

Приложение I

Списък на страните членки на Европейския съюз в които ветеринарномедицинския продукт е регистриран, фармацевтична форма, състав, видове животни за които е предназначен, начин на приложение, притежател на лиценза за употреба

Държава Членка/ЕС	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на продукта	Активна субстанция	Фармацевтична форма	Численост	Видове животни	Начин на приложение
Австрия ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Белгия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
България ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Кипър	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Република Чехия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Дания	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	PigFlor Once	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Естония	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно

¹ Издаден Лиценз за употреба

Държава Членка/ЕС	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на продукта	Активна субстанция	Фармацевтична форма	Численост	Видове животни	Начин на приложение
Франция ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Германия ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Гърция	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Унгария	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Ирландия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Италия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Латвия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно

Държава Членка/ЕС	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на продукта	Активна субстанция	Фармацевтична форма	Численост	Видове животни	Начин на приложение
Литва	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Люксембург	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Малта	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Холандия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Полша	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Португалия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Румъния ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Словакия	Intervet International B.V.	Nuflor Swine Once 450	florfenicol	Инжекционна	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно

Държава Членка/ЕС	Притежател на лиценза за употреба	Наименование на продукта	Активна субстанция	Фармацевтична форма	Численост	Видове животни	Начин на приложение
	Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	mg/ml solution for injection		суспензия			
Словения	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Испания	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно
Великобритания	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Холандия	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Инжекционна суспензия	450 mg/ml	Свине	Интрамускулно

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ за издаване на разрешения за употреба

Цялостно обобщение на научната оценка на Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор

1. Въведение

Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор съдържа флорфеникол (*florfenicol*) като активна субстанция. Флорфеникол е структурно свързан с тиамфеникол и има подобен фармакологичен профил. Активната субстанция е включена във ветеринарномедицински продукти, лицензирани понастоящем в няколко страни в Европейския съюз, за употреба при говеда и свине за лечение на респираторни заболявания. Този продукт е предназначен за употреба при свине за лечение на респираторни инфекции, причинени от щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Pasteurella multocida*, чувствителни към флорфеникол. Предложената доза е 30 mg флорфеникол/kg телесно тегло, която се прилага интрамускулно като еднократна инжекция.

Заявителят подава заявление за децентрализирана процедура за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор. Това е „хибридно заявление“ съгласно член 13, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО, както е изменена, отнасящо се до референтния продукт Nuflor Swine 300 mg/ml инжекционен разтвор (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор се различава от референтния ветеринарномедицински продукт по по-висока концентрация на активната субстанция, еднократното приложение, промяната в терапевтичното показание, но също така и по различния ко-солвент. Заявлението е подадено до Германия като референтна държава членка и до Австрия, Белгия, България, Кипър, Чешката република, Дания, Естония, Франция, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Испания и Обединеното кралство като държави членки, имащи отношение по въпроса.

Потенциални сериозни рискове са идентифицирани по време на децентрализираната процедура от Дания по отношение на високия процент на неуспех, наблюдаван в основното полево клинично изпитване и вероятността от развитие на антимикробна резистентност към флорфеникол. Тези въпроси остават нерешени и затова е започнато сезиране по член 33, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – ветеринарни продукти (CMD(v)). Засегнатите държави членки не успяват да постигнат съгласие по отношение на продукта и затова въпросът е отнесен до CVMP на 19 декември 2011 г.

Сезирането по член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО е започнато поради опасения, че заявителят не е доказал по удовлетворителен начин клиничната ефикасност на Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор като еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло при лечението на респираторни заболявания при свинете. Изразяват се опасения относно високия процент на неуспех, наблюдаван в основното полево проучване, както и избора и дозата на продукта, използван в това полево проучване за положителен контрол. Също така принципът на прилагане на еднократна доза е поставен под въпрос по отношение на постоянната концентрация над минималната инхибираща концентрация (MIC) и повишената вероятност от развитие на антимикробна резистентност.

На 13 юни 2012 г. CVMP приема становище по отношение на това сезиране. Становището препоръчва издаване на разрешение за употреба за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор при спазване на условие за предоставяне на допълнителни данни за ефикасност. На 31 август 2012 г., по време на писмената фаза на процедурата на Постоянния комитет, Нидерландия подава възражение

срещу становището, прието от CVMP на 13 юни 2012 г. На 27 септември 2012 г. се провежда пленарно заседание на Постоянния комитет по ветеринарномедицинските продукти. Постоянният комитет отбелязва, че са налице сериозни неясноти в становището на CVMP за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор във връзка с оценката на съотношението полза/риск, по-специално по отношение на ефикасността на продукта и подходящото дозиране. Постоянният комитет отбелязва, че CVMP препоръчва издаване на разрешение за употреба на продукта при спазване на условие за искане на допълнителни клинични данни за ефикасността на ветеринарномедицинския продукт. С оглед на несигурността и липсата на данни Постоянният комитет заключава, че CVMP трябва да преразгледа становището и да оцени отново съотношението полза/риск за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор. На 3 октомври 2012 г. Европейската комисия изпраща писмо до CVMP с искане за преразглеждане на становището, прието на 13 юни 2012 г.

Трябва да се отбележи, че от началото на тази процедура по сезиране разрешения за употреба за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор са издадени в Австрия, България, Франция, Германия и Румъния.

2. Оценка на предоставените данни

За да отговори на повдигнатите от сезирането опасения, заявителят представя всички налични данни за ефикасност за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор. Като взема предвид подадените данни, Комитетът прави следните заключения по въпросите, повдигнати в получената от Германия нотификация.

2.1. Обоснованост на избора на продукта, използван за положителен контрол

Комитетът разглежда избрания продукт за положителен контрол и неговата схема на приложение, както и дали е уместно сравнение между време-зависимо антимикробно лекарство средство (флорфеникол) и концентрация-зависимо антимикробно лекарство средство (енрофлоксацин).

Съгласно правните разпоредби, посочени в Приложение I към Директива 2001/82/ЕО, продукт, който служи за положителен контрол, трябва да бъде продукт, разрешен за употреба в съответствие с действащото европейско законодателство. В съответното указание ЕМЕА/CVMP/627/01-FINAL не са включени допълнителни насоки за избора на подходящ продукт за контрол, например време-зависими срещу концентрация-зависими антимикробни лекарствени средства. CVMP отбелязва, че референтният продукт (Енрофлоксацин 5% инжекционен разтвор) е продукт, разрешен за употреба съгласно съответното европейско законодателство, и използваната в полевото проучване схема на дозиране е в съответствие с данните върху етикета в страните, в които се извършват полевите проучвания.

Заявителят представя многоцентрово рандомизирано контролирано полево проучване, включващо общо седем центъра на проучването в Испания, Германия и Франция, за да се потвърди ефикасността и полевата безопасност на Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор в лечението на респираторни заболявания при свинете, свързани с *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* и *H. parasuis*. Проучването е добре проведено и в съответствие с настоящите научни стандарти. За контрол е използван енрофлоксацин 5% инжекционен разтвор. Клиничната ефикасност е оценена на базата на средните кумулативни проценти на неуспех на Ден 5 и Ден 11 след лечението. Средният кумулативен процент на неуспех за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор в това полево проучване е 8,9% на Ден 5 и 20,7% на Ден 11. За референтния продукт средните кумулативни проценти на неуспех са 13,5% и 27,3%, съответно

на Ден 5 и Ден 11. Въз основа на тези резултати Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор като еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло се оказва не по-лош от енрофлоксацин 5% инжекционен разтвор за положителен контрол.

Независимо от това, основната загриженост на Комитета е високата променливост на процентите на неуспех в клиничното полево проучване на Ден 11 след лечението (първична крайна точка). Разследвани са седем центъра в три страни. Средният процент на неуспех на Ден 11 е 20,7% и 27,3% за Nuflor Swine Once и използваното за сравнение лекарство, но се наблюдава голямо вариране между центровете. Процентът на неуспех за Nuflor Swine Once варира от 0 до 56% на Ден 11 и е подобен на този на използваното за сравнение лекарство енрофлоксацин от 0 до 42%. Според етикета дозата на енрофлоксацин е 2,5 mg/kg IM в продължение на 3 дни. Добре известно е, че доза от 2,5 mg/kg енрофлоксацин не отговаря на текущите познания за оптималното дозиране за флуорохинолон, което изисква високи дози от 5 mg/kg за период от 3-5 дни. Тези по-високи дози и продължителност на лечението са разрешени в редица държави членки на ЕС, например Дания, Нидерландия и Обединеното кралство.

2.2. Корелация между плазмените и белодробни концентрации или висок процент на неуспех

Комитетът разглежда въпроса дали плазмените концентрации на Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор, когато се коригират за свързване с плазмените протеини, адекватно корелират с белодробните концентрации (напр. целево място) и дали това обяснява високия процент на неуспех.

Не е налична надеждна информация за разпределението на флорфеникол на мястото на инфекцията. Въз основа на наличните фармакокинетични данни при свинете и ограничените експерименти при други видове е разумно да се предвиди, че концентрациите на флорфеникол могат да бъдат равни на нивото в плазмата. От трите целеви патогена *A. pleuropneumoniae* е единственият организъм, който се поема от алвеоларните макрофаги и се съхранява вътреклетъчно във везикулите и вероятно води до повторно заразяване, когато макрофагите умрат. Това би означавало, че ефективен антибиотик трябва или да проникне до мястото на съхранение на *A. pleuropneumoniae* (т.е. везикулите в макрофагите), или да се поддържа в достатъчна концентрация в извънклетъчната среда, докато *A. pleuropneumoniae* се освободи от везикулите, когато макрофагите умрат.

Причините за наблюдаваната голяма вариация на процентите на неуспех в клиничното полево проучване не са известни и не могат да се определят от това проучване, нито на базата на други данни, представени по време на настоящата процедура по сезиране. Персистирането на *A. pleuropneumoniae* в алвеоларните макрофаги може да бъде възможно обяснение за тези резултатите, но не е потвърдено от клиничните данни.

2.3. Продължителност на ефекта

Комитетът разглежда въпроса дали е налице значителен „постантибиотичен ефект“, както и вътреклетъчни ефекти, които могат да оправдаят този дългодействащ препарат, тъй като плазмените концентрации не могат да бъдат поддържани над MIC за периода на лечение.

Разглеждайки MIC данните от последните изолати, получени от свине, страдащи от респираторни заболявания през последните 5 години флорфеникол показва приемливи MIC с MIC диапазон от 0,06 – 1 µg/ml за всеки от *P. multocida* и *A. pleuropneumoniae*, и 0,125 – 0,5 µg/ml за *H. parasuis*. Флорфеникол е бактериостатик и демонстрира време-зависима активност.

Срещу флорфеникол *in vitro* е наблюдаван ефект след приложение на антибиотик и ефект на субинхибиторни концентрации след приложение на антибиотик за три щاما на *P. multocida* и три щاما на *A. pleuropneumoniae* с MIC от 0,5 µg/ml. Теоретично, способността на един антибиотик да индуцира ефект след приложение на антибиотик е приемливо свойство, тъй като антибиотичните концентрации могат да паднат под MIC за бактерията и въпреки това да запазват своята ефикасност по отношение на способността им да потискат бактериалното развитие. По отношение на ефикасността обаче, ролята на ефекта след приложение на антибиотик е спорна и не могат да се направят категорични заключения относно продължителността на ефекта.

Фармакокинетични/фармакодинамични модели, използващи необработени, предоставени от заявителя данни, могат да дадат друго обяснение за различните проценти на неуспешно лечение в клиничното полево проучване. Сам по себе си Nuflor Swine Once не е класически препарат с дълготрайно действие и еднократна доза от 30 mg/ml не се счита за достатъчна за лечение на респираторни инфекции, където някои патогени имат MIC от 1 µg/ml.

2.4. Значение на дозата за развитието на антимикробна резистентност

Комитетът разглежда въпроса дали предложената еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло може да доведе до дълъг субтерапевтичен период (например под MIC) и по този начин – до развитието на резистентност към флорфеникол.

Фармакокинетичните данни показват, че елиминирането на активната съставка е независимо от формата и дозата дотолкова, доколкото абсорбционната фаза е завършена. Не са налични обаче фармакокинетични данни за крайните фази, което би позволило ясно сравнение между Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор и конвенционалните форми по отношение на продължителността на субтерапевтичните концентрации. По този начин трудно може да се определи влиянието върху развитието на резистентност към флорфеникол, когато се използва в предложената еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло в сравнение с разрешените схеми на дозиране. Въз основа на наличните данни в този случай не е възможно да се направи заключението дали рискът за степента на развитие на резистентност ще бъде в зависимост от дозата. Независимо от това, при предложената дозировка Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор не може да отговори на принципите на разумната употреба на антимикробните средства, както е посочено в стратегията на CVMP за антимикробните средства 2011-2015, поради опасения за липса на ефикасност.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Nuflor Swine Once е показан за лечение на респираторни заболявания при свинете, свързани с *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Pasteurella multocida*, чувствителни към еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло. Ефикасността обаче не може да бъде ясно потвърдена в основното мултицентрово рандомизирано контролирано полево проучване. Лечение на остра респираторна инфекция при свине с Nuflor Swine Once с еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло, разкрива високи проценти на неуспех на Ден 11 след лечението. Разследвани са седем центъра в три страни. Средният процент на неуспех на Ден 11 е съответно 20,7% и 27,3% за Nuflor Swine Once и референтния продукт (енрофлоксацин 5% инжекционен разтвор), но между центровете се наблюдава голямо вариране в процентите на неуспех на Ден 11 от 0 до 56%. Такива високи вариации в процентите на неуспех показват риска от недостатъчна клинична ефикасност и следователно представляват загриженост по отношение на хуманното отношение към животни.

