

Příloha I

Seznam názvu, lékové formy, síly veterinárního léčivého přípravku, cílových druhů zvířat, cesty podání, držitele rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název léčivého přípravku	Léčivé látky	Léková forma	Síla	Cílový druh zvířat	Způsob podání
Rakousko	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Rakousko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Belgie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Bulharsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Kypr	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Řecko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Česká republika	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Estonsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní

Členský stát/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název léčivého přípravku	Léčivé látky	Léková forma	Síla	Cílový druh zvířat	Způsob podání
Finsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Francie	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francie	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Německo	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Německo	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Řecko	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Řecko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Maďarsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Irsko	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irsko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní

Členský stát/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název léčivého přípravku	Léčivé látky	Léková forma	Síla	Cílový druh zvířat	Způsob podání
Itálie	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francie	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Lotyšsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Litva	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Lucembursko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Nizozemsko	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Norsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní

Členský stát/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název léčivého přípravku	Léčivé látky	Léková forma	Síla	Cílový druh zvířat	Způsob podání
Polsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Portugalsko	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugalsko	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Rumunsko	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumunsko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Slovensko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Slovinsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemsko	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní

Členský stát/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název léčivého přípravku	Léčivé látky	Léková forma	Síla	Cílový druh zvířat	Způsob podání
Španělsko	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Španělsko	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní
Velká Británie	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Velká Británie	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekční roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Skot	Subkutánní

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Resflor injekční roztok a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Resflor injekční roztok (dále jen Resflor) je roztok pro injekční použití u skotu obsahující léčivé látky florfenikol a flunixin. Je indikován pro léčbu respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni* spojených s horečkou. Je doporučována jediná podkožní injekce 40 mg florfenikolu a 2,2 mg flunixinu na kg živé hmotnosti (2 ml/15 kg ž. hm.).

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Intervet International BV, předložil žádost o změnu typu II – o přidání bakterie *Mycoplasma bovis* jakožto cílového patogenu. Žádost byla předložena Francii jako referenčnímu členskému státu a Belgii, Bulharsku, České republice, Dánsku, Estonsku, Finsku, Irsku, Itálii, Kypru, Litvě, Lotyšsku, Lucembursku, Maďarsku, Maltě, Německu, Nizozemsku, Norsku, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Rumunsku, Řecku, Slovensku, Slovinsku, Spojenému království a Španělsku jako dotčeným členskými státy. Postup pro změnu (FR/V/0167/01/II/017) byl zahájen dne 28. ledna 2013.

Během postupu pro změnu veterinární koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy (CMDv) bylo Dánskem a Německem identifikováno potenciální závažné riziko pro zdraví zvířat týkající se prokázané účinnosti v klinických studiích a oprávněnosti doporučené léčebné dávky přípravku Resflor při léčbě respiračních infekcí způsobených bakterií *Mycoplasma bovis*, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje antimikrobiální rezistence.

Otázka zůstala nevyřešena, a proto byl dne 6. listopadu 2013 zahájen postup skupiny CMDv podle čl. 13 odst. 1 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008. Protože referenční a dotčené členské státy nebyly schopny dosáhnout shody ohledně změny, postoupila Francie dne 24. ledna 2014 záležitost výboru CVMP podle čl. 13 odst. 2 nařízení komise (ES) č. 1234/2008.

2. Posouzení předložených údajů

S cílem vyřešit obavy vyjádřené Dánskem a Německem byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby poskytl veškeré dostupné údaje o účinnosti přípravku Resflor spolu s odůvodněním doporučené léčebné dávky a přiměřenosti plánu sítěžné zátěžové studie provedené v roce 2012. Držitel rozhodnutí o registraci se navíc musel zabývat otázkou, jak používání přípravku proti bakterii *M. bovis* může přispět ke vzniku nebo zvýšení rizika vzniku antimikrobiální rezistence.

Údaje o MIC a vývoj rezistence *M. bovis* vůči florfenikol

V současné době neexistuje standardizovaná metoda pro stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) florfenikolu vůči *M. bovis*. Na základě preklinických údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci se nicméně hodnoty MIC florfenikolu vůči kmenům *M. bovis* izolovaným v několika členských státech EU v letech 2007 až 2013 pohybovaly v rozmezí 0,5 až > 64 µg/ml. Hodnota MIC₉₀ u celkové populace *M. bovis* byla 4 µg/ml.

