

Anexo I

Listado de nombre, forma farmacéutica, concentración del medicamento veterinario, especies de destino, vía de administración, titular de la autorización de comercialización en los Estados Miembros.

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
Austria	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Bulgaria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Chipre	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grecia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
República Checa	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Finlandia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Francia	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francia	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Alemania	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Alemania	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Grecia	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grecia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Hungría	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irlanda	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Italia	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francia	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Letonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Lituania	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Luxemburgo	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Países Bajos	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
Noruega	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Polonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Portugal	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugal	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Rumanía	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumanía	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Eslovaquia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Eslovenia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Bajos	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
España	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppeín nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca España	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea
Reino Unido	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Reino Unido	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solución inyectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovino	Subcutánea

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de Resflor solución inyectable y denominaciones asociadas (ver anexo I)

1. Introducción

Resflor solución inyectable (en lo sucesivo, 'Resflor') es una solución inyectable para uso en bovinos, que contiene florfenicol y flunixinina como principios activos. Está indicado para el tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* asociadas a una pirexia. Se recomienda una única inyección subcutánea de 40 mg de florfenicol y 2,2 mg de flunixinina por kg de peso corporal (pc) (2 ml/15 kg pc).

El titular de la autorización de comercialización, Intervet International BV, envió una solicitud de modificación de tipo II para añadir *Mycoplasma bovis* como patógeno objeto. La solicitud fue remitida a Francia como Estado Miembro de referencia y a Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia, España y el Reino Unido como Estados miembros afectados. El procedimiento de modificación (FR/V/0167/01/II/017) se inició el 28 de enero de 2013.

Durante el procedimiento de modificación del Grupo de Coordinación para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado – Medicamentos de Uso Veterinario (CMDv), Dinamarca y Alemania detectaron un riesgo potencialmente grave para la salud animal vista la demostración de eficacia en los ensayos clínicos y la justificación de la dosis terapéutica recomendada de Resflor para el tratamiento de infecciones respiratorias provocadas por *Mycoplasma bovis*, que podrían asociarse a un mayor riesgo de desarrollar resistencia a los antimicrobianos.

El problema no se resolvió y, en consecuencia, el 6 de noviembre de 2013 se inició un procedimiento de CMDv en virtud del artículo 13, apartado 1, del Reglamento (CE) Nº 1234/2008 de la Comisión. Dado que los Estados miembros de referencia y los Estados miembros afectados no lograron llegar a un acuerdo en relación con la modificación, Francia, el 24 de enero de 2014, remitió el asunto al CVMP en virtud del artículo 13, apartado 2, del Reglamento (CE) Nº 1234/2008 de la Comisión.

2. Evaluación de los datos presentados

Para responder a las inquietudes suscitadas por Dinamarca y Alemania, se invitó al titular de la autorización de comercialización a que aportase todos los datos disponibles sobre eficacia relativos a Resflor, junto con una justificación de la dosis terapéutica recomendada y la idoneidad del estudio fundamental de exposición realizado en 2012. Además, el titular de la autorización de comercialización debía abordar la posibilidad de que el uso del producto frente a *M. bovis* contribuyera al riesgo, o lo incrementase, de aparición de resistencia a los antimicrobianos.

Datos de CIM y evolución de la resistencia de *M. bovis* a florfenicol

En la actualidad, carecemos de métodos armonizados para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de florfenicol frente a *M. bovis*. Sin embargo, sobre la base de los datos preclínicos facilitados por el titular de la autorización de comercialización, las CIM de florfenicol contra cepas de *M. bovis* aisladas en varios Estados miembros de la UE entre 2007 y 2013 variaban entre 0,5 y > 64 µg/ml. La CIM₉₀ de la población total de *M. bovis* fue de 4 µg/ml.

El *M. bovis* ha estado expuesto a florfenicol a la tasa de exposición recomendada para Resflor durante casi dos décadas. No es posible concluir de los datos disponibles que la sensibilidad de *M. bovis* haya disminuido durante este periodo.

