

Anexo I

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

Estado Miembro UE/EEE	Solicitante	Nombre	Forma farmacéutica	Concentración	Especies animales	Vía de administración
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Francia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Alemania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Irlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular

Estado Miembro UE/EEE	Solicitante	Nombre	Forma farmacéutica	Concentración	Especies animales	Vía de administración
Luxemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Países Bajos	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Portugal	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
España	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular
Reino Unido	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Solución inyectable	300 mg/ml	Bovino y Ovino	Bovino – subcutánea e intramuscular Ovino- intramuscular

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino y ovino

1. Introducción

Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino y ovino contiene florfenicol como principio activo. La estructura del florfenicol está relacionada con la del tiamfenicol y tiene un perfil farmacológico similar. El principio activo está incluido en 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. Para ganado ovino, está indicado para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias producidas por *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) y *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) sensibles al florfenicol, a una dosis de 20 mg de florfenicol/kg de peso corporal/día, por vía intramuscular, durante tres días consecutivos.

El solicitante, Intervet International BV, ha presentado una solicitud para un procedimiento descentralizado (PDC) para una ampliación (Artículo 19 del Reglamento (CE) 1234/2008) de la autorización de comercialización existente de Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino con el fin de añadir el ganado ovino como especie diana. La solicitud se presentó a Irlanda como Estado miembro de referencia y a Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal, España y Reino Unido como Estados miembros interesados.

Durante el procedimiento descentralizado, dos Estados miembros interesados identificaron posibles riesgos graves relacionados con las indicaciones propuestas (Francia) y la eficacia del producto (Dinamarca). 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)). Durante el procedimiento, el solicitante presentó datos adicionales y se resolvieron los problemas planteados por Francia con respecto a las indicaciones propuestas. Las reservas de Dinamarca no se resolvieron y, por consiguiente, el asunto se remitió al CVMP el 21 de septiembre de 2011.

Los problemas que motivaron este procedimiento de arbitraje estaban relacionados con la eficacia del producto. Basándose en los datos del dossier sobre las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para florfenicol ($CMI_{90}= 1 \mu\text{g/ml}$) y considerando su perfil farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) en plasma, el Estado miembro discrepante consideró que el periodo de exposición a la CMI_{90} era demasiado corto. Además, las tasas de fracaso de tratamiento en el estudio clínico de campo presentado por el solicitante se consideraron demasiado altas. Para el Estado miembro discrepante, esto suponía que podría estarse administrando una dosis insuficiente y que podría incrementarse el riesgo del desarrollo de resistencia al florfenicol.

2. Evaluación de los datos presentados

Con el fin de abordar los problemas planteados por el procedimiento de arbitraje, el solicitante presentó todos los datos de eficacia disponibles para ganado ovino.

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD)

La idoneidad del intervalo de tratamiento fue uno de los puntos principales de discusión durante el procedimiento de arbitraje. Existía la reserva de que una dosis de 20 mg de florfenicol/kg administrada por vía intramuscular cada 24 horas no mantendría una concentración activa/eficaz del florfenicol en el sitio de infección durante el intervalo entre tratamientos (es decir, 24 horas).

El solicitante presentó datos farmacodinámicos y farmacocinéticas detallados para justificar la dosis propuesta para la indicación reivindicada. Dichos datos se pueden resumir del siguiente modo:

Los valores de CMI₉₀ del florfénicol están en el intervalo de 0,5 – 1 µg/ml para los patógenos diana *M. haemolytica* y *P. multocida*. Las cepas en las que se basan los datos de la CMI se aislaron en ganado ovino con enfermedades de las vías respiratorias entre 2006 y 2010.

