

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, del dosaggio del prodotto medicinale veterinario, delle specie di destinazione, della via di somministrazione, del richiedente negli Stati Membri

Stato Membro EU / EEA	Richiedente	Nome	INN	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animali	Via di somministrazione
Austria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Belgio	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Bulgaria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Cipro	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Repubblica Ceca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Danimarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	PigFlor Once	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare

¹ autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata

Stato Membro EU/EEA	Richiedente	Nome	INN	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animali	Via di somministrazione
Francia ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Germania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Ungheria	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Lettonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare

Stato Membro EU / EEA	Richiedente	Nome	INN	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animali	Via di somministrazione
Lituania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Lussemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Olanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Polonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Portogallo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Romania ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare

Stato Membro EU/EEA	Richiedente	Nome	INN	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animali	Via di somministrazione
------------------------------------	--------------------	-------------	------------	-------------------------------	-----------------	---------------------------	------------------------------------

Slovacchia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Spagna	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare
Regno Unito	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Soluzione iniettabile	450 mg/ml	Suini	Intramuscolare

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Riassunto generale della valutazione scientifica di Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile

1. Introduzione

Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile contiene florfenicolo come principio attivo. Il florfenicolo è strutturalmente correlato al tiamfenicolo e presenta un profilo farmacologico simile a quest'ultimo. Il principio attivo è incluso nella formulazione di medicinali veterinari attualmente autorizzati per l'uso in bovini e suini in diversi Paesi dell'Unione europea per il trattamento di malattie respiratorie. Il prodotto è destinato all'uso nei suini per il trattamento di infezioni respiratorie causate da ceppi di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Pasteurella multocida* sensibili al florfenicolo. La dose proposta è di 30 mg di florfenicolo/kg di peso corporeo, somministrata per via intramuscolare come iniezione singola.

Il richiedente ha presentato una domanda di procedura centralizzata per Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile. Si tratta di una "domanda ibrida" ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 3 della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche, riferita al prodotto di riferimento, Nuflor suini 300 mg/ml soluzione iniettabile (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile differisce dal medicinale veterinario di riferimento per una maggiore concentrazione del principio attivo, per la somministrazione singola, per una modifica delle indicazioni terapeutiche ma anche per l'uso di un diverso cosolvente. La domanda è stata presentata in Germania come Stato membro di riferimento e in Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Ungheria, come Stati membri interessati.

Durante la procedura decentralizzata, la Danimarca ha identificato potenziali rischi gravi correlati all'elevato tasso di fallimento osservato nello studio clinico cardine e al possibile sviluppo di resistenza all'antibiotico florfenicolo. Questi problemi sono rimasti irrisolti ed è stato quindi avviato un deferimento al CMD(V) ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1 della direttiva 2001/82/CE. Gli Stati membri interessati non hanno raggiunto un accordo per quanto riguarda il prodotto e, di conseguenza, l'argomento è stato rinviato al CVMP il 19 dicembre 2011.

Il deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4 della direttiva 2001/82/CE è stato effettuato a causa dei timori che il richiedente non avesse sufficientemente dimostrato l'efficacia clinica di Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile alla dose intramuscolare singola di 30 mg/kg di peso corporeo nel trattamento delle malattie respiratorie suine. Sono state sollevate preoccupazioni a causa dell'elevato tasso di fallimento osservato nello studio cardine sul campo, nonché della scelta del prodotto usato in tale studio come controllo positivo e del relativo dosaggio. Anche il principio della somministrazione singola è stato messo in discussione in termini di mantenimento della concentrazione al di sopra della concentrazione inibitoria minima (MIC) e del potenziale aumento del rischio di resistenza agli antibiotici.