No se espera ningún riesgo particular de reducción de la sensibilidad de *M. bovis* a florfenicol por el uso de Resflor en la dosis recomendada. Sin embargo, cualquier uso de antibióticos inducirá un aumento de las resistencias y, por tanto, siempre debe recomendarse un uso prudente.

Datos clínicos

Quedó demostrada la eficacia de Resflor frente a las infecciones respiratorias provocadas por *M. bovis* en dos modelos experimentales (realizados en 2008 y 2012) y en dos ensayos clínicos de campo (realizados en 2004 y 2005).

El estudio experimental realizado en 2008 era un estudio ciego, aleatorizado, y conforme a las buenas prácticas clínicas (BPC). Se comparó el producto estudiado Resflor con un grupo de control negativo (solución salina) para garantizar la validez interna del ensayo. Se utilizó otro grupo de control positivo tratado con un monoproducto, florfenicol, si bien debe indicarse que este producto no está aprobado para el tratamiento de las infecciones respiratorias provocadas por *M. bovis*. El estudio confirmó la superioridad de Resflor respecto al placebo (solución salina) para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) inducida por *M. bovis*. Además, los bovinos tratados con Resflor presentaron una disminución más rápida de la fiebre y de la puntuación de comportamiento durante las primeras 9 horas en comparación con los tratados con florfenicol en monoterapia. En consecuencia, el ensayo demostró igualmente el beneficio terapéutico del uso de una combinación fija de 40 mg de florfenicol y 2,2 mg de flunixinina por kg de pc (Resflor) en comparación con 40 mg de florfenicol por kg de pc en monoterapia.

El modelo de exposición fundamental realizado en 2012 era aleatorizado, ciego y cumplía las normas de BPC. Se comparó el grupo estudiado con dos grupos de control, un control negativo (solución salina) y un control positivo. El producto de referencia en el grupo de control positivo contiene tulatromicina y está aprobado para el tratamiento y la prevención de la ERB asociada a *M. bovis*. Sin embargo, no pudo usarse en monoterapia en este estudio, porque ello hubiera dado una ventaja al producto estudiado, que es un producto combinado de florfenicol y flunixinina. Por lo tanto, se coadministró un producto con flunixinina con el producto de tulatromicina a fin de garantizar la comparabilidad de los grupos de tratamiento, lo cual está en línea con las recomendaciones de la directriz del CVMP sobre principios estadísticos (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ para evitar el sesgo.

El seguimiento de los animales fue lo suficientemente prolongado como para observar la misma progresión clínica de la enfermedad tanto en el grupo de control como en el de campo. Se evaluaron el resultado final y el riesgo de recaída cuando ha cesado el efecto antimicrobiano de Resflor. La tasa de éxito el día 4 y el día 7 (criterios de valoración principales) fueron significativamente mayores en el grupo de Resflor que en el de solución salina (día 4: Resflor 96,9 % frente a solución salina 61,9 %; día 7: Resflor 92,2 % frente a solución salina 47,6 %; $p < 0,0001$, prueba exacta de Fischer). Se demostró la no inferioridad de la tasa de éxito de Resflor respecto a tulatromicina el día 4 y el día 7, porque el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % era inferior al 15 %. Por tanto, Resflor se considera superior al tratamiento con solución salina y no inferior a la combinación tulatromicina-flunixinina.