Bakterie *M. bovis* je vystavována florfenikolu v dávce doporučené u přípravku Resflor po téměř dvě desetiletí. Z dostupných údajů nelze vyvodit závěr, že by citlivost bakterií *M. bovis* v průběhu tohoto období poklesla.

Při používání přípravku Resflor v doporučené dávce se neočekává žádné zvláštní riziko zvýšení citlivosti bakterií *M. bovis* vůči florfenikolu. Jakékoliv používání antibiotik nicméně vede ke zvyšování rezistence, a proto je vždy doporučováno jejich uvážlivé používání.

Klinické údaje

Účinnost přípravku Resflor proti respiračním infekcím způsobeným bakterií *M. bovis* byla prokázána ve dvou experimentálních modelech (provedených v letech 2008 a 2012) a dvou klinických terénních studiích (provedených v letech 2004 a 2005).

Experimentální studie provedená v roce 2008 byla zaslepená, randomizovaná a v souladu se zásadami správné klinické praxe. Pro zajištění interní validity studie byl testovaný přípravek Resflor porovnáván s negativní kontrolní skupinou (s fyziologickým roztokem). Byla použita další pozitivní kontrolní skupina léčená jednosložkovým přípravkem obsahujícím florfenikol. Je však třeba poznamenat, že tento přípravek není schválen k léčbě respiračních infekcí způsobených bakterií *M. bovis*. Studie potvrdila, že přípravek Resflor je při léčbě respiračního onemocnění skotu (BRD) způsobeného bakterií *M. bovis* lepší než placebo (fyziologický roztok). U telat léčených přípravkem Resflor byl navíc oproti telatům léčenými samotným florfenikolem pozorován rychlejší pokles horečky a zlepšení skóre chování v průběhu prvních 9 hodin. Studie tím také prokázala léčebný přínos používání fixní kombinace 40 mg florfenikolu a 2,2 mg flunixinu (přípravku Resflor) na kg tělesné hmotnosti v porovnání se samotným florfenikolem v dávce 40 mg na kg tělesné hmotnosti.

Stěžejní zátěžový model provedený v roce 2012 byl randomizovaný, zaslepený a v souladu se zásadami správné klinické praxe. Testovaná skupina byla porovnávána se dvěma kontrolními skupinami – jednou negativní (s fyziologickým roztokem) a jednou pozitivní kontrolou. Referenční přípravek použitý u pozitivní kontrolní skupiny obsahoval tulathromycin, který je schválený k léčbě a prevenci respiračního onemocnění skotu spojeného s bakterií *M. bovis*. Nemohl však být v této studii použit samotný, protože by tím byl zvýhodněn testovaný přípravek, který je kombinací florfenikolu a flunixinu. Pro zajištění srovnatelnosti léčebných skupin byl tudíž společně s tulathromycinem podáván i přípravek obsahující flunixin. To je v souladu s doporučeními výboru CVMP ohledně statistických zásad (EMA / CVMP / EWP / 81976/2010)¹ pro zamezení zkreslení výsledků.

Doba sledování zvířat byla dostatečně dlouhá na to, aby bylo v kontrolní skupině možno pozorovat progresi klinického onemocnění stejně jako v terénu. Konečný výsledek a riziko relapsu bylo hodnoceno po vymizení antimikrobiálního účinku přípravku Resflor. Úspěšnost byla 4. a 7. den (primární cílové parametry) ve skupině léčené přípravkem Resflor významně vyšší než ve skupině léčené fyziologickým roztokem (4. den: 96,9 % u přípravku Resflor oproti 61,9 % u fyziologického roztoku; 7. den: 92,2 % u přípravku Resflor oproti 47,6 % u fyziologického roztoku; $p < 0,0001$ – Fischerův exaktní test). Ve 4. a 7. dnu bylo prokázáno, že přípravek Resflor není méně úspěšný než tulathromycin, protože dolní mez 97,5% intervalu spolehlivosti byla nižší než 15 %. Přípravek Resflor je proto považován za lepší než léčba fyziologickým roztokem a nikoli horší než kombinace tulathromycinu a flunixinu.