Il 13 giugno 2012, il CVMP ha adottato un parere relativo a tale deferimento. Il parere raccomandava di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio per Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile, a condizione che fossero forniti dati supplementari sull'efficacia. Il 31 agosto 2012, durante la fase scritta della procedura del Comitato permanente, i Paesi Bassi hanno presentato un'obiezione al parere adottato dal CVMP il 13 giugno 2012. Il 27 settembre 2012 si è svolta una riunione plenaria del Comitato permanente per i medicinali veterinari. Il Comitato permanente ha osservato che vi erano gravi incertezze nel parere del CVMP su Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile in termini di valutazione del rapporto rischi-benefici, in particolare per quanto riguarda l'efficacia del prodotto e il dosaggio appropriato. Il Comitato permanente ha osservato che il CVMP aveva raccomandato di

concedere l'autorizzazione all'immissione al commercio del prodotto a condizione che fossero forniti dati clinici supplementari sull'efficacia del medicinale veterinario. Alla luce delle incertezze e della mancanza di dati, il Comitato permanente ha concluso che il CVMP dovrebbe riconsiderare il parere e valutare nuovamente il rapporto rischi-benefici di Nuflor Swine Once 450 mg/kg soluzione iniettabile. Il 3 ottobre 2012, la Commissione europea ha inviato una lettera al CVMP chiedendo di riconsiderare il parere adottato il 13 giugno 2012.

È necessario osservare che, dopo l'inizio della procedura di riferimento, autorizzazioni all'immissione in commercio per Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile sono state concesse in Austria, Bulgaria, Francia, Germania e Romania.

2. Valutazione dei dati presentati

Per rimediare alle preoccupazioni sollevate dalla procedura di deferimento, il richiedente ha presentato tutti i dati disponibili sull'efficacia di Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile. Considerati i dati presentati, il Comitato ha concluso quanto segue sui problemi sollevati nella notifica ricevuta dalla Germania.

2.1. *Pertinenza della scelta del prodotto usato come controllo positivo*

Il Comitato ha preso in considerazione la scelta del prodotto usato come controllo positivo e del suo regime posologico, così come l'appropriatezza del confronto tra un antimicrobico tempo-dipendente (florfenicolo) e un antimicrobico concentrazione-dipendente (enrofloxacin).

In base alle disposizioni normative stabilite nell'allegato I della direttiva 2001/82/CE, il controllo positivo deve essere un prodotto autorizzato ai sensi della vigente normativa europea. Nella linea guida pertinente (EMA/CVMP/627/01-FINAL) non sono incluse altre indicazioni sulla scelta di un prodotto di controllo appropriato, vale a dire un antimicrobico tempo-dipendente o concentrazione-dipendente. Il CVMP ha osservato che il prodotto di riferimento (enrofloxacin 5% soluzione iniettabile) è un prodotto autorizzato ai sensi della normativa europea pertinente e che il regime posologico utilizzato nello studio sul campo era coerente con le indicazioni presenti in etichetta nei Paesi in cui si è svolto lo studio.

Il richiedente ha presentato uno studio sul campo multicentrico, randomizzato e controllato che ha incluso un totale di sette centri di studio in Spagna, Germania e Francia per confermare l'efficacia e la sicurezza sul campo di Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile nel trattamento delle malattie respiratorie suine associate ad *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* e *H. parasuis*. Lo studio è stato condotto in modo appropriato e in conformità agli standard scientifici in vigore. Come controllo è stata usata enrofloxacin 5% soluzione iniettabile. L'efficacia clinica è stata valutata in base ai tassi medi cumulativi di fallimento il giorno 5 e il giorno 11 dopo il trattamento. Il tasso cumulativo medio di fallimento di Nuflor Swine Once 450/ml soluzione iniettabile in questo studio sul campo è stato dell'8,9% il giorno 5 e del 20,7% il giorno 11. Per il prodotto di riferimento, i tassi cumulativi medi di fallimento sono stati rispettivamente del 13,5% e del 27,3% il giorno 5 e il giorno 11. In base a questi risultati, Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile alla dose intramuscolare singola di 30 mg/kg di peso corporeo si è dimostrato non inferiore al controllo positivo enrofloxacin 5% soluzione iniettabile.

Il maggiore timore del Comitato, tuttavia, è l'elevata variabilità dei tassi di fallimento dello studio clinico sul campo il giorno 11 dopo il trattamento (endpoint primario). Sono stati valutati sette centri di tre Paesi. Il tasso di fallimento medio il giorno 11 è risultato rispettivamente del 20,7% e del 27,3% per Nuflor Swine Once e per il comparatore, ma tra i diversi centri è stata osservata un'ampia variabilità. Il tasso di fallimento per Nuflor Swine Once era compreso tra 0 e 56% il giorno 11 ed era simile a quello rilevato per il comparatore enrofloxacin (0-42%). La dose di enrofloxacin era pari a

2,5 mg/kg IM per 3 giorni, come da etichetta. È ben noto che una dose di enrofloxacin di 2,5 mg/kg non corrisponde alle attuali conoscenze sul dosaggio ottimale per un fluorochinolone, che richiedono dosi più elevate, pari a 5 mg/kg per un periodo di trattamento di 3-5 giorni. Queste dosi più elevate e questa durata del trattamento sono autorizzate in diversi Stati membri dell'UE, tra cui Danimarca, Paesi Bassi e Regno Unito.

2.2. Correlazione tra le concentrazioni plasmatiche e le concentrazioni polmonari o l'elevato tasso di fallimento

Il Comitato ha valutato se le concentrazioni plasmatiche di Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile, quando corrette per il legame con le proteine plasmatiche, si correlino adeguatamente con le concentrazioni polmonari (il sito target) e se ciò spieghi l'elevato tasso di fallimento.

Non sono disponibili informazioni valide sulla distribuzione del florfenicolo nel sito di infezione. In base ai dati farmacocinetici disponibili nei suini e a esperimenti limitati su altre specie, è ragionevole prevedere che le concentrazioni di florfenicolo possano essere uguali a quelle plasmatiche. *A. pleuropneumoniae* è il solo organismo tra i tre patogeni target che venga fagocitato dai macrofagi alveolari e trattenuto in vescicole a livello intracellulare, potendo dare origine a una reinfezione quando i macrofagi muoiono. Ciò implicherebbe che, per essere efficace, un antibiotico deve penetrare nel sito in cui è trattenuto *A. pleuropneumoniae* (vale a dire, le vescicole macrofagiche) o deve essere mantenuto a una concentrazione sufficiente nell'ambiente extracellulare finché *A. pleuropneumoniae* non viene liberato dalle vescicole alla morte dei macrofagi.

I motivi dell'ampia variabilità dei tassi di fallimento osservata nello studio clinico sul campo non sono noti e non possono essere determinati da questo studio, né sulla base di altri dati presentati durante la procedura di deferimento. La persistenza di *A. pleuropneumoniae* nei macrofagi alveolari potrebbe rappresentare una possibile spiegazione di tali risultati, sebbene ciò non sia confermato dai dati clinici.

2.3. Durata dell'effetto

Il Comitato ha valutato se vi sia un apprezzabile "effetto post-antibiotico", oltre a effetti intracellulari, che possa giustificare la lunga durata d'azione di tale preparato, poiché le concentrazioni plasmatiche potrebbero non essere mantenute al di sopra della MIC durante il periodo di trattamento.

Considerando i dati relativi alla MIC di isolati più recenti, ottenuti da maiali che avevano sofferto di malattie respiratorie negli ultimi 5 anni, il florfenicolo ha mostrato valori di MIC coerenti con intervalli compresi tra 0,06 e 1 µg/ml per *P. multocida* e *A. pleuropneumoniae* e tra 0,125 e 0,5 µg/ml per *H. parasuis*. Il florfenicolo ha un'azione batteriostatica e la sua attività è tempo-dipendente.

L'effetto post-antibiotico e l'effetto post-antibiotico sub-inibitorio nei confronti del florfenicolo sono stati osservati per tre ceppi di *P. multocida* e tre ceppi di *A. pleuropneumoniae* con una MIC di 0,5 µg/ml *in vitro*. Teoricamente, la capacità di un antibiotico di indurre un effetto post-antibiotico è una proprietà favorevole in quanto le concentrazioni dell'antibiotico possono scendere al di sotto della MIC per il batterio ma conservare la propria efficacia nel sopprimere la crescita batterica. Il ruolo dell'effetto post-antibiotico sull'efficacia è però discutibile e non possono essere tratte conclusioni precise per quanto riguarda la durata di tale effetto.