El estudio de ensayo de campo realizado en 2004 fue un estudio de BPC en el que se compararon un monoproducto de florfenicol (40 mg/kg) y Resflor administrado como dosis única subcutánea para el

¹ CVMP guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals) (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120834.pdf

tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina. Este estudio demostró la eficacia de Resflor en el tratamiento de la ERB asociada a los patógenos principales. *Mannheimia haemolytica* fue el patógeno más prevalente en pretratamiento (142 aislados). Le siguió *Mycoplasma bovis*, con 63 aislados, y a continuación *Pasteurella multocida* (50 aislados). Aunque el monoproducto de florfenicol empleado como comparador no está aprobado para las infecciones por *M. bovis*, se ha demostrado que es eficaz en el modelo experimental con *M. bovis* efectuado en 2008. Se demostró que Resflor era significativamente superior en relación con florfenicol en monoterapia, con mayor reducción de la pirexia, menor incidencia de depresión y mejor puntuación respiratoria a las 6 horas posteriores al tratamiento. No pudo demostrarse diferencia significativa en la tasa acumulada de éxito de 4 a 10 días después del tratamiento (79,4 % con florfenicol en monoterapia frente al 83,5 % con Resflor).

El titular de la autorización de comercialización reanalizó retrospectivamente este estudio con el subgrupo de casos positivos a *M. bovis* en el momento de la inclusión. Se habían extraído muestras de los terneros incluidos el día 0 antes del tratamiento, mediante frotis faríngeos profundos protegidos. Los resultados demuestran que la tasa de éxito en ambos grupos tratados de este subgrupo (84 %) fue próxima a la tasa de éxito de la población general (83,5 % en el grupo de Resflor y 79,4 % en el grupo de monoproducto de florfenicol).

En el ensayo multicéntrico realizado en 2005 se comparó la eficacia del monoproducto con florfenicol con la de la tulatromicina en brotes naturales de ERB. Como se estudió el monoproducto con florfenicol exclusivamente, pudo compararse el efecto antimicrobiano de florfenicol con el de tulatromicina sola. La respuesta antipirética al tratamiento con tulatromicina o florfenicol fue clínicamente similar, con diferencias estadísticamente significativas a favor de florfenicol los días 2 y 3. Al final del estudio (día 18), 61 de 87 casos (70,1 %) fueron tratados satisfactoriamente con florfenicol en comparación con 68 de 89 casos (76,4 %) tratados con tulatromicina. Las diferencias en las tasas de fracaso diario del día 5 al día 18 entre los dos grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas en ninguno de estos días ni tampoco la diferencia global en las tasas de fracaso acumuladas del día 5 al día 18 (29,9 % frente a 23,6 %; $p = 0,3682$).

Se ha realizado un análisis estadístico adicional para demostrar la no inferioridad de florfenicol en comparación con el control positivo con respecto a la tasa de curación clínica el día 7. Los fracasos del tratamiento entre el día 8 y el día 18 se consideraron recaídas. Se comparó la tasa de curación clínica en el grupo de florfenicol (88,5 %) con la del grupo de tulatromicina (82 %) y se confirmó la no inferioridad significativa el día 7.

Exposición

Hay poca información acerca de cómo deben aplicarse los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el tratamiento de las infecciones por *M. bovis*. De acuerdo con el hecho de que las pruebas de sensibilidad de *Mycoplasma* en animales no están estandarizadas actualmente (la CIM₉₀ "verdadera" no puede determinarse con certeza), que no se han aprobado valores de corte de CIM de las especies de *Mycoplasma* por parte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y que no hay relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) bien establecida, no puede extraerse ninguna conclusión sobre la eficacia predictiva de este planteamiento. Hay demasiadas incertidumbres en el análisis de FC/FD para justificar la dosis. Por tanto, la justificación de la dosis terapéutica recomendada de una inyección única de 40 mg de florfenicol y 2,2 mg de flunixinina por kg de pc para el tratamiento de la ERB asociada a *M. bovis* se basa en los datos clínicos. Los dos estudios experimentales y los análisis retrospectivos en ensayos de campo demuestran que la dosis y la duración del tratamiento con Resflor son adecuados para el tratamiento de la ERB asociada a *M. bovis*. Se considera que los estudios remitidos están bien realizados.

