

Anexo I

Lista de nombres, forma farmacéutica, concentración del medicamento veterinario, especies animales, vías de administración, solicitante en los Estados Miembros

Estado Miembro EU / EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies animales	Vía de administración
Austria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Bulgaria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Chipre	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
República Checa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	PigFlor Once	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular

¹ Marketing authorisation granted

Estado Miembro EU / EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies animales	Vía de administración
Francia ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Alemania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Hungría	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Letonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular

Estado Miembro EU / EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies animales	Vía de administración
Lituania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Luxemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Países Bajos	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Polonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Rumania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular

Estado Miembro EU / EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies animales	Vía de administración
Eslovaquia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Eslovenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
España	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular
Reino Unido	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solución inyectable	450 mg/ml	Cerdos	Intramuscular

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la denegación de la concesión de las autorizaciones de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable

1. Introducción

Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable contiene florfenicol como principio activo. La estructura del florfenicol está relacionada con la del tiamfenicol y presenta un perfil farmacológico similar. El principio activo está incluido en medicamentos veterinarios actualmente autorizados en varios países de la Unión Europea para su uso en ganado bovino y porcino para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Este producto está indicado para el tratamiento en el ganado porcino de infecciones respiratorias provocadas por cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Pasteurella multocida* sensibles al florfenicol. La dosis propuesta es de 30 mg de florfenicol/kg de peso corporal administrada por vía intramuscular en forma de inyección única.

El solicitante presentó una solicitud por el procedimiento descentralizado para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable. Se trata de una «solicitud híbrida» conforme al Artículo 13(3) de la Directiva 2001/82/CE, modificado, relacionada con el medicamento de referencia, Nuflor Swine 300 mg/ml solución inyectable (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable difiere del medicamento de uso veterinario de referencia porque presenta una mayor concentración de principio activo, porque se administra en una dosis única, porque varía la indicación terapéutica pero también porque lleva un codisolvente distinto. La solicitud se presentó en Alemania como Estado miembro de referencia y en Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia, España y Reino Unido como Estados miembros interesados.

Dinamarca identificó potenciales riesgos graves durante el procedimiento descentralizado con respecto a la elevada tasa de fracaso observada en el ensayo clínico de campo fundamental y el potencial de que apareciera resistencia al antibiótico florfenicol. Estos problemas no se habían resuelto y, por tanto, se inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 33(1) de la Directiva 2001/82/CE en el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Veterinarios (CMD(v)). Los Estados miembros interesados no pudieron alcanzar un acuerdo sobre el producto y, por ello, se transmitió al CVMP el 19 de diciembre de 2011.

Este procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE se inició debido a las reservas suscitadas respecto a si el solicitante había demostrado satisfactoriamente o no la eficacia clínica de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable en una dosis intramuscular única de 30 mg/kg de peso vivo en el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina. Se habían expresado reservas sobre la elevada tasa de fracaso observada en el estudio de campo fundamental y sobre la elección y la dosis del producto de control positivo que se empleó en ese estudio de campo. También se cuestionó el principio de la administración de una dosis única en cuanto a si conseguía una concentración mantenida por encima de la concentración mínima inhibidora (CMI) además del mayor potencial de fomentar la resistencia a los antimicrobianos.

El 13 de junio de 2012, el CVMP adoptó un dictamen sobre este procedimiento de arbitraje. El dictamen recomendó conceder la autorización de comercialización para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable, con la condición de que se aportaran datos adicionales sobre la eficacia. El 31 de agosto de 2012, durante la fase escrita del procedimiento del Comité Permanente, los Países Bajos presentaron una objeción al dictamen adoptado por el CVMP el 13 de junio de 2012. El 27 de septiembre de 2012, se celebró una reunión plenaria del Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios. El Comité Permanente consideró que existían graves incertidumbres en el dictamen del CVMP sobre Nuflor Swine Once 450 mg/kg solución inyectable en relación con la evaluación de los

riesgos y beneficios, en particular en relación con la eficacia del producto y la dosis adecuada. El Comité Permanente consideró que el CVMP recomendaba la concesión de la autorización de comercialización del producto sujeta a una condición que requería la presentación de ulteriores datos clínicos sobre la eficacia del medicamento veterinario. A la vista de las incertidumbres y de la falta de datos, el Comité Permanente concluyó que el CVMP debía reconsiderar el dictamen y evaluar de nuevo la relación riesgo/beneficio de Nuflor Swine Once 450 mg/kg solución inyectable. El 3 de octubre de 2012, la Comisión Europea envió un escrito al CVMP solicitando que reconsiderara el dictamen adoptado el 13 de junio de 2012.

