

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêuticas, dosagem do medicamento veterinário, espécie alvo, vias de administração, titular de autorização de introdução no mercado nos Estados Membros

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome de fantasia	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Áustria ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Bulgária ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Chipre	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
República Checa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	PigFlor Once	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Estónia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular

¹ Atribuída Autorização de Introdução no Mercado

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome de fantasia	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
França ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Alemanha ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Grécia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Hungria	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Itália	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	NUFLOR Suini One, 450 mg/ml soluzione iniettabile per suini	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Letónia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome de fantasia	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Lituânia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Luxemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Malta	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Holanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Polónia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Roménia ¹	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome de fantasia	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração
Eslováquia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Eslovenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Espanha	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Flomac porcino dosis única 450 mg/ml solución inyectable	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular
Reino Unido	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holanda	Nuflor Swine Once 450 mg/ml solution for injection	florfenicol	Solução injetável	450 mg/ml	Suínos	Intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da concessão de autorizações de introdução no mercado

Resumo da avaliação científica do Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável

1. Introdução

Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável contém florfenicol como substância ativa. O florfenicol é estruturalmente aparentado com o tianfenicol e possui um perfil farmacológico semelhante. Esta substância ativa está incluída em medicamentos veterinários atualmente autorizados em diversos países na União Europeia para utilização em bovinos e suínos para o tratamento de doenças respiratórias. Este medicamento destina-se a ser utilizado em suínos para o tratamento de infeções respiratórias causadas por estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Pasteurella multocida* suscetíveis ao florfenicol. A dose proposta é de 30 mg de florfenicol/kg de peso corporal por administração intramuscular na forma de uma injeção única.

O requerente apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado por procedimento descentralizado para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável. Trata-se de um «pedido híbrido» nos termos do n.º 3 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativamente ao medicamento de referência Nuflor Swine 300 mg/ml solução injetável (FR/V/0118/001). Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável difere do medicamento veterinário de referência no seguinte: concentração mais elevada da substância ativa, administração única, alteração da indicação terapêutica e um co-solvente diferente. O pedido foi apresentado à Alemanha como Estado-Membro de referência e à Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa e Roménia como Estados-Membros envolvidos.

No decurso do procedimento descentralizado, a Dinamarca identificou potenciais riscos graves relativamente à taxa de falha elevada observada no ensaio clínico de campo essencial, bem como potencial para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana ao florfenicol. Estas questões não foram resolvidas e, por conseguinte, foram remetidas para o CMD(v), o qual deu início a um procedimento de arbitragem nos termos do n.º 1 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE. Os Estados-Membros envolvidos não chegaram acordo quanto ao medicamento e, por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP a 19 de dezembro de 2011.

Esta consulta, realizada nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE, teve origem nas preocupações de que o requerente não conseguira demonstrar de forma satisfatória a eficácia clínica do Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável numa dose intramuscular única de 30 mg/kg pc no quadro do tratamento da doença respiratória suína. Foram manifestadas preocupações quanto à taxa de falha elevada observada no estudo de campo essencial e à escolha e dose do medicamento de controlo positivo utilizado nesse estudo de campo. Também o princípio da administração de uma dose única foi questionado em termos de manutenção de uma concentração superior à concentração inibitória mínima (CIM) e do potencial aumentado de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

A 13 de junho de 2012, o CVMP adotou um parecer relativo a este procedimento de arbitragem. O parecer recomendava a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável, sujeita à condição de fornecimento de dados de eficácia adicionais. A 31 de agosto de 2012, durante a fase escrita do procedimento do Comité Permanente, os Países Baixos apresentaram uma objeção ao parecer adotado pelo CVMP a 13 de junho de 2012. A 27 de setembro de 2012, teve lugar uma reunião plenária do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários. O Comité Permanente constatou existirem incertezas graves no parecer do CVMP relativamente à avaliação benefício-risco do Nuflor Swine Once 450 mg/kg solução injetável, em particular no que se

refere à eficácia do medicamento e à dosagem adequada. O Comité Permanente constatou que o CVMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento sujeita a uma condição que requer o fornecimento de dados clínicos adicionais relativamente à eficácia do medicamento veterinário. Considerando as incertezas e a falta de dados, o Comité Permanente concluiu que o CVMP deve reconsiderar o parecer e avaliar novamente a relação benefício-risco do Nuflor Swine Once 450 mg/kg solução injetável. Em 3 de outubro de 2012, a Comissão Europeia enviou uma carta ao CVMP solicitando a reconsideração do parecer adotado a 13 de junho de 2012.

É necessário ter em conta que, desde o início deste procedimento de consulta, foram concedidas Autorizações de Introdução no Mercado para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável nos seguintes países: Alemanha, Áustria, Bulgária, França e Roménia.