- A partir de los datos farmacodinámicos presentados se puede concluir que:
 - El florfénicol tiene un pronunciado efecto bactericida, con valores de concentración bactericida mínima (CBM) iguales, o una dilución mayor, que la CMI de las cepas analizadas. Una concentración de florfénicol de 4 x CMI (2 µg/ml) consiguió una disminución del recuento de bacterias del 99,9 % (reducción logarítmica de 3 unidades) en 4-8 horas para las cepas de *M. haemolytica*. De un modo similar, una concentración de florfénicol de 2 x CMI (0,5 -1 µg/ml) consiguió una reducción logarítmica de 3 unidades del recuento de bacterias en 10-24 horas para las cepas de *P. multocida*. A partir de los datos de *M. haemolytica*, se puede ver que el tiempo para alcanzar una reducción logarítmica de 3 unidades disminuía a medida que aumentaba la concentración del florfénicol;
 - tras solo dos horas de exposición, el florfénicol muestra un efecto postantibiótico (que varía de 1-3 horas a concentraciones ≥ 1 µg/ml). Los datos indican que, si las concentraciones de florfénicol en plasma/tejido están por encima de la CMI durante más de dos horas, es probable que sea un efecto postantibiótico importante.
- Aunque se observaron algunas tendencias de dependencia de la concentración para cepas de *M. haemolytica*, el efecto de muerte/cinética no aumenta mucho con la concentración del antibiótico sobre la CMI o dos veces la CMI. Por tanto, el florfénicol se comporta esencialmente como un antibiótico bactericida dependiente del tiempo. Como consecuencia, los datos disponibles indican que, para este antibiótico, el parámetro más importante para predecir la eficacia es el tiempo por encima de la CMI.
- En base a los datos generados en el estudio farmacocinético central, la administración intramuscular de la dosis terapéutica recomendada propuesta dio como resultado concentraciones séricas máximas medias de ~9-10 µg/ml aproximadamente una hora después del tratamiento. Se estimó una semivida de eliminación de $13,6 \pm 6,42$ horas. La administración repetida de 20 mg/kg una vez al día durante tres días (posología propuesta) supuso alguna acumulación (factor de acumulación de 1,48). La concentración media de florfénicol en suero permaneció por encima de 1 µg/ml (CMI₉₀) durante hasta 18 horas tras la administración del producto a la dosis terapéutica recomendada.
- Se dispone de varios estudios sobre la distribución del florfénicol en las secreciones bronquiales del ser humano y de varias especies animales (cerdos y terneras). En base a los datos disponibles, parece claro que el florfénicol alcanza concentraciones en las secreciones de tejido pulmonar/bronquios al menos tan altas como las detectadas en suero. Aunque no se han obtenido datos similares para ganado ovino, es razonable asumir que las concentraciones de florfénicol alcanzadas en plasma reflejan las que se alcanzarán en los pulmones.

El CVMP aceptó que la CMI y los datos farmacocinéticos, junto con lo que se sabe sobre la cinética de la eliminación producida por el florfénicol y el efecto postantibiótico (EPA), respalda el intervalo terapéutico recomendado (24 horas) para los patógenos diana con una CMI de hasta 1 µg/ml e indican que la dosis propuesta de 20 mg de florfénicol/kg y el intervalo entre tratamientos propuesto de 24 horas deberían ser adecuados para realizar análisis en el contexto clínico para el tratamiento de infecciones respiratorias asociadas con *M. haemolytica* y *P. multocida*. Cabe destacar que, en la actualidad, no existe ningún punto de corte acordado internacionalmente para la sensibilidad al florfénicol para patógenos de enfermedades respiratorias en ovinos. (El punto de corte clínico es un

valor de CMI usado por los clínicos para clasificar las bacterias como sensibles o resistentes a un antimicrobiano concreto y, por tanto, es una medida de eficacia clínica).

Estudio de establecimiento de dosis

Como respaldo de la dosis terapéutica recomendada propuesta, el solicitante llevó a cabo un exhaustivo estudio de establecimiento de dosis usando un modelo experimental de enfermedad respiratoria en el que se expuso a los animales de prueba a *M. haemolytica*. Los resultados de este estudio demostraron que el florfenicol administrado una vez al día a una dosis de 10, 20 o 30 mg/kg era eficaz para el tratamiento de la neumonía en ovinos inducida por *M. haemolytica*. Los análisis de tendencia lineal de la temperatura rectal de los días 4 y 6 (variable principal) indican que se alcanza un equilibrio en la respuesta en función de la dosis a la pauta de 20 mg/kg de florfenicol. Las variables secundarias (p. ej., mortalidad, recuperación del patógeno, peso de los pulmones, peso de la lesión) confirman que 20 mg/kg es mejor que una dosis de 10 mg/kg. No parece haber ninguna ventaja del incremento de la dosis a 30 mg/kg.