I modelli farmacocinetici/farmacodinamici che usano i dati grezzi forniti dal richiedente potrebbero fornire un'altra spiegazione per i diversi tassi di fallimento del trattamento osservati nello studio clinico sul campo. Nuflor Swine Once non è di per sé un preparato a lunga durata d'azione e una singola dose di 30 mg/ml non è considerata sufficiente per trattare le infezioni del tratto respiratorio in cui alcuni patogeni hanno una MIC di 1 µg/ml.

2.4. Pertinenza della dose per lo sviluppo di resistenza agli antibiotici

Il Comitato ha valutato se la dose proposta di 30 mg/kg di peso corporeo per via intramuscolare una volta al giorno possa condurre a un lungo periodo sub-terapeutico (cioè al di sotto della MIC) e quindi allo sviluppo di forme di resistenza al florfenicolo.

I dati farmacocinetici suggeriscono che l'eliminazione del principio attivo sia indipendente dalla formulazione e dal dosaggio a condizione che la fase di assorbimento sia completata. Non sono però disponibili dati farmacocinetici sulle fasi terminali che potrebbero permettere un confronto solido tra Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile e le formulazioni tradizionali in termini di durata delle concentrazioni sub-terapeutiche. Pertanto, l'impatto sullo sviluppo di resistenza al florfenicolo, quando tale principio attivo è usato alla dose proposta di 30 mg/kg di peso corporeo per via IM una volta al giorno rispetto ai regimi posologici autorizzati, può essere difficilmente stimato. Basandosi sui dati disponibili non è possibile concludere che in questo caso il rischio di sviluppare forme di resistenza sia dipendente dalla dose. Ciononostante, Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile alla posologia proposta non può soddisfare i principi di uso responsabile degli antimicrobici dichiarati nella strategia CVMP sugli antimicrobici 2011-2015 in quanto sussistono timori di una mancanza di efficacia.

3. Valutazione del rapporto rischi-benefici

Nuflor Swine Once è indicato per il trattamento delle malattie respiratorie dei suini associate ad *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Pasteurella multocida* sensibili a una dose intramuscolare singola di 30 mg/kg di peso corporeo. L'efficacia non è però stata chiaramente confermata nello studio cardine multicentrico, randomizzato e controllato, condotto sul campo. Il trattamento con Nuflor Swine Once alla dose intramuscolare singola di 30 mg/kg di peso corporeo delle infezioni acute del tratto respiratorio nei maiali ha mostrato alti tassi di fallimento al giorno 11 dopo il trattamento. Sono stati valutati sette centri di tre Paesi. Il tasso medio di fallimento al giorno 11 è stato rispettivamente del 20,7% e del 27,3% per Nuflor Swine Once e per il prodotto di riferimento (enrofloxacin 5% soluzione iniettabile), ma nei diversi centri è stata osservata un'ampia variabilità nei tassi di fallimento al giorno 11, compresa tra 0 e 56%. Tale elevata variabilità nei tassi di fallimento evidenzia un rischio di efficacia clinica insufficiente e rappresenta quindi una preoccupazione in termini di benessere animale.

I motivi di tali osservazioni non sono noti e non possono essere determinati da questo studio, né sulla base di altri dati presentati durante la procedura di deferimento. Una spiegazione dell'elevato tasso di fallimento di Nuflor Swine Once potrebbe essere la breve durata della concentrazione attiva nei siti di infezione. I siti di infezione per i patogeni in questione includono il liquido di rivestimento dell'epitelio bronchiale, l'epitelio bronchiale e i macrofagi alveolari. Non sono disponibili informazioni sulla distribuzione del florfenicolo in questi siti nei maiali, anche se esperimenti limitati su altre specie indicano che la concentrazione potrebbe essere approssimativamente simile a quella plasmatica.