2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações manifestadas no âmbito da arbitragem, o requerente apresentou todos os dados de eficácia disponíveis para Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável. Tendo em conta os dados apresentados, o Comité chegou às conclusões que se seguem quanto às questões referidas na notificação recebida da parte da Alemanha.

2.1. Relevância da escolha do medicamento de controlo positivo

O Comité teve em conta a escolha do medicamento de controlo positivo selecionado e o seu regime posológico, além da questão de saber se é adequado comparar um antimicrobiano tempo-dependente (florfenicol) com um antimicrobiano concentração-dependente (enrofloxacina).

Segundo as disposições jurídicas estabelecidas no Anexo I da Diretiva 2001/82/CE, um medicamento de controlo positivo deve ser um medicamento autorizado de acordo com a legislação europeia em vigor. A norma orientadora relevante, EMEA/CVMP/627/01-FINAL, não inclui qualquer diretriz adicional quanto à seleção de um medicamento de controlo adequado como, por exemplo, antimicrobianos dependentes do tempo *versus* antimicrobianos dependentes da concentração. O CVMP registou que o medicamento de referência (Enrofloxacina 5% solução injetável) é um medicamento autorizado em conformidade com a legislação europeia relevante e que o regime posológico utilizado neste estudo de campo esteve em conformidade com as indicações que figuram no rótulo nos países de realização dos estudos de campo.

O requerente apresentou um estudo de campo multicêntrico, aleatorizado e controlado que incluiu um total de sete centros de estudo em Espanha, Alemanha e França, com o propósito de confirmar a eficácia e a segurança de campo do Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável no tratamento da doença respiratória suína associada a *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* e *H. parasuis*. O estudo foi devidamente realizado, em conformidade com as normas científicas atuais. O controlo utilizado foi Enrofloxacina a 5% solução injetável. A eficácia clínica foi avaliada com base nas taxas de falha cumulativa média no Dia 5 e Dia 11 pós-tratamento. Neste estudo de campo, a taxa de falha cumulativa média relativa a Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável foi de 8,9% no Dia 5 e de 20,7% no Dia 11. No caso do medicamento de referência, as taxas de falha cumulativa média corresponderam a 13,5% e a 27,3% no Dia 5 e no Dia 11, respetivamente. Com base nestes resultados, Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável numa dose intramuscular única de 30 mg/kg de peso corporal demonstrou ser não inferior ao controlo positivo, enrofloxacina a 5% solução injetável.

Não obstante, a principal preocupação do Comité é a elevada variabilidade das taxas de falha no estudo clínico de campo no Dia 11 após o tratamento (parâmetro de avaliação final primário). Foram investigados sete centros em três países. A taxa de falha média no Dia 11 é de 20,7% e de 27,3%

para o Nuflor Swine Once e o medicamento comparador, respetivamente, mas observou-se uma ampla variação entre os centros. A taxa de falha para o Nuflor Swine Once variou entre 0 e 56% no Dia 11, tendo sido semelhante ao medicamento comparador enrofloxacin, com 0 a 42%. De acordo com o rótulo, a dose da enrofloxacin foi de 2,5 mg/kg IM durante 3 dias. Sabe-se que uma dose de enrofloxacin de 2,5 mg/kg não segue os conhecimentos atuais relativos à dosagem ótima de uma fluoroquinolona, a qual requer doses altas de 5 mg/kg durante um período de tratamento de 3 a 5 dias. Estas doses mais altas e duração de tratamento estão autorizadas numa série de Estados-Membros da UE – por exemplo, Dinamarca, Países Baixos e Reino Unido.

2.2. Correlação entre as concentrações plasmáticas e as concentrações pulmonares ou a taxa de falha elevada

O Comité analisou se as concentrações plasmáticas de Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável, quando corrigidas para a ligação às proteínas plasmáticas, apresentavam uma correlação apropriada com as concentrações pulmonares (por exemplo, local visado) e se isto explicava a taxa de falha elevada.

Não existem disponíveis informações sólidas acerca da distribuição de florfenicol para o local da infeção. Com base nos dados farmacocinéticos disponíveis em suínos e nas experiências limitadas noutras espécies, mostra-se razoável prever que as concentrações de florfenicol poderão ser iguais tanto em termos do nível como em termos do plasma. O *A. pleuropneumoniae* é o único organismo num total de três agentes patogénicos que é captado pelos macrófagos alveolares e armazenado a nível intracelular nas vesículas, originando possivelmente uma reinfeção quando os macrófagos morrem. Isto significaria que um antibiótico eficiente tem de penetrar no local de armazenamento do *A. pleuropneumoniae* (ou seja, vesículas dos macrófagos) ou ser mantido numa concentração suficiente no ambiente extracelular até o *A. pleuropneumoniae* ser libertado das vesículas, quando os macrófagos morrem.

