

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Tierarten, Arten der Anwendung
und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Österreich	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Österreich	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Bulgaria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Zypern	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Griechenland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Tschechische Republik	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Dänemark	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Estland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Finnland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Frankreich	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Frankreich	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Deutschland	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Deutschland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Griechenland	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Griechenland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Ungarn	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Italien	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Frankreich	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Lettland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Litauen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Niederlande	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Norwegen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Polen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
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	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Rumänien	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumänien	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Slowakei	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Slowenien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Niederlande	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung
Spanien	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppeín nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spanien	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan
Vereinigtes Königreich	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Vereinigtes Königreich	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionslösung	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rinder	subkutan

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Resflor Injektionslösung und zugehörigen Bezeichnungen (*siehe Anhang I*)

1. Einführung

Resflor Injektionslösung (nachfolgend „Resflor“ genannt) ist eine gebrauchsfertige Injektionslösung für Rinder und enthält die Wirkstoffe Florfenicol und Flunixin. Es ist zur Behandlung von Atemwegsinfektionen indiziert, die durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* bzw. *Histophilus somni* verursacht werden. Empfohlen wird eine einmalige subkutane Injektion von 40 mg Florfenicol und 2,2 mg Flunixin pro kg Körpergewicht (2 ml/15 kg KG).

Der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, Intervet International BV, reichte einen Antrag auf eine Typ-II-Änderung ein, um *Mycoplasma bovis* als weiteres Zielpathogen aufzunehmen. Der Antrag wurde in Frankreich als Referenzmitgliedstaat sowie in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern als betroffene Mitgliedstaaten eingereicht. Das Änderungsverfahren (FR/V/0167/01/II/017) wurde am 28. Januar 2013 eingeleitet.

Während des Änderungsverfahrens bei der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel (CMDv) wurde von Dänemark und Deutschland ein potenziell schwerwiegendes Risiko für die Tiergesundheit festgestellt, und zwar in Bezug auf den Wirksamkeitsnachweis in den klinischen Prüfungen und die Begründung der empfohlenen therapeutischen Dosis von Resflor zur Behandlung von durch *Mycoplasma bovis* verursachten Atemwegsinfektionen, die mit einem erhöhten Risiko, eine Antibiotikaresistenz zu entwickeln, verbunden sein könnten.

Da dieses Problem ungelöst blieb, wurde am 6. November 2013 gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission ein CMDv-Verfahren eingeleitet. Da die Referenz- und betroffenen Mitgliedstaaten bezüglich der Änderung keine Einigung erzielen konnten, verwies Frankreich die Angelegenheit am 24. Januar 2014 gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission an den CVMP.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Um die von Dänemark und Deutschland geäußerten Bedenken auszuräumen, wurde der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufgefordert, alle zu Resflor verfügbaren Wirksamkeitsdaten gemeinsam mit einer Begründung für die empfohlene Behandlungsdosis und die Angemessenheit des Studiendesigns der im Jahr 2012 durchgeführten zulassungsrelevanten Challenge-Studie vorzulegen. Des Weiteren sollte sich der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen damit befassen, inwieweit der Einsatz des Tierarzneimittels gegen *M. bovis* zur Entstehung einer Antibiotikaresistenz beitragen bzw. eine entsprechende Risikozunahme bewirken könnte.

Daten zur MHK und Resistenzentwicklung von *M. bovis* gegen Florfenicol

Derzeit gibt es keine standardisierte Methode zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Florfenicol gegenüber *M. bovis*. Dessen ungeachtet lagen die auf präklinischen Daten beruhenden MHK, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, für Florfenicol gegen *M. bovis*-Stämme, die zwischen 2007 und 2013 in mehreren EU-Mitgliedstaaten

isoliert worden waren, zwischen 0,5 und > 64 µg/ml. Die MHK₉₀ der Gesamtpopulation von *M. bovis* betrug 4 µg/ml.

M. bovis wurde seit fast zwei Jahrzehnten Florfenicol in der für Resflor empfohlenen Expositionsrate ausgesetzt. Aus den verfügbaren Daten kann nicht geschlossen werden, dass die Empfindlichkeit (Suszeptibilität) von *M. bovis* während dieses Zeitraums abgenommen hätte.

