

## **Anexo I**

**Relación de los nombres del medicamento, formas farmacéuticas, dosis del medicamento veterinario, especies animales, vías de administración, solicitante en los Estados miembros**

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Potencia	Especie destinataria	Vía de administración
Austria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Bélgica	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens / suspension injectable pour bovins et porcs	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Bulgaria	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml инжекционна сuspензия за говеда и прасата	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
República Checa	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekční suspenze pro skot a prasata	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Dinamarca	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml, injektionsvæske, suspension til kvæg og svin	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Francia <sup>1</sup>	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular

<sup>1</sup> Autorización de comercialización concedida

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Potencia	Especie destinataria	Vía de administración
Alemania <sup>1</sup>	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder und Schweine	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Grecia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για Βοοειδή και χοιρούς	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Hungría	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekció szarvasmarha és sertés részére A.U.V.	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Irlanda	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Italia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Lituania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekcinė suspensija galvijams ir kiaulėms	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Luxemburgo	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 Mg/Ml suspension injectable pour bovins et porcins	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Potencia	Especie destinataria	Vía de administración
Países Bajos	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Polonia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Portugal	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensão injectável para bovinos e suínos	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Rumania	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine și porcine	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Eslovaquia	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok a ošípané	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
España <sup>1</sup>	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para bovino y porcino	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular
Reino Unido	Emdoka bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	florfenicol	Suspensión inyectable	300 mg/ml	Bovino y porcino	Vía intramuscular

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos de la concesión de la ampliación de la autorización de comercialización para Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para ganado bovino a la especie de destino ganado porcino**

# **Resumen general de la evaluación científica de Florgane 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino y porcino**

## **1. Introducción**

Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable contiene florfénicol como sustancia activa. La estructura del florfénicol está relacionada con la del tiamfenicol y tiene un perfil farmacológico similar.

El solicitante presentó una solicitud para un procedimiento descentralizado para Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para ganado bovino y porcino y denominaciones asociadas. Esta solicitud es una ampliación al producto existente de 300 mg de florfénicol/ml suspensión inyectable para ganado bovino con el fin de añadir el ganado porcino como especie de destino. Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable ha sido autorizado para usar en ganado bovino como producto híbrido de Nuflor 300 mg/ml solución inyectable usando el procedimiento descentralizado con Alemania como Estado miembro de referencia y a Austria, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, España y el Reino Unido como Estados miembros concernidos.

El uso al que está destinado en ganado porcino es el tratamiento de infecciones respiratorias producidas por cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* sensibles al florfénicol. La dosis propuesta es 22,5 mg de florfénicol/kg de peso vivo administrados por vía intramuscular en una sola inyección.

Esta solicitud de ampliación se presentó como procedimiento descentralizado conforme al artículo 13, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE y sus modificaciones a los Estados miembros citados anteriormente al igual que la solicitud inicial para ganado bovino. El producto de referencia era Nuflor Swine Solución inyectable 300 mg/ml.

Durante el procedimiento descentralizado, Dinamarca identificó posibles riesgos graves relacionados con la concentración mantenida por encima de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) en el lugar de la infección durante el tiempo necesario. Estos problemas no se habían resuelto y, por tanto, se derivó un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 33, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Veterinarios (CMD(v)). Los Estados miembros concernidos no alcanzaron un acuerdo con respecto a la ampliación de la autorización de comercialización de Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para ganado bovino a la especie de destino ganado porcino y, en consecuencia, el asunto se remitió al CVMP el 19 de abril de 2012.

Esta remisión conforme al artículo 33, apartado 4, de la Directiva 2001/82/CE se efectuó debido a las reservas con respecto a que el solicitante no había demostrado satisfactoriamente la eficacia clínica de Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable con una única dosis intramuscular de 22,5 mg/kg de peso vivo en el tratamiento de enfermedades respiratorias porcinas.

## **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 Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para la especie de destino ganado porcino. Considerando los datos presentados, el Comité llegó a las siguientes conclusiones sobre los problemas apuntados en la notificación recibida de Alemania.

## **2.1. Duración del efecto**

El Comité consideró si se puede estimar que una duración de las concentraciones eficaces inferior a 2 días tras una única aplicación es suficiente para el tratamiento de enfermedades respiratorias graves causadas por *A. pleuropneumoniae* y *P. multocida* en cerdos.