Diversi studi rivelano che il valore di MIC per *A. pleuropneumoniae* e *P. multocida* varia tra 0,25 e 1 µg/ml con una MIC₉₀ di 0,5 µg/ml. Negli studi sul campo alcuni isolati hanno mostrato una MIC di 1 µg/ml. Il valore limite clinico ufficiale per la sensibilità al florfenicolo è ≤2 µg/ml. Poiché l'attività del florfenicolo è tempo-dipendente, la concentrazione attiva deve rimanere al di sopra della MIC per un certo tempo. Nuflor Swine Once alla dose singola di 30 mg/kg di peso corporeo per via IM determina concentrazioni plasmatiche di florfenicolo superiori a 0,5 µg/ml per 72 ore circa. Per 36 ore circa può essere coperto il valore di 1 µg/ml, mentre il valore di 2 µg/ml è coperto solo per un periodo molto breve.

Il CVMP ritiene quindi che Nuflor Swine Once non possa soddisfare i principi di uso responsabile degli antimicrobici e conclude che il rapporto rischi-benefici è sfavorevole.

Conclusioni

Avendo considerato tutti i dati presentati per iscritto e nelle spiegazioni orali, il CVMP ha concluso che i tassi elevati e variabili di fallimento clinico osservati nello studio clinico sul campo al giorno 11 post-trattamento sono inaccettabili. Non è inoltre possibile escludere che una singola dose intramuscolare di 30 mg/kg di peso corporeo di questo antimicrobico tempo-dipendente possa non essere sufficiente a trattare le infezioni del tratto respiratorio, soprattutto quando i patogeni sono associati a valori di MIC ≥ 1 µg/ml.

Il CVMP ha quindi concluso che il rapporto rischi-benefici complessivo è sfavorevole e raccomanda il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile e la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti (vedere l'allegato I).

Motivi del rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerati tutti i dati presentati per iscritto e nella spiegazione orale, il CVMP ha concluso che:

- i tassi elevati e variabili di fallimento clinico osservati nello studio clinico sul campo il giorno 11 post-trattamento sono considerati inaccettabili;
- non è possibile escludere che una singola dose intramuscolare di 30 mg/kg di peso corporeo di questo antimicrobico tempo-dipendente possa non essere sufficiente a trattare le infezioni del tratto respiratorio, soprattutto quando i patogeni sono associati a valori di MIC ≥ 1 µg/ml;

la richiesta non soddisfa i criteri per l'autorizzazione in termini di efficacia. Il CVMP raccomanda quindi il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Nuflor Swine Once 450 mg/ml soluzione iniettabile e denominazioni associate e la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti.

Allegato III

Condizioni per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, assicureranno l'adempimento delle condizioni seguenti da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve riconsiderare la scelta della dose di trattamento e deve fornire dati clinici supplementari per confermare l'efficacia del dosaggio previsto nel trattamento delle malattie respiratorie suine associate ai patogeni target *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* e *H. parasuis* nelle condizioni reali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire uno studio clinico sul campo conforme alla GCP. Esso deve includere un numero di animali target sufficientemente ampio da assicurare la validità dei risultati in termini di rilevanza clinica e significatività statistica. Il disegno dello studio sul campo deve seguire il disegno dello studio sul campo V-0049-0059 in termini di criteri di inclusione/esclusione ed endpoint clinici. È importante che sia confermata l'eziologia della malattia campionando un numero sufficiente di animali in ogni centro di studio prima del trattamento, preferibilmente tramite lavaggio trans-tracheale, e che siano presentati dati di sensibilità sia per Nuflor Swine Once che per il prodotto di riferimento. Per il confronto deve essere utilizzato un controllo positivo in uno studio di non inferiorità. Tale controllo deve preferibilmente appartenere a una classe di antimicrobici differente per la quale sia dimostrata un'efficacia sufficiente, ad esempio tulatromicina.