Debe tenerse en cuenta que, desde el inicio de este procedimiento de arbitraje, se han concedido autorizaciones de comercialización para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable en Austria, Bulgaria, Francia, Alemania y Rumanía.

2. Evaluación de los datos presentados

Con el fin de resolver las reservas planteadas en el procedimiento de arbitraje, el solicitante presentó todos los datos de eficacia disponibles para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable. Considerando los datos presentados, el Comité llegó a las siguientes conclusiones en relación con los problemas apuntados en la notificación recibida de Alemania.

2.1. Idoneidad de la elección del producto de control positivo

El Comité consideró la elección del producto de control positivo seleccionado y su pauta de administración, así como si era adecuado comparar un antimicrobiano dependiente del tiempo (florfenicol) con un antimicrobiano dependiente de la concentración (enrofloxacin).

Según las disposiciones legales recogidas en el Anexo I de la Directiva 2001/82/CE, un producto de control positivo debe ser un producto autorizado según la actual legislación europea. En la directriz aplicable, EMEA/CVMP/627/01-FINAL, no se ofrece mayor indicación sobre cómo seleccionar un producto de control adecuado, por ejemplo antimicrobianos dependientes del tiempo o dependientes de la concentración. El CVMP señaló que el medicamento de referencia (Enrofloxacin 5 %, solución inyectable) es un producto autorizado según la legislación europea aplicable, y la pauta de administración que se emplea en el estudio de campo fue conforme al etiquetado de los países en los que se realizaron los estudios de campo.

El solicitante presentó un estudio de campo controlado, multicéntrico y aleatorizado en un total de 7 centros de estudio en España, Alemania y Francia para confirmar la eficacia y la seguridad en el campo de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable en el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina asociada a *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* y *H. parasuis*. La realización del estudio fue correcta y conforme a los actuales estándares científicos. Como control se empleó enrofloxacin 5 %, solución inyectable. La eficacia clínica se evaluó en base a las tasas de fracaso acumulado el día 5 y el día 11 después del tratamiento. La tasa media de fracaso acumulado para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable en este estudio de campo fue de 8,9 % el día 5 y de 20,7 % el día 11. Para el medicamento de referencia, las tasas medias de fracaso acumulado fueron de 13,5 % y 27,3 % el día 5 y el día 11, respectivamente. Basándose en estos resultados, se demostró que Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable a una única dosis intramuscular de 30 mg/kg de peso vivo no era inferior al control positivo enrofloxacin 5 %, solución inyectable.

Sin embargo, la principal reserva del Comité es la elevada variabilidad entre las tasas de fracaso en el estudio clínico de campo a los 11 días del tratamiento (variable principal). Se han investigado siete centros de tres países. La tasa de fracaso media a los 11 días es del 20,7 % y del 27,3 % para Nuflor Swine Once y el comparador, respectivamente, pero se observó una gran variabilidad entre los

distintos centros. La tasa de fracaso para Nuflor Swine Once osciló entre el 0 y el 56 % a los 11 días y fue similar a la del comparador enrofloxacino con entre el 0 y el 42 %. La dosis de enrofloxacina fue de 2,5 mg/kg por vía IM durante 3 días según la ficha técnica. Es bien sabido que la dosis de enrofloxacino de 2,5 mg/kg no es acorde a los conocimientos actuales sobre la dosis óptima para una fluoroquinolona, que requiere una dosis alta de 5 mg/kg durante un periodo de tratamiento de 3-5 días. Estas dosis más altas y la mayor duración del tratamiento están autorizadas en varios Estados miembros de la UE, por ejemplo Dinamarca, los Países Bajos y el Reino Unido.

2.2. Correlación entre las concentraciones plasmáticas y las concentraciones pulmonares y la elevada tasa de fracaso

El Comité consideró si las concentraciones plasmáticas de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable, corregidas para la fijación a las proteínas plasmáticas, muestran una correlación adecuada con las concentraciones pulmonares (por ejemplo, el órgano diana) y si ello explica la elevada tasa de fracaso.

No se dispone de información sólida sobre la distribución del florfenicol al foco de la infección. Basándose en los datos farmacocinéticos disponibles en cerdos y en los limitados experimentos en otras especies, es razonable predecir que las concentraciones de florfenicol pueden ser de nivel similar a las plasmáticas. *A. pleuropneumoniae* es el único organismo de los tres patógenos diana que capturan los macrófagos alveolares y queda almacenado intracelularmente en vesículas y posiblemente produzcan una reinfección cuando los macrófagos mueren. Esto supondría que un antibiótico eficaz debería o bien penetrar en reservorio de *A. pleuropneumoniae* (es decir, las vesículas de los macrófagos) o mantenerse en una concentración suficiente en el medio extracelular hasta que *A. pleuropneumoniae* es liberado de las vesículas cuando los macrófagos mueren.