Considerando los datos de CMI de las cepas aisladas más recientemente obtenidas de cerdos que sufrían enfermedades respiratorias en los últimos 5 años, florfenicol presentó CMI constantes con valores que oscilaban entre 0,25-1 µg/ml para *A. pleuropneumoniae* y de 0,5 µg/ml para *P. multocida*. El florfenicol es bacteriostático y su actividad es dependiente del tiempo.

Dado que, por definición, el florfenicol es un antimicrobiano dependiente del tiempo, T>CMI es el criterio de valoración indirecto farmacocinético/farmacodinámico más adecuado. No obstante, no se dispone de datos basados en la evidencia sobre el tiempo que la concentración debe ser superior a la CMI para florfenicol y la enfermedad respiratoria porcina relacionada con los organismos de destino. Esto se aplica tanto a la magnitud de tiempo necesario por encima de la CMI durante un intervalo de administración completo como al número total de dosis posteriores necesarias para que el tratamiento sea eficaz. Por tanto, los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos solo pueden proporcionar una aproximación a la búsqueda de la dosis y es esencial realizar estudios clínicos para confirmar una pauta posológica propuesta.

Basándose en el estudio de ajuste de dosis de acuerdo con las BPL usando cerdos infectados de forma artificial con *A. pleuropneumoniae* se seleccionaron dos dosis de florfenicol para su evaluación posterior en un estudio clínico de campo respaldado por análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos.

En un estudio clínico de campo enmascarado y aleatorizado conforme con las BPC se demostró que Florgane 300 mg/ml no era inferior en el tratamiento de enfermedades respiratorias porcinas asociadas a *A. pleuropneumoniae* y *P. multocida* a las dos dosis IM únicas de 22,5 mg/kg y 30 mg/kg de peso vivo en comparación con un producto control que contiene 300 mg de florfenicol/ml administrado a una dosis de 15 mg/kg de peso vivo dos veces con un intervalo de 48 horas entre ellas. Los cerdos participantes en el estudio sufrían enfermedad respiratoria leve o moderada que se considera consistente con la situación en campo en la que los animales son tratados lo antes posible antes de que se agraven los signos de la enfermedad respiratoria porcina. La dosis de 30 mg/kg no mostró ningún beneficio adicional con respecto a la eficacia en comparación con la dosis de 22,5 mg/kg de peso vivo, de modo que esta última está justificada como la dosis de tratamiento recomendada.

## **2.2. Relevancia de la dosis para el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos**

El Comité consideró si la dosis propuesta de 22,5 mg/kg IM una vez podría dar lugar a un periodo subterapéutico prolongado (por ejemplo, por debajo de la CMI) y, así, a la aparición de resistencia al florfenicol.

La resistencia al florfenicol sigue siendo muy baja entre los patógenos respiratorios porcinos, aunque el principio activo se lleva utilizando más de una década en cerdos para enfermedades respiratorias porcinas. Apenas se ha identificado resistencia mediada por plásmidos entre los patógenos respiratorios porcinos sin signos de diseminación. El uso de florfenicol en cerdos no ha generado ninguna resistencia de importancia entre los patógenos diana. 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 Florgane 300 mg/ml suspensión 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 22,5 mg/kg de peso vivo por vía IM en una dosis frente a las pautas de administración autorizadas, sobre la aparición de resistencia al florfénicol. Con los datos disponibles, no es posible determinar si el riesgo de la tasa de aparición de resistencias dependería de la dosis en este caso.

### **3. Evaluación de los riesgos y los beneficios**

#### ***Introducción***

Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable contiene florfénicol como sustancia activa. La estructura del florfénicol está relacionada con la del tiamfenicol y tiene un perfil farmacológico similar. El principio activo está incluido entre los medicamentos veterinarios actualmente aprobados en varios países de la Unión Europea para usar en ganado bovino y porcino para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La solicitud en cuestión, presentada mediante el procedimiento descentralizado, es lo que se denomina una «solicitud híbrida» conforme al artículo 13, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE. El medicamento veterinario de referencia es Nuflor Swine Solución inyectable 300 mg/ml. Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable difiere del medicamento veterinario de referencia porque se administra en una única dosis y porque tiene una forma farmacéutica y composición diferentes.