La dosis seleccionada y el intervalo entre tratamientos eran conformes a las conclusiones de FC/FD. En base a los datos farmacodinámicos disponibles, se ha aceptado que una dosis seleccionada sobre la base de este estudio debería predecir la eficacia probable contra *P. multocida*.

Estudio de campo

El solicitante realizó un único estudio de campo para determinar la eficacia y la seguridad del producto de prueba administrado a 20 mg de florfenicol/kg de peso corporal por vía intramuscular una vez al día durante tres días en ovinos con infecciones respiratorias adquiridas de forma natural. El estudio se realizó en múltiples centros de Alemania y España. En términos de diseño, el estudio de campo se realizó siguiendo las recomendaciones de la EMA/CVMP. Basándose en los hallazgos del estudio de campo, el solicitante concluyó que en base al parámetro de eficacia principal, las tasas de fracaso del tratamiento, Nuflor se puede considerar superior (el Día 4) o no inferior (el Día 11) al producto control positivo que contiene 100 mg/ml de oxitetraciclina cuando se usa para el tratamiento de enfermedades respiratorias en ovinos asociadas con *M. haemolytica* o *P. multocida*. Las conclusiones del estudio se aceptan. Aunque se tenían algunas reservas sobre el uso de oxitetraciclina como control positivo, se ha aceptado que el producto comparador escogido está indicado para enfermedades respiratorias en ovinos y se usa habitualmente como tratamiento de primera línea que probablemente se administre sin información alguna sobre la sensibilidad de los organismos causales. Por consiguiente, su uso como control positivo es conforme a la directriz existente y se considera legítimo.

Conclusión

Tras considerar todos los datos presentados por escrito y en la explicación oral facilitada por el solicitante, el CVMP concluyó que los datos disponibles son adecuados para respaldar la eficacia de Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para bovinos y ovinos a la dosis de 20 mg/kg al día por vía de administración intramuscular durante tres días consecutivos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias ovinas asociadas a *M. haemolytica* y *P. multocida*. No obstante, el CVMP acordó la modificación del Resumen de las Características del Producto para aclarar que la dosis terapéutica recomendada y el intervalo de tratamiento para ovinos se basan en el tiempo durante el que se mantienen las concentraciones medias de florfenicol por encima de la CMI90 (véase el Anexo III).

3. Evaluación de los riesgos y los beneficios

Introducción

Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino y ovino contiene florfenicol como principio activo. La estructura del florfenicol está relacionada con la del tiamfenicol y tiene un perfil

farmacológico similar. El principio activo está incluido en 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 un procedimiento descentralizado, es una ampliación de la autorización de comercialización existente de Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino, con el fin de añadir el ganado ovino como especie diana.

Beneficios terapéuticos directos

El beneficio del florfenicol es que puede tratar con eficacia la enfermedad respiratoria ovina asociada con *M. haemolytica* y *P. multocida* sensibles.

Beneficios adicionales

Ninguno.

Evaluación del riesgo

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

Seguridad para la especie diana

Esta parte del dossier no se evaluó en este procedimiento de arbitraje, ya que el Estado miembro de referencia no expresó ninguna reserva al respecto ni tampoco se planteó ninguna durante el procedimiento, debido a que la dosis sigue siendo la propuesta y acordada por el Estado miembro de referencia.

Medidas de gestión o de mitigación de los riesgos

Las advertencias en la información del producto siguen siendo adecuadas con el cambio indicado en la sección 2.4 que figura más adelante. No se requiere ninguna medida de gestión de riesgos ni de mitigación adicional como consecuencia de este procedimiento de arbitraje. Las reservas en relación con la elevada tasa de fracasos y supuesta falta de eficacia se han abordado en la evaluación de los beneficios.