Se desconocen las razones de la gran variabilidad observada en las tasas de fracaso del estudio clínico de campo y no pueden determinarse a partir de este estudio, ni basándose en los otros datos presentados durante este procedimiento de arbitraje. La persistencia de *A. pleuropneumoniae* en los macrófagos alveolares podría ser una posible explicación de estos resultados, pero no se ha verificado con datos clínicos.

2.3. Duración del efecto

El Comité consideró si existía un «efecto postantibiótico», apreciable, además de efectos intracelulares, que pudieran justificar la actividad prolongada de esta preparación, dado que las concentraciones plasmáticas no pueden mantenerse por encima de la CMI durante el periodo de tratamiento.

Al considerar los datos de la CMI de las cepas aisladas más recientemente, obtenidas en ganado porcino que padecía la enfermedad respiratoria en los últimos 5 años, el florfenicol presentó unas CMI uniformes con intervalos de entre 0,06 y 1 µg/ml para *P. multocida* y *A. pleuropneumoniae*, y de 0,125-0,5 µg/ml para *H. parasuis*. El florfenicol es bacteriostático y su actividad es dependiente del tiempo.

Se observó un efecto postantibiótico y un efecto postantibiótico de subinhibición de florfenicol para tres cepas de *P. multocida* y tres de *A. pleuropneumoniae* con una CMI de 0,5 µg/ml in vitro. En teoría, la capacidad de un antibiótico de inducir un efecto postantibiótico es una propiedad atractiva ya que las concentraciones de antibiótico podrían descender por debajo de la CMI para la bacteria y aún así mantener la eficacia por su capacidad de inhibir el desarrollo bacteriano. Sin embargo, el papel del efecto postantibiótico en lo relativo a la eficacia es discutible y no pueden extraerse conclusiones sólidas en lo que se refiere a la duración del efecto.

La elaboración de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos con los datos en bruto que presentó el solicitante podrían aportar otra explicación para las diferencias en las tasas de fracaso del tratamiento que se observaron en el estudio clínico de campo. Nuflor Swine Once per se no es una preparación clásica de actividad prolongada y una única dosis de 30 mg/ml no se considera suficiente para tratar las infecciones de las vías respiratorias en las que algunos patógenos tienen una CMI de 1 µg/ml.

2.4. Relevancia de la dosis para el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos

El Comité analizó si la dosis propuesta de 30 mg/kg de peso vivo por vía intramuscular en dosis única podría dar lugar a una concentración subterapéutica (por ejemplo, por debajo de la CMI) durante un periodo prolongado y así a la aparición de resistencia al florfenicol.

Los datos farmacocinéticos indican que la eliminación del principio activo es independiente de la formulación y de la dosis siempre que se complete la fase de absorción. Sin embargo, no se dispone de datos sobre la farmacocinética de las fases terminales, que permitan establecer una comparación sólida entre Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable y las formulaciones convencionales en lo relativo a la duración de las concentraciones subterapéuticas. Por lo tanto, es muy difícil realizar una estimación de cómo influye el uso a la dosis propuesta de 30 mg/kg de peso vivo por vía IM en una dosis, frente a las pautas de administración autorizadas, sobre la aparición de resistencia al florfenicol. Con los datos presentados, no es posible determinar si el riesgo de la tasa de aparición de resistencias dependería de la dosis en este caso. No obstante, Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable a la posología propuesta no puede cumplir los principios del uso responsable de antimicrobianos tal y como se establece en la estrategia del CVMP sobre antimicrobianos de 2011-2015 debido a las reservas sobre la falta de eficacia.

3. Evaluación de los riesgos y los beneficios

Nuflor Swine Once está indicado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Pasteurella multocida* susceptibles con una única dosis intramuscular de 30 mg/kg de peso vivo. Sin embargo, en el estudio fundamental de campo, controlado, aleatorizado y multicéntrico no podía confirmarse claramente la eficacia. El tratamiento de la infección aguda de las vías respiratorias en cerdos con Nuflor Swine Once con una única dosis intramuscular de 30 mg/kg de pv reveló una elevada tasa de fracaso el día 11 después del tratamiento. Se han investigado siete centros de tres países. La tasa de fracaso media el día 11 fue del 20,7 % y del 27,3 % para Nuflor Swine Once y el medicamento de referencia (Enrofloxacin 5 % solución inyectable), respectivamente, pero se observó una gran variabilidad en las tasas de fracaso el día 11 del 0 al 56 % entre los distintos centros. Esta alta variabilidad en las tasas de fracaso revela el riesgo de una eficacia clínica insuficiente y por ello, suscita reservas sobre el bienestar de los animales.