El producto se presenta en cuatro viales multidosis de 50 ml, 100 ml, 250 ml y 500ml.

#### ***Beneficios terapéuticos directos***

La enfermedad respiratoria porcina es una de las enfermedades más importantes para la producción porcina. Está provocada por la infección de cerdos sensibles por virus y bacterias patógenas obligatorias y facultativas y requiere un tratamiento terapéutico eficaz.

El beneficio de Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable es que puede tratar la enfermedad respiratoria porcina asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* sensibles. Se ha demostrado que el producto no es inferior a un producto de control establecido que contiene florfénicol, que se administra dos veces con un intervalo de 48 horas.

#### ***Beneficios indirectos o adicionales***

El tratamiento con una sola dosis a cada animal individual tiene ventajas (menos trabajo para el usuario, menos errores terapéuticos, menos manipulación de los cerdos y, por tanto, menos estrés), con respecto a una terapia multidosis y/o el tratamiento de la cabaña por vía oral.

#### ***Evaluación del riesgo***

En este procedimiento de arbitraje no se evaluaron la calidad, la seguridad para el animal de destino, la seguridad para el usuario, el riesgo medioambiental ni los residuos.

#### ***Resistencia***

La resistencia al florfénicol sigue siendo muy baja entre los patógenos respiratorios porcinos, aunque Nuflor Swine Solución inyectable 300 mg/ml se lleva utilizando más de una década en cerdos para enfermedades respiratorias porcinas. Para las especies de bacterias reivindicadas se determinó una buena sensibilidad al florfénicol con valores de CMI<sub>90</sub> para *P. multocida* y *A. pleuropneumoniae* de 0,5 µg/ml.

La resistencia mediada por plásmidos apenas se ha identificado entre los patógenos respiratorios porcinos sin signos de diseminación. El uso de florfénicol en cerdos no ha generado ninguna resistencia

de importancia entre los patógenos diana. Florgane 300 mg/ml no diferirá de las formulaciones previas de florfenicol en lo que se refiere a la fase de eliminación en plasma y a los periodos subterapéuticos.

#### ***Gestión de riesgos o medidas de mitigación***

Las advertencias incluidas en la documentación del producto siguen siendo adecuadas. No es necesario implementar medidas de gestión ni de mitigación de riesgos adicionales como consecuencia de este procedimiento de arbitraje.

#### ***Evaluación y Conclusión sobre la relación riesgo/beneficio***

En general, los datos presentados por el solicitante se consideran suficientes teniendo en cuenta la naturaleza de esta solicitud de ampliación de la autorización de comercialización (solicitud híbrida). En conclusión, la relación riesgo/beneficio se considera positiva para Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para ganado bovino y porcino.

### **Motivos de la concesión de la ampliación de la autorización de comercialización para Florgane 300 mg/ml suspensión inyectable para ganado bovino a la especie de destino ganado porcino**

Considerando que:

- El CVMP ha revisado todos los datos disponibles presentados por el solicitante como respaldo del uso del producto en la especie de destino ganado porcino para el tratamiento de las infecciones respiratorias producidas por cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* sensibles al florfenicol a la dosis de 22,5 mg de florfenicol/kg de peso vivo administrada por vía intramuscular en una única inyección;
- los datos presentados por el solicitante se consideran suficientes teniendo en cuenta la naturaleza de esta solicitud de ampliación de la autorización de comercialización (solicitud híbrida).
- se considera que no se produce un incremento del riesgo de aparición de resistencias antimicrobianas;

La conclusión general es que el conjunto de datos de eficacia global es adecuado para respaldar la eficacia del producto en la especie de destino cerdos a la dosis de 22,5 mg de florfenicol/kg de peso vivo administrada por vía intramuscular en una única inyección para el tratamiento de las enfermedades respiratorias provocadas por cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* sensibles al florfenicol.

Por tanto, el CVMP ha recomendado conceder la ampliación de la autorización de comercialización a la especie de destino ganado porcino para los medicamentos veterinarios a los que se hace referencia en el anexo I para los que el resumen de las características del producto, la ficha técnica y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en Anexo III.

## **Anexo III**

### **Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto**

El resumen de las características del producto, la ficha técnica y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.