Evaluación de la relación riesgo/beneficio

En general, la relación riesgo/beneficio se considera positiva para Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino y ovino. Se ha evaluado la reserva relacionada con la eficacia del producto, en concreto con la elevada tasa de fracasos, y se ha confirmado que se ha probado que el producto es eficaz en el tratamiento de las enfermedades respiratorias ovinas asociadas a *M. Haemolytica* y *P. multocida* cuando se administra a una dosis de 20 mg/kg de peso corporal una vez al día por vía de administración intramuscular durante tres días.

Conclusión

Basándose en los datos presentados en relación con las reservas notificadas para este procedimiento de arbitraje, el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) concluyó que la relación riesgo/beneficio era favorable.

Motivos para la modificación del resumen de las características del producto

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

- La CMI y los datos farmacocinéticos, junto con lo que se sabe sobre la cinética de la eliminación producida por el florfenicol y el efecto postantibiótico, respaldan el intervalo terapéutico recomendado (24 horas) para patógenos diana de las vías respiratorias con una CMI de hasta 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ cuando el producto se administra a ovinos a la dosis propuesta de 20 mg de florfenicol/kg de peso corporal.
- La pauta de administración propuesta queda respaldada por un estudio de determinación de dosis que emplea un modelo experimental de enfermedades respiratorias, en el que se expuso a los animales de prueba a *Mannheimia haemolytica*, y
- Un estudio de campo realizado conforme a las recomendaciones de las directrices de la EMA/CVMP mostró que Nuflor, administrado de acuerdo con la pauta de administración propuesta, no era inferior al producto de referencia autorizado, Terramicina 100 mg/ml, cuando se utiliza para el tratamiento de las enfermedades respiratorias en ovinos asociadas a *Mannheimia haemolytica* o *Pasteurella multocida*.

La conclusión global es que el conjunto de datos completo sobre la eficacia es adecuado para respaldar la eficacia de Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para bovinos y ovinos a la dosis de 20 mg/kg al día por vía de administración intramuscular durante tres días consecutivos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias ovinas asociadas a *M. haemolytica* y *P. multocida*. No obstante, el CVMP acordó la modificación del Resumen de las Características del Producto para aclarar que la dosis terapéutica recomendada y el intervalo de tratamiento para ovinos se basan en el tiempo durante el que se mantienen las concentraciones medias de florfenicol por encima de la CMI₉₀.

Por consiguiente, el CVMP llegó a la conclusión de que las objeciones presentadas por Dinamarca no deberían impedir la concesión de la autorización de comercialización para Nuflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado bovino y ovino, ya que la relación general riesgo/beneficio del producto es positiva sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto que se exponen en el Anexo III.

Anexo III

Correcciones en las secciones relevantes del resumen de características del producto, etiquetado y prospecto

El Resumen de Características válido, Etiquetado y Prospecto son las versiones finales obtenidas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación con las siguientes correcciones:

Añadir el siguiente texto en las secciones relevantes de información del producto:

Resumen de las Características del Producto

4.9 Posología y vía de administración

.....
Ovino:
.....

Estudios farmacocinéticos han demostrado que la concentración media plasmática permanece por encima de la CMI₉₀ (1 µg/ml) hasta 18 horas después de la administración del producto a la dosis recomendada de tratamiento. Los datos preclínicos aportados respaldan el intervalo de tratamiento recomendado (24 horas) para patógenos diana con una CMI de hasta 1 µg/ml.

Prospecto

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

.....
Ovino:
.....

Estudios farmacocinéticos han demostrado que la concentración media plasmática permanece por encima de la CMI₉₀ (1 µg/ml) hasta 18 horas después de la administración del producto a la dosis recomendada de tratamiento. Los datos preclínicos aportados respaldan el intervalo de tratamiento recomendado (24 horas) para patógenos diana con una CMI de hasta 1 µg/ml.