Se desconocen las razones de estas observaciones y no pueden determinarse a partir de este estudio, ni basándose en los otros datos presentados durante el presente procedimiento de arbitraje. Una explicación de la elevada tasa de fracaso de Nuflor Swine Once podría ser la breve duración de la concentración activa en los focos de infección. Los focos de infección para los patógenos en cuestión incluyen el fluido que recubre el epitelio bronquial, el epitelio bronquial y los macrófagos alveolares. No se dispone de información sobre la distribución del florfenicol a estos focos en los cerdos, pero los limitados experimentos en otras especies indican que la concentración puede ser aproximadamente similar a la concentración en plasma.

Varios estudios revelan que el valor de la CMI para *A. pleuropneumoniae* y *P. multocida* oscila entre 0,25 y 1 µg/ml con una CMI₉₀ de 0,5 µg/ml. En los estudios de campo, algunas cepas aisladas tienen

una CMI de 1 µg/ml. El umbral clínico oficial de la sensibilidad al florfenicol es ≤ 2 µg/ml. Considerando que la actividad del florfenicol es dependiente del tiempo, la concentración activa debe ser superior a la CMI durante cierto tiempo. Nuflor Swine Once a una dosis única de 30 mg/kg de pv por vía IM consigue una concentración de florfenicol en plasma superior a 0,5 µg/ml durante aproximadamente 72 horas. Durante unas 36 horas puede llegar a 1 µg/ml, pero los 2 µg/ml se consiguen durante un periodo muy corto.

El CVMP por lo tanto, considera que Nuflor Swine Once no puede cumplir los principios del uso responsable de antimicrobianos y concluye que la relación riesgo/beneficio es negativa.

Conclusión

Habiendo considerado todos los datos presentados por escrito y en las explicaciones orales, el CVMP concluyó que las elevadas y variables tasas de fracaso clínico del estudio clínico de campo en el día 11 posterior al tratamiento se consideran inaceptables. Además, no puede descartarse que una única dosis intramuscular de 30 mg/kg de peso vivo de este antimicrobiano dependiente del tiempo pueda ser insuficiente para tratar las infecciones de las vías respiratorias, en particular cuando los patógenos presentan valores de CMI ≥ 1 µg/ml.

Por tanto, el CVMP concluyó que la relación riesgo/beneficio global es negativa y recomienda denegar la concesión de la autorización de comercialización para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable y la suspensión de las autorizaciones de comercialización existentes (ver Anexo I).

Motivos de la denegación de la concesión de las autorizaciones de comercialización

Habiendo considerado todos los datos presentados por escrito y en la explicación oral, el CVMP concluyó que:

- las elevadas y variables tasas de fracaso clínico observadas en el estudio clínico de campo a los 11 días del tratamiento se consideran inaceptables
- no puede descartarse que una única dosis intramuscular de 30 mg/kg de peso vivo de este antimicrobiano dependiente del tiempo pueda ser insuficiente para tratar las infecciones de las vías respiratorias, en particular cuando los patógenos se asocian a valores de CMI ≥ 1 µg/ml;

y la solicitud no satisface los criterios de autorización por razón de eficacia. Por lo tanto, el CVMP recomienda denegar la concesión de las autorizaciones de comercialización para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solución inyectable y denominaciones asociadas y la suspensión de las autorizaciones de comercialización existentes.

Anexo III

Condiciones para el levantamiento de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Las Autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deben asegurarse de que el titular de las autorizaciones de comercialización cumple la siguiente condición:

El solicitante/titular de la autorización de comercialización deberá reconsiderar la selección de la dosis de tratamiento y deberá aportar más datos clínicos que confirmen la eficacia de la dosis que solicita en el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina asociada a los patógenos diana A.

pleuropneumoniae, *P. multocida* y *H. parasuis* en condiciones de campo.

El titular de las autorizaciones de comercialización deberá aportar un estudio clínico de campo que cumpla las BPC. Este debería incluir un número suficiente de animales objeto de estudio para garantizar la validez de los resultados en cuanto a relevancia clínica y significación estadística. El diseño del estudio de campo deberá seguir el diseño del estudio de campo V-0049-0059 en lo que respecta a los criterios de inclusión/exclusión y a los objetivos clínicos. Es importante confirmar la etiología de la enfermedad, tomando muestras de un número suficiente de animales del estudio en cada centro del estudio antes del tratamiento, preferentemente mediante lavado transtraqueal y presentar los datos de sensibilidad tanto a Nuflor Swine Once como al producto de control. Debe emplearse un producto de control positivo para realizar la comparación en un diseño de no inferioridad. Este control preferentemente deberá pertenecer a una clase diferente de antimicrobiano para el que se haya demostrado una eficacia suficiente, por ejemplo la tulatromicina.