Os motivos da grande variação observada nas taxas de falha no estudo clínico de campo são desconhecidos e impossíveis de determinar a partir deste estudo, ou com base noutros dados apresentados durante este procedimento de consulta. A persistência do *A. pleuropneumoniae* em macrófagos alveolares poderá ser uma explicação possível destes resultados, mas não é comprovada por dados clínicos.

2.3. Duração do efeito

O Comité analisou a possível existência de um considerável «efeito pós-antibiótico», bem como de efeitos intracelulares, que possam justificar esta preparação de longa duração de ação, na medida em que as concentrações plasmáticas podem não ser mantidas acima da CIM durante o período de tratamento.

Considerando os dados da CIM dos isolados mais recentes, obtidos em suínos com doença respiratória nos últimos 5 anos, o florfenicol apresentou CIM consistentes, entre 0,06 e 1 µg/ml relativamente a *P. multocida* e *A. pleuropneumoniae* e entre 0,125 e 0,5 µg/ml relativamente a *H. parasuis*. O florfenicol é bacteriostático e exerce uma atividade dependente do tempo.

O efeito pós-antibiótico e o efeito subinibitório pós-antibiótico contra o florfenicol foram observados em três estirpes de *P. multocida* e três estirpes de *A. pleuropneumoniae*, com uma CIM de 0,5 µg/ml *in vitro*. Teoricamente, a capacidade de um antibiótico para induzir um efeito pós-antibiótico constitui uma propriedade atrativa, dada a possibilidade de as concentrações do antibiótico descerem para valores inferiores à CIM da bactéria e, ainda assim, o antibiótico conservar a sua eficácia em termos de capacidade de supressão do crescimento bacteriano. Contudo, é discutível o papel desempenhado pelo

efeito pós-antibiótico em termos da eficácia, não sendo possível chegar a conclusões sólidas relativamente à duração do efeito.

Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos que utilizam os dados brutos fornecidos pelo requerente possibilitariam uma outra explicação para as diferentes taxas de falha de tratamento no estudo clínico de campo. O Nuflor Swine Once não é, *per se*, uma preparação clássica de longa duração de ação e uma dose única de 30 mg/ml é considerada insuficiente para o tratamento das infeções do trato respiratório nas quais alguns agentes patogénicos apresentam uma CIM de 1 µg/ml.

2.4. Relevância da dose para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana

O Comité analisou se a dose proposta de 30 mg/kg pc por via intramuscular numa dose única pode levar a um longo período subterapêutico (por exemplo, inferior à CIM) e, por conseguinte, ao desenvolvimento de resistência ao florfenicol.

Os dados farmacocinéticos sugerem que a eliminação da substância ativa é independente da formulação e da dosagem, desde que a fase de absorção esteja concluída. Contudo, não estão disponíveis dados farmacocinéticos das fases terminais que permitam que se proceda a uma comparação sólida entre Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável e as formulações convencionais relativamente à duração das concentrações subterapêuticas. Por conseguinte, mostra-se difícil estimar o impacto no desenvolvimento da resistência ao florfenicol quando utilizado na dose proposta de 30 mg/kg pc IM uma vez, em comparação com os regimes posológicos autorizados. Neste caso, com base nos dados disponíveis, não é possível concluir se o risco de desenvolvimento da taxa de resistência estará dependente da dose. Não obstante, devido a preocupações por falta de eficácia, o Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável na posologia proposta não cumpre os princípios da utilização responsável dos antimicrobianos enunciados na estratégia do CVMP relativamente a antimicrobianos 2011-2015.

3. Avaliação benefício-risco

O Nuflor Swine Once está indicado no tratamento da doença respiratória suína associada aos agentes patogénicos suscetíveis *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Pasteurella multocida* numa única dose intramuscular de 30 mg/kg de peso corporal. Contudo, não foi possível confirmar claramente a eficácia no estudo de campo essencial, multicêntrico, aleatorizado e controlado. O tratamento de infeção aguda do trato respiratório em suínos com o Nuflor Swine Once numa única dose intramuscular de 30 mg/kg pc revelou elevadas taxas de falha no Dia 11 após o tratamento. Foram investigados sete centros em três países. A taxa de falha média no Dia 11 foi de 20,7% e de 27,3% para o Nuflor Swine Once e para o medicamento de referência (Enrofloxacin a 5% solução injetável), respetivamente, mas observou-se uma ampla variação entre os centros em termos de taxas de falha no Dia 11, entre 0 e 56%. Essas amplas variações nas taxas de falha revelam o risco de eficácia clínica insuficiente e, como tal, representam uma preocupação para o bem-estar animal.

Os motivos destas observações são desconhecidos e impossíveis de determinar a partir deste estudo, ou com base noutros dados apresentados durante este procedimento de consulta. Uma explicação para a elevada taxa de falha do Nuflor Swine Once poderá ser a curta duração da concentração ativa nos locais de infeção. Os locais de infeção para os agentes patogénicos em questão incluem fluido do revestimento epitelial brônquico, epitélio brônquico e macrófagos alveolares. Não estão disponíveis informações acerca da distribuição do florfenicol nestes locais em suínos, mas experiências limitadas noutras espécies indicam que a concentração poderá ser aproximadamente semelhante à concentração no plasma.

Diversos estudos revelam que o valor da CIM para o *A. pleuropneumoniae* e o *P. multocida* varia entre 0,25 e 1 µg/ml, com uma CIM₉₀ de 0,5 µg/ml. Nos estudos de campo, alguns isolados mostram uma CIM de 1 µg/ml. O limite clínico oficial para a sensibilidade do florfenicol é ≤2 µg/ml. Na medida em que a atividade do florfenicol é dependente do tempo, a concentração ativa tem de ser superior à CIM por um certo período de tempo. O Nuflor Swine Once, numa dose única de 30 mg/kg pc IM, conduz a uma concentração plasmática do florfenicol superior a 0,5 µg/ml durante cerca de 72 horas. Durante aproximadamente 36 horas, 1 µg/ml pode estar assegurado, ao passo que 2 µg/ml só está assegurado por um curtíssimo período de tempo.

Por conseguinte, o CVMP considera que o Nuflor Swine Once não cumpre os princípios da utilização responsável dos antimicrobianos e conclui que a relação benefício-risco é negativa.

Conclusão

Tendo considerado todos os dados submetidos por escrito e nas explicações orais, o CVMP concluiu que as taxas altas e variáveis de falha clínica observadas no estudo clínico de campo no Dia 11 pós-tratamento são consideradas inaceitáveis. Além disso, não é possível excluir que uma única dose intramuscular de 30 mg/kg pc deste antimicrobiano tempo-dependente possa não ser suficiente para o tratamento das infeções do trato respiratório, especialmente quando os agentes patogénicos estão associados a valores CIM ≥1 µg/ml.

Por conseguinte, o CVMP concluiu que a relação benefício-risco é negativa e recomenda a recusa da concessão de autorização de introdução no mercado para o Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável, bem como a suspensão das autorizações de introdução no mercado existentes (ver Anexo I).

Fundamentos para a recusa da concessão de autorizações de introdução no mercado

Tendo considerado todos os dados submetidos por escrito e na explicação oral, o CVMP concluiu que:

- as taxas altas e variáveis de falha clínica observadas no estudo clínico de campo no Dia 11 pós-tratamento são consideradas inaceitáveis;
- não é possível excluir que uma única dose intramuscular de 30 mg/kg pc deste antimicrobiano tempo-dependente possa não ser suficiente para o tratamento das infeções do trato respiratório, especialmente quando os agentes patogénicos estão associados a valores CIM ≥1 µg/ml;

e o pedido não satisfaz os critérios para a autorização no que respeita à eficácia. Por conseguinte, o CVMP recomenda a recusa da concessão de autorizações de introdução no mercado para o Nuflor Swine Once 450 mg/ml solução injetável e nomes associados e a suspensão das autorizações de introdução no mercado existentes.

Anexo III

Condição para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão assegurar que a seguinte condição é cumprida pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado:

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deve reconsiderar a seleção da dose de tratamento e deve fornecer dados clínicos adicionais para confirmar a eficácia da dosagem prevista no tratamento da doença respiratória suína associada aos agentes patogénicos-alvo *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *P. multocida* e *H. parasuis* em condições de campo.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deve apresentar um estudo clínico de campo em conformidade com as BPC. Este deve incluir um número suficientemente grande de animais-alvo, de modo a garantir a validade dos resultados em termos tanto da relevância clínica como da significância estatística. O desenho do estudo de campo deve seguir o desenho do estudo de campo V-0049-0059 em termos dos critérios de inclusão/exclusão e dos parâmetros clínicos de avaliação final. É importante confirmar a etiologia da doença através da colheita de amostras num número suficiente de animais de estudo em cada centro de estudo antes do tratamento, de preferência por lavagem transtraqueal, e apresentar dados de suscetibilidade relativos a Nuflor Swine Once e ao medicamento de controlo. Deve ser utilizado um medicamento de controlo positivo para comparação num desenho de não inferioridade. Este controlo deve, preferencialmente, pertencer a uma classe diferente de antimicrobianos nos quais foi demonstrada eficácia suficiente como, por exemplo, tulatromicina.