Dada la ausencia de un método estandarizado para determinar la CIM, es difícil seguir la evolución de la resistencia en las diferentes publicaciones. A partir de los datos disponibles actualmente, no se

espera ningún riesgo especial de reducción de la sensibilidad de *M. bovis* al florfenicol por el uso de Resflor. Sin embargo, el uso de cualquier antibiótico inducirá un aumento de las resistencias y, por tanto, debe recomendarse un permanente uso prudente.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Evaluación de los beneficios

Los dos estudios experimentales y los análisis retrospectivos en ensayos de campo demuestran que la dosis recomendada y la duración del tratamiento con Resflor son adecuados para el tratamiento de la ERB asociada a *M. bovis*.

La autorización de florfenicol para el tratamiento de la infección respiratoria provocada por *M. bovis* evitaría el uso de Antimicrobianos Críticamente Importantes y, en consecuencia, podría disminuir la presión de selección para la aparición de cepas resistentes por el uso de otras clases de antibióticos, como macrólidos y fluoroquinolonas.

De acuerdo con el conocimiento actual de las infecciones por *Mycoplasma*, el uso de la combinación de florfenicol con flunixinina mejorará la tasa de éxito clínico respecto a un antibiótico en monoterapia. La flunixinina es una de las sustancias antiinflamatorias más potentes del mercado y ejerce efectos importantes sobre la fisiopatología de la neumonía por *M. bovis*, así como los parámetros clínicos (disminución más rápida de la temperatura rectal y de la puntuación de comportamiento durante las primeras 9 horas en comparación con florfenicol en monoterapia).

Evaluación de riesgo

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad de los animales de destino, la seguridad para el usuario ni el riesgo para el medio ambiente y los residuos.

Resistencia

Sobre la base de un método estandarizado para determinar la CIM, es difícil seguir la evolución a la resistencia de *M. bovis* a florfenicol.

El *Mycoplasma bovis* ha estado expuesto a florfenicol a la tasa de exposición recomendada para Resflor durante casi dos décadas. No se puede concluir de los datos disponibles que la sensibilidad de *M. bovis* haya disminuido durante este periodo.

No se espera ningún riesgo particular de reducción de la sensibilidad de *M. bovis* a florfenicol por el uso de Resflor. Sin embargo, cualquier uso de antibióticos inducirá un aumento de la resistencia y, por tanto, siempre debe recomendarse un uso prudente.

Gestión de riesgos o medidas de mitigación de riesgos

Las advertencias de la información sobre el producto siguen siendo adecuadas. No se requieren medidas de mitigación o gestión de riesgos como consecuencia de este procedimiento de arbitraje.

Evaluación de la relación riesgo/beneficio

Se ha demostrado el beneficio clínico de Resflor en el tratamiento de la ERB asociada a *M. bovis* y no se ha identificado ningún riesgo específico de resistencia a antimicrobianos o de ningún otro tipo con el uso de este producto.

Conclusión sobre la relación riesgo/beneficio

La relación riesgo/beneficio para la adición de *M. bovis* como cuarto patógeno de la ERB a la indicación de Resflor se considera favorable.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- el CVMP consideró que, sobre la base de los resultados clínicos del conjunto de datos (dos estudios experimentales y dos ensayos de campo), la dosis y la duración del tratamiento con Resflor en la ERB asociada a *M. bovis* son adecuados;
- el CVMP consideró que no se han detectado riesgos específicos de resistencia antimicrobiana con el uso de este producto a la dosis recomendada;

el CVMP concluyó que la relación global riesgo/beneficio es positiva y recomendó autorizar la modificación de los términos de la autorización de comercialización para Resflor solución inyectable (véase el anexo I) por lo cual el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen según las versiones finales alcanzadas durante el procedimiento del grupo de Coordinación como se menciona en el anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

El resumen válido de las características del producto, el etiquetado y el prospecto son las versiones finales alcanzadas durante el procedimiento del grupo de coordinación.