Terénní studie provedená v roce 2004 podle zásad správné klinické praxe porovnávala jednosložkový přípravek obsahující florfenikol (40 mg/kg) a přípravek Resflor podávaný v jediné podkožní injekci při léčbě respiračního onemocnění skotu. Tato studie prokázala účinnost přípravku Resflor při léčbě respiračního onemocnění skotu spojeného s významnými patogeny. Převládajícím patogenem před zahájením léčby byla bakterie *Mannheimia haemolytica* (142 izolátů). Dalším nejčastějším původcem byla bakterie *Mycoplasma bovis* se 63 izoláty následována bakterií *Pasteurella multocida* (50 izolátů). Jednosložkový přípravek obsahující florfenikol, který byl použit k porovnání, sice není schválen k léčbě infekcí bakterií *M. bovis*, jeho účinnost vůči *M. bovis* byla prokázána v experimentálním modelu

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

provedeném v roce 2008. Bylo prokázáno, že přípravek Resflor je významně lepší než samotný florfenikol, protože vede k většímu snížení horečky, nižšímu výskytu sklíčenosti a lepšímu respiračnímu skóre za 6 hodin po léčbě. V kumulativní míře úspěšnosti 4–10 dní po léčbě nemohl být prokázán žádný významný rozdíl (79,4 % v případě florfenikolu samotného oproti 83,5 % u přípravku Resflor).

Držitel rozhodnutí o registraci tuto studii znovu analyzoval u podskupiny případů, které byly po zařazení do studie v testech pozitivní na bakterii *M. bovis*. Telatům zařazeným do studie byly v den 0 před zahájením léčby odebrány vzorky pomocí hlubokého chráněného stěru z hltanu. Výsledky ukazují, že míra úspěšnosti u obou léčených skupin této podskupiny (84 %) byla blízká míře úspěšnosti celkové populace (83,5 % u skupiny léčené přípravkem Resflor a 79,4 % u skupiny léčené jednosložkovým přípravkem obsahujícím florfenikol).

Multicentrická studie provedená v roce 2005 porovnávala účinnost jednosložkového přípravku obsahujícího florfenikol s účinností tulathromycinu u přirozeně se vyskytujících propuknutí respiračního onemocnění skotu. Protože byl testován pouze jednosložkový přípravek obsahující florfenikol, může být antimikrobiální účinek florfenikolu porovnáván pouze s tulathromycinem samotným. Antipyretická odpověď na léčbu tulathromycinem nebo florfenikolem byla klinicky podobná se statisticky významnými rozdíly ve prospěch florfenikolu ve 2. a 3. dni. Do konce studie (18. dne) bylo s použitím florfenikolu úspěšně vyléčeno 61 z 87 případů (70,1 %) oproti 68 z 89 případů (76,4 %) léčených tulathromycinem. Rozdíly v denních mírách selhání léčby od 5. do 18. dne mezi oběma léčenými skupinami nebyly v žádném z těchto dnů statisticky významné, stejně tak jako celkový rozdíl v kumulativních mírách selhání od 5. dne do 18. dne (29,9 % oproti 23,6 %; $p = 0,3682$).

Byla provedena další statistická analýza, která měla prokázat, že florfenikol není horší než pozitivní kontrola vzhledem k míře klinického vyléčení 7. den. Za selhání léčby mezi 8. a 18. dnem byly považovány relapsy. Míra klinického vyléčení u skupiny léčené florfenikolem (88,5 %) byla porovnána se skupinou léčenou tulathromycinem (82 %) a 7. den bylo potvrzeno, že florfenikol není horší.

Diskuze

O způsobu, jakým by měly být aplikovány farmakokinetické a farmakodynamické údaje v léčbě infekcí bakterií *M. bovis*, existuje málo informací. Na základě skutečnosti, že testování citlivosti rodu *Mycoplasma* u zvířat není v současné době standardizováno („skutečné“ hodnoty MIC₉₀ nelze určit s jistotou), že Ústavem pro klinickou a laboratorní standardizaci (CLSI) nebyly schváleny žádné hraniční hodnoty MIC pro *Mycoplasma* spp. a že neexistuje dobře zavedený vztah farmakokinetiky/farmakodynamiky (PK/PD), nelze ohledně prediktivní účinnosti tohoto přístupu vyvodit žádný závěr. V analýze PK/PD se vyskytuje tolik nejistot, že dávku není možné odůvodnit. Odůvodnění doporučené léčebné dávky jedinou injekcí 40 mg florfenikolu a 2,2 mg flunixinu na kg tělesné hmotnosti u léčby respiračního onemocnění skotu spojeného s bakterií *M. bovis* je tudíž založeno na klinických údajích. Dvě experimentální studie a retrospektivní analýzy terénních studií ukazují, že dávka a doba trvání léčby přípravkem Resflor jsou pro léčbu respiračního onemocnění skotu spojeného s bakterií *M. bovis* dostatečné. Předložené studie jsou považovány za dobře provedené.

