotika, da sproži postantibiotični učinek, dobrodošla lastnost, saj lahko tako koncentracije antibiotika padejo pod MIK, ki veljajo za bakterijo, in kljub temu še vedno učinkovito zavirajo rast bakterij. V praksi je vloga postantibiotičnega učinka pri učinkovitosti zdravila sporna, tako da ni mogoče podati nobenih trdnih zaključkov glede trajanja učinka.

Farmakokinetični/farmakodinamični modeli na podlagi neobdelanih podatkov, ki jih je predložil predlagatelj, bi prav tako lahko pojasnili različne stopnje neuspešnosti zdravljenja, opažene v klinični terenski študiji. Zdravilo Nuflor Swine Once kot tako ni klasično zdravilo z dolgotrajnim delovanjem in enkratni odmerek 30 mg/ml ne zadostuje za zdravljenje okužb dihalnih poti, pri katerih za nekatere patogene veljajo vrednosti MIK 1 µg/ml.

## 2.4. Pomen odmerka za razvoj antimikrobske odpornosti

Odbor je preučil, ali lahko predlagani enkratni intramuskularni odmerek 30 mg/kg telesne mase povzroči dolgotrajne koncentracije pod terapevtsko ravniyo (npr. pod MIK) in s tem razvoj odpornosti na florfenikol.

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov je mogoče sklepati, da izločitev zdravilne učinkovine ni odvisna od sestave in odmerka, v kolikor je bila absorpcija zdravila uspešna. Vendar pa ne obstajajo nobeni farmakokinetični podatki o končnih fazah, na podlagi katerih bi lahko zanesljivo primerjali sestavo zdravila Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje z drugimi običajnimi pripravki glede trajanja koncentracij pod terapevtsko ravniyo. Zato je skoraj nemogoče oceniti, kako predlagani enkratni intramuskularni odmerki 30 mg/kg telesne mase vplivajo na razvoj odpornosti na florfenikol v primerjavi z odobrenimi načini odmerjanja. Na podlagi razpoložljivih podatkov je nemogoče ugotoviti, ali bi bila v tem primeru stopnja razvoja odpornosti odvisna od odmerka. Ne glede na to zdravilo Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje pri predlaganem odmerjanju zaradi pomislekov glede pomanjkanja učinkovitosti ne izpolnjuje načel preudarne rabe antimikrobnih zdravil, vključenih v strategijo CVMP o antimikrobnih zdravilih 2011–2015.

## 3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Zdravilo Nuflor Swine Once je indicirano za zdravljenje boleznih dihal pri prašičih, ki jih povzročajo mikrobi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Pasteurella multocida*, z enkratnim intramuskularnim odmerkom 30 mg/kg telesne mase. Vendar pa v ključni multicentrični, randomizirani, nadzorovani terenski študiji ni bilo mogoče jasno potrditi njegove učinkovitosti. Pri prašičih so na 11. dan po zdravljenju akutnih okužb dihalnih poti z zdravilom Nuflor Swine Once pri enkratnem intramuskularnem odmerku 30 mg/kg telesne mase opazili visoke stopnje neuspešnosti zdravljenja. Pod drobnogled so vzeli sedem lokacij v treh državah. Povprečna stopnja neuspešnosti zdravljenja, zabeležena na 11. dan, je bila 20,7 % za zdravilo Nuflor Swine Once oziroma 27,3 % za referenčno zdravilo (5-odstotno raztopino enrofloksacina za injiciranje), vendar pa je bilo opaženo veliko odstopanje med posameznimi lokacijami, saj so se stopnje neuspešnosti gibale od 0 do 56 %. Tako spremenljive stopnje neuspešnosti zdravljenja kažejo na možnost pomanjkanja klinične učinkovitosti, zaradi česar je lahko ogroženo dobro počutje živali.

Razlogi za opažena odstopanja niso znani in jih je nemogoče ugotoviti na podlagi študije ali drugih podatkov, ki so bili predloženi med napotitvenim postopkom. Eden od možnih vzrokov za visoko stopnjo neuspešnosti zdravljenja z zdravilom Nuflor Swine Once bi lahko bila kratkotrajna prisotnost aktivnih koncentracij na mestih okužbe. Kadar gre za zadevne patogene, so mesta okužbe bronhialna epitelijska tekočina, bronhialni epitelij in alveolarni makrofagi. Podatki o porazdelitvi florfenikola na teh mestih pri prašičih niso na voljo, vendar pa nekateri poskusi pri drugih živalskih vrstah kažejo na to, da bi bila lahko koncentracija približno podobna koncentraciji v plazmi.

Več študij je pokazalo, da se vrednosti MIK za *A. pleuropneumoniae* in *P. multocida* gibljejo med 0,25 in 1 µg/ml z MIK<sub>90</sub> 0,5 µg/ml. V terenskih študijah so pri nekaterih izoliranih patogenih zabeležili MIK 1 µg/ml. Uradna klinična mejna vrednost za občutljivost za florfenikol je ≤ 2 µg/ml. Ker je delovanje florfenikola odvisno od časa, mora biti aktivna koncentracija določen čas nad MIK. Pri enkratnem intramuskularnem odmerku 30 mg/kg telesne mase zdravila Nuflor Swine Once koncentracija florfenikola v plazmi ostane nad 0,5 µg/ml približno 72 ur. Približno 36 ur je lahko vrednost 1 µg/ml, medtem ko koncentracija 2 µg/ml obstane zelo kratek čas.

Zato je CVMP menil, da zdravilo Nuflor Swine Once ne izpolnjuje načel o preudarni rabi antimikrobnih zdravil, in je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi negativno.

## **Sklep**

Na podlagi predložene pisne dokumentacije in ustnih obrazložitev je CVMP zaključil, da visoke in spremenljive stopnje klinične neuspešnosti zdravljenja, opažene v klinični terenski študiji 11. dan po zdravljenju, niso sprejemljive. Poleg tega ni mogoče povsem izključiti možnosti, da enkratni intramuskularni odmerek 30 mg/kg telesne mase tega časovno odvisnega antimikrobnega zdravila ne zadostuje za učinkovito zdravljenje okužb dihalnih poti, zlasti tistih, pri katerih za patogene veljajo vrednosti MIK  $\geq 1$  µg/ml.

Zato je CVMP zaključil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi negativno, in priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje ter začasni umik obstoječih dovoljenj za promet z njim (glejte Prilogo I).

Podlaga za zavrnitev izdaje dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi predložene pisne dokumentacije in ustnih obrazložitev je CVMP zaključil, da:

- visoke in spremenljive stopnje klinične neuspešnosti zdravljenja, opažene v klinični terenski študiji 11. dan po zdravljenju, niso sprejemljive;
- ni mogoče povsem izključiti možnosti, da enkratni intramuskularni odmerek 30 mg/kg telesne mase tega časovno odvisnega antimikrobnega zdravila ne zadostuje za učinkovito zdravljenje okužb dihalnih poti, zlasti tistih, pri katerih za patogene veljajo vrednosti MIK  $\geq 1$  µg/ml;

in da vloga zaradi vprašljive učinkovitosti zdravila ne izpolnjuje pogojev za pridobitev dovoljenja. Zato je CVMP priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Nuflor Swine Once 450 mg/ml raztopina za injiciranje in povezanimi imeni ter začasni umik obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom.

## Priloga III

### **Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom**

Pristojni nacionalni organi, ki jih usklajuje referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolni naslednji pogoj:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ponovno preučiti predlagani odmerek in predložiti dodatne klinične dokaze, pridobljene v dejanskih razmerah na terenu, s katerimi bi potrdili, da je predlagani odmerek učinkovit pri zdravljenju bolezni dihal pri prašičih, ki so povezane s ciljnim patogeni *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* in *H. parasuis*.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti klinično terensko študijo v skladu z dobro klinično prakso. V študijo mora vključiti zadostno število ciljnih živali, da zagotovi veljavne rezultate, tako v smislu klinične kot tudi statistične pomembnosti. Terensko študijo mora zasnovati po vzorcu terenske študije V-0049-0059, tj. vključiti mora podobne vključitvene/izključitvene kriterije in klinične končne točke. Pomembno je tudi, da potrdi vzrok bolezni, tako da pred začetkom zdravljenja odvzame vzorce zadostnega števila opazovanih živali na vsaki izmed lokacij študije, najbolje s transtrahealno aspiracijo, in predloži podatke o občutljivosti za zdravilo Nuflor Swine Once in za kontrolno zdravilo. Uporabiti mora tudi zdravilo za pozitivno kontrolo za primerjavo učinkov, ki morajo biti najmanj enakovredni. Priporočeno je, da uporabi kontrolno zdravilo iz druge skupine antimikrobnih zdravil, katerega učinkovitost je že bila dokazana, npr. tulatromicin.