Durch die Anwendung von Resflor in der empfohlenen Dosis ist kein spezielles Risiko für eine erhöhte Empfindlichkeit von *M. bovis* gegenüber Florfenicol zu erwarten. Dennoch wird jeder Antibiotikaeinsatz zu einer Resistenzzunahme führen, weshalb grundsätzlich ein verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika zu empfehlen ist.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit von Resflor bei durch *M. bovis* verursachten Atemwegsinfektionen wurde in zwei experimentellen Modellen (durchgeführt 2008 und 2012) sowie zwei klinischen Feldstudien (durchgeführt 2004 und 2005) belegt.

Bei der 2008 durchgeführten experimentellen Studie handelte es sich um eine verblindete, randomisierte mit der guten klinischen Praxis (GCP) konforme Studie, bei der das zu prüfende Tierarzneimittel Resflor mit einer negativen Kontrollgruppe (Salzlösung) verglichen wurde, um die interne Gültigkeit der Studie sicherzustellen. Eine weitere, positive Kontrollgruppe wurde mit einem Florfenicol-Monoprodukt behandelt; allerdings muss angemerkt werden, dass dieses Produkt nicht zur Behandlung von durch *M. bovis* verursachten Atemwegsinfektionen zugelassen ist. Die Studie bestätigte die Überlegenheit von Resflor gegenüber dem Placebo (Salzlösung) bei der Behandlung von durch *M. bovis* induzierten Atemwegserkrankungen beim Rind (*bovine respiratory disease*, BRD). Außerdem zeigten mit Resflor behandelte Kälber in den ersten 9 Stunden einen rascheren Rückgang des Fiebers und im Verhaltensscore als die nur mit dem Florfenicol-Monoprodukt behandelten Kälber. Die Studie zeigte somit auch den therapeutischen Nutzen einer festen Kombination aus 40 mg Florfenicol plus 2,2 mg Flunixin pro kg KG (Resflor) gegenüber 40 mg Florfenicol pro kg KG (Monoprodukt).

Das zentrale im Jahr 2012 durchgeführte Challenge-Modell war ebenfalls eine verblindete, randomisierte und mit der guten klinischen Praxis (GCP) konforme Studie. Die zu prüfende Gruppe wurde mit zwei Kontrollgruppen, einer negativen (Salzlösung) und einer positiven, verglichen. Das Referenz-Tierarzneimittel in der positiven Kontrollgruppe enthielt den Wirkstoff Tulathromycin und ist zur Behandlung und Vorbeugung einer mit *M. bovis* assoziierten bovinen Atemwegserkrankung zugelassen. Allerdings konnte es in dieser Untersuchung nicht allein eingesetzt werden, da dies einen Vorteil für das zu prüfende Tierarzneimittel, in dem die Wirkstoffe Florfenicol und Flunixin kombiniert sind, bedeutet hätte. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der behandelten Gruppen wurde deshalb gemeinsam mit Tulathromycin Flunixin verabreicht. Dies steht in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des CVMP-Leitfadens zu statistischen Grundsätzen (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ zur Vermeidung eines Bias.

Der Nachuntersuchungszeitraum der Tiere war lang genug, um in der Kontrollgruppe die gleiche klinische Krankheitsprogression zu beobachten wie im Feld. Das endgültige Ergebnis und das Rückfallrisiko wurden nach Ende der antimikrobiellen Wirkung von Resflor bewertet. Die Erfolgsraten an Tag 4 und Tag 7 (primäre Endpunkte) waren in der mit Resflor behandelten Gruppe signifikant höher als in der Placebo (Salzlösung)-Gruppe (Tag 4: Resflor 96,9 % versus Salzlösung 61,9 %; Tag 7: Resflor 92,2 % versus Salzlösung 47,6 %; $p < 0,0001$ – exakter Test nach Fisher). Die

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

Nichtunterlegenheit in der Erfolgsrate von Resflor gegenüber Tulathromycin wurde an Tag 4 und Tag 7 nachgewiesen, da die untere Grenze des 97,5 %-Konfidenzintervalls unter 15 % lag. Resflor wird daher gegenüber der Behandlung mit Salzlösung als überlegen und gegenüber der Kombination aus Tulathromycin und Flunixin als nicht unterlegen gewertet.