Z důvodu absence standardizované metody pro určení hodnoty MIC je obtížné sledovat vývoj rezistence v různých publikacích. Z aktuálně dostupných údajů vyplývá, že se neočekává žádné zvláštní riziko zvýšení citlivosti bakterií *M. bovis* vůči florfenikolu při používání přípravku Resflor. Jakékoliv používání antibiotik nicméně vede ke zvyšování rezistence, a proto je vždy doporučováno jejich uvážlivé používání.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Vyhodnocení přínosů

Dvě experimentální studie a retrospektivní analýzy terénních studií ukazují, že doporučená dávka a doba trvání léčby přípravkem Resflor jsou pro léčbu respiračního onemocnění skotu spojeného s bakterií *M. bovis* dostatečné.

Schválení použití florfenikolu k léčbě respiračního onemocnění způsobeného bakterií *M. bovis* by umožnilo vyhnout se použití mimořádně důležitých antimikrobiálních látek a tudíž by mohlo snížit selekční tlak na vznik rezistentních kmenů v důsledku používání jiných tříd antibiotik, jako například makrolidů a fluorochinolonů.

Ze současných poznatků o infekcích způsobených rodem *Mycoplasma* vyplývá, že použití kombinace florfenikolu s flunixinem zlepší klinickou úspěšnost v porovnání s použitím antibiotika samotného. Flunixin je jednou z nejsilnějších protizánětlivých látek na trhu a má významný vliv na patofyziologii pneumonie způsobené bakterií *M. bovis* stejně jako na klinické parametry (rychlejší snížení rektální teploty a zlepšení skóre chování v průběhu prvních 9 hodin oproti samotnému florfenikolu).

Vyhodnocení rizik

Kvalita, bezpečnost pro cílový živočišný druh, bezpečnost pro uživatele, riziko pro životní prostředí ani otázka reziduí nebyly v rámci tohoto postupu přezkoumání posuzovány.

Rezistence

Z důvodu absence standardizované metody určení hodnot MIC je obtížné sledovat vývoj rezistence bakterie *M. bovis* vůči florfenikolu.

Bakterie *Mycoplasma bovis* je vystavována florfenikolu v dávce doporučené u přípravku Resflor po téměř dvě desetiletí. Z dostupných údajů nelze vyvodit závěr, že by citlivost *M. bovis* v průběhu tohoto období poklesla.

Neočekává se žádné zvláštní riziko snížení citlivosti bakterie *M. bovis* vůči florfenikolu při používání přípravku Resflor. Jakékoliv používání antibiotik nicméně vede ke zvyšování rezistence, a proto je vždy doporučováno jejich uvážlivé používání.

Opatření k řízení nebo zmírňování rizik

Upozornění v informaci o přípravku je i nadále přiměřené. Z tohoto postupu přezkoumání nevyplývala nutnost žádných dalších opatření k řízení nebo zmírňování rizik.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Byl prokázán klinický přínos přípravku Resflor v léčbě respiračního onemocnění skotu spojeného s bakterií *M. bovis* a při používání tohoto přípravku nebylo identifikováno žádné zvláštní riziko rozvoje antimikrobiální rezistence ani jiné riziko.

Závěr týkající se poměru přínosů a rizik

Poměr přínosů a rizik přidání indikace *M. bovis* jakožto čtvrtého patogenu respiračního onemocnění skotu k indikaci přípravku Resflor je považován za příznivý.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP usoudil, že na základě klinických výsledků souboru údajů (dvou experimentálních studií a dvou terénních zkoušek) jsou dávka a doba trvání léčby přípravkem Resflor u respiračního onemocnění skotu spojeného s bakterií *M. bovis* vhodné,
- výbor CVMP usoudil, že nebylo zjištěno žádné specifické riziko rozvoje antimikrobiální rezistence související s použitím tohoto přípravku v doporučené dávce,

výbor CVMP dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik je příznivý, a doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro přípravek Resflor injekční roztok (viz příloha I), u kterého zůstává platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako u konečných verzí, které byly získány v rámci postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III.

Příloha III

Úpravy odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnými verzemi získanými během postupu koordinační skupiny.