Причините за тези наблюдения не са известни и не могат да се определят от това проучване, нито на базата на други данни, представени по време на настоящата процедура по сезиране. Едно от обясненията за високия процент на неуспех на Nuflor Swine Once може да бъде кратката продължителност на активната концентрация в местата на инфекцията. Местата на инфекция за въпросните патогени включват течността на покривния бронхиален епител, бронхиалния епител и алвеоларните макрофаги. Не е налице информация за разпределение на флорфеникол до тези места при свинете, но ограничени експерименти при други видове показват, че концентрацията може да бъде приблизително еднаква с концентрацията в плазмата.

Няколко проучвания показват, че стойността на MIC за *A. pleuropneumoniae* и *P. multocida* варира от 0,25 до 1 µg/ml с MIC₉₀ от 0,5 µg/ml. При полевите проучвания някои изолати показват MIC от 1 µg/ml. Официалната клинична точка на прекъсване (break-point) за чувствителността на флорфеникол е ≤ 2 µg/ml. Тъй като активността на флорфеникол е време-зависима, активната концентрация трябва да бъде над MIC за определен период от време. Еднократната интрамускулна доза Nuflor Swine Once от 30 mg/kg телесно тегло води до плазмена концентрация на флорфеникол над 0,5 µg/ml за около 72 часа. За около 36 часа може да се достигне до 1 µg/ml, докато 2 µg/ml се достигат само за много кратък период от време.

По тази причина CVMP счита, че Nuflor Swine Once не може да отговори на принципите на разумната употреба на антимикробните средства и заключава, че съотношението полза/риск е отрицателно.

Заключение

След като разгледа всички данни, представени в писмена форма и като устни разяснения, CVMP заключи, че наблюдаваните високи и променливи проценти на клиничен неуспех в клиничното полево проучване на Ден 11 след лечението се считат за неприемливи. Освен това не може да се изключи, че еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло на това време-зависимо антимикробно средство не може да бъде достатъчна за лечение на респираторни инфекции, по-специално, когато патогените са свързани с MIC стойности ≥ 1 mg/kg.

Следователно CVMP заключава, че цялостното съотношение полза/риск е отрицателно и препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор и временно спиране на съществуващите разрешения за употреба (вж. Приложение I).

Основания за отказ за издаване на разрешения за употреба

След като разгледа всички данни, представени в писмена форма и като устно разяснение, CVMP заключи, че:

- наблюдаваните високи и променливи проценти на клиничен неуспех в клиничното полево проучване на Ден 11 след лечението се считат за неприемливи;
- не може да се изключи, че еднократна интрамускулна доза от 30 mg/kg телесно тегло на това време-зависимо антимикробно средство може да бъде недостатъчна за лечение на респираторни инфекции, по-специално когато патогените са свързани с MIC стойности ≥ 1 mg/kg;

и заявлението не отговаря на критериите за издаване на разрешение за употреба по отношение на ефикасността. Затова CVMP препоръчва отказ за издаване на разрешения за употреба за Nuflor Swine Once 450 mg/ml инжекционен разтвор и свързани с него имена, и временното спиране на съществуващите разрешения за употреба.

Приложение III

Условия за отмяна на временното спиране на разрешенията за употреба

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава членка, гарантират, че притежателят на разрешение за употреба е изпълнил следното условие:

Притежателят на разрешение за употреба трябва да преразгледа избора на терапевтичната доза и да предостави допълнителни клинични данни в потвърждение на ефикасността на предвидената доза при лечението на респираторни заболявания при свинете, свързани с целевите патогени *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* и *H. parasuis* в полеви условия.

Притежателят на разрешение за употреба трябва да представи съвместимо с ДКП клинично полево проучване. То трябва да включва достатъчно голям брой целеви животни, за да се гарантира валидността на резултатите по отношение както на клиничната, така и на статистическата значимост. Дизайнът на полевото проучване трябва да следва този на полевото проучване V-0049-0059 по отношение на критериите за включване/изключване и клиничните крайни точки. Важно е да се потвърди етиологията на заболяването чрез вземане на проби от достатъчен брой животни от всяко място на изпитване преди лечение, за предпочитане чрез транс-трахеален лаваж, и да се представят данни за чувствителността както на Nuflor Swine Once, така и на контролния продукт. За сравнение относно не по-лош дизайн трябва да се използва продукт за положителен контрол. За предпочитане е този контрол да принадлежи към различен клас антимикробни средства, за които ефикасността е доказана в достатъчна степен, напр. тулатромицин.