Die 2004 durchgeführte Feldstudie war eine GCP-konforme Vergleichsstudie, in der zur Behandlung einer bovinen Atemwegserkrankung entweder ein Florfenicol-Monoprodukt (40 mg/kg) oder Resflor einmalig subkutan verabreicht wurde. Diese Studie belegte die Wirksamkeit von Resflor zur Behandlung einer bovinen Atemwegserkrankung, die mit wichtigen Pathogenen assoziiert ist. Das vor der Behandlung am meisten verbreitete Pathogen war *Mannheimia haemolytica* (142 Isolate). Es folgten *Mycoplasma bovis* mit 63 Isolaten und *Pasteurella multocida* mit 50 Isolaten. Obwohl das als Vergleichspräparat eingesetzte Florfenicol-Monoprodukt für Infektionen mit *M. bovis* nicht zugelassen ist, erwies es sich in dem 2008 durchgeführten experimentellen *M. bovis*-Modell als wirksam. Resflor erwies sich gegenüber alleinigem Florfenicol signifikant überlegen und zeigte 6 Stunden nach der Behandlung einen stärkeren Fiebertückgang, eine niedrigere Depressionsinzidenz und einen besseren respiratorischen Wert. In der kumulativen Erfolgsrate 4 bis 10 Tage nach der Behandlung konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (79,4 % mit Florfenicol allein versus 83,5 % mit Resflor).

Der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen analysierte diese Studie retrospektiv ein zweites Mal mit der Teilmenge an Fällen, die bei der Aufnahme in die Studie auf *M. bovis* positiv getestet worden waren. Bei den in die Studie aufgenommenen Kälbern waren am Tag 0 vor der Behandlung tiefe, geschützte Rachenabstriche genommen worden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Erfolgsrate in beiden behandelten Gruppen dieser Teilmenge (84 %) nahe der Erfolgsrate der Gesamtpopulation lag (83,5 % in der Resflor-Gruppe und 79,4 % in der Florfenicol-Monoprodukt-Gruppe).

Die im Jahr 2005 durchgeführte multizentrische Studie verglich die Wirksamkeit des Florfenicol-Monoprodukts mit Tulathromycin bei natürlich vorkommenden Ausbrüchen von bovinen Atemwegserkrankungen. Da nur das Florfenicol-Monoprodukt untersucht wurde, konnte auch nur die antimikrobielle Wirkung von Florfenicol mit der von Tulathromycin verglichen werden. Die fiebersenkende Wirkung von Tulathromycin und Florfenicol war klinisch vergleichbar, mit statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Florfenicol an den Tagen 2 und 3. Bis zum Ende der Studie (Tag 18) waren 61 von 87 Fällen (70,1 %) erfolgreich mit Florfenicol und 68 von 89 Fällen (76,4 %) erfolgreich mit Tulathromycin behandelt worden. Die Unterschiede in den täglichen Ausfallraten von Tag 5 bis Tag 18 zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren an keinem dieser Tage statistisch signifikant, ebenso wenig der Gesamtunterschied in den kumulativen Ausfallraten von Tag 5 bis Tag 18 (29,9 % vs. 23,6 %; $p = 0,3682$).

Um die Nichtunterlegenheit von Florfenicol gegenüber der positiven Kontrollgruppe hinsichtlich der klinischen Heilungsrate an Tag 7 zu belegen, wurde eine zusätzliche statistische Analyse durchgeführt. Ausbleibende Behandlungserfolge zwischen Tag 8 und Tag 18 wurden als Rückfälle betrachtet. Die klinische Heilungsrate in der Florfenicol-Gruppe (88,5 %) wurde mit der der Tulathromycin-Gruppe (82 %) verglichen und eine signifikante Nichtunterlegenheit an Tag 7 bestätigt.

Diskussion

Es gibt wenige Informationen dazu, wie pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten bei der Behandlung von *M. bovis*-Infektionen anzuwenden sind. Aufgrund der Tatsache, dass die Untersuchung auf eine Antibiotikaempfindlichkeit von *Mycoplasma* bei Tieren derzeit noch nicht standardisiert ist (die „tatsächliche“ MHK_{90} kann nicht mit Sicherheit bestimmt werden), dass noch keine MHK-Grenzwerte (Breakpoint-Werte) für *Mycoplasma* spp. von der CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) festgelegt wurden und dass es keine gut etablierte pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Modellierung gibt, kann zu der vorhersagbaren Wirksamkeit dieses Ansatzes keine Schlussfolgerung

gezogen werden. Es gibt zu viele Ungewissheiten in der PK/PD-Analyse, um die Dosis zu begründen. Deshalb beruht die Begründung der empfohlenen therapeutischen Dosis für die Behandlung einer mit *M. bovis* assoziierten bovinen Atemwegserkrankung, nämlich einer einmaligen Injektion von 40 mg Florfenicol und 2,2 mg Flunixin pro kg KG, auf den klinischen Daten. Die beiden experimentellen Studien und die retrospektiven Analysen der Feldstudien zeigen, dass die Dosis und Behandlungsdauer mit Resflor für die Behandlung einer mit *M. bovis* assoziierten bovinen Atemwegserkrankung angemessen ist. Die eingereichten Studien werden als gut durchgeführt betrachtet.

Mangels einer standardisierten Methode zur MHK-Bestimmung ist es schwierig, die Resistenzentwicklung in den verschiedenen Veröffentlichungen zu verfolgen. Anhand der derzeit verfügbaren Daten wird aufgrund der Anwendung von Resflor kein spezielles Risiko für eine erhöhte Empfindlichkeit von *M. bovis* gegenüber Florfenicol erwartet. Dennoch wird jeder Antibiotikaeinsatz zu einer Resistenzzunahme führen, weshalb grundsätzlich ein verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika zu empfehlen ist.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Bewertung des Nutzens

Die beiden experimentellen Studien und die retrospektiven Analysen der Feldstudien zeigen, dass die empfohlene Dosis und Behandlungsdauer mit Resflor für die Behandlung einer mit *M. bovis* assoziierten bovinen Atemwegserkrankung angemessen ist.

Die Zulassung von Florfenicol zur Behandlung einer von *M. bovis* verursachten Atemwegserkrankung würde den Einsatz von Antibiotika mit entscheidender Bedeutung (*Critically Important Antimicrobials*) vermeiden und könnte konsequenterweise den Selektionsdruck für das Auftreten resistenter Stämme durch die Anwendung anderer Antibiotikaklassen wie Makrolide und Fluoroquinole senken.

Basierend auf den derzeitigen Kenntnissen zu *Mycoplasma*-Infektionen wird die Anwendung der Kombination aus Florfenicol und Flunixin die klinische Erfolgsrate gegenüber der alleinigen Anwendung eines Antibiotikums verbessern. Flunixin ist eine der leistungsstärksten entzündungshemmenden Substanzen auf dem Markt und hat wichtige Auswirkungen auf die Pathophysiologie einer durch *M. bovis* verursachten Pneumonie sowie auf klinische Parameter (raschere Senkung der rektalen Temperatur und des Verhaltensscores in den ersten 9 Stunden im Vergleich zu Florfenicol allein).

Bewertung des Risikos

Qualität, Sicherheit der Zieltiere und Anwender sowie Umweltrisiken und Rückstände wurden in diesem Befassungsverfahren nicht bewertet.

Resistenz

Mangels einer standardisierten Methode zur MHK-Bestimmung ist es schwierig, die Resistenzentwicklung von *M. bovis* gegenüber Florfenicol zu verfolgen.

Mycoplasma bovis wurde seit fast zwei Jahrzehnten Florfenicol in der für Resflor empfohlenen Expositionsrate ausgesetzt. Aus den verfügbaren Daten kann nicht geschlossen werden, dass die Empfindlichkeit (Suszeptibilität) von *M. bovis* während dieses Zeitraums abgenommen hätte.

Aufgrund der Anwendung von Resflor wird kein spezielles Risiko für eine erniedrigte Anfälligkeit von *M. bovis* gegenüber Florfenicol erwartet. Dennoch wird jeder Antibiotikaeinsatz zu einer Resistenzzunahme führen, weshalb grundsätzlich ein verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika zu empfehlen ist.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Die Warnhinweise in der Produktinformation sind weiterhin angemessen. Weitere Risikomanagement- oder -minderungsmaßnahmen infolge dieses Befassungsverfahrens sind nicht erforderlich.

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Der klinische Nutzen von Resflor bei der Behandlung einer mit *M. bovis* assoziierten bovinen Atemwegserkrankung wurde nachgewiesen und bei Anwendung dieses Tierarzneimittels kein spezielles Risiko einer Antibiotikaresistenz oder irgendein anderes Risiko festgestellt.

Schlussfolgerung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Indikationserweiterung von Resflor bei boviner Atemwegserkrankung um *M. bovis* als viertes Pathogen wird als günstig erachtet.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Aufgrund der klinischen Ergebnisse des Datenpakets (zwei experimentelle Studien und zwei Feldstudien) erachtet der CVMP die Dosis und Behandlungsdauer mit Resflor zur Behandlung einer mit *M. bovis* assoziierten bovinen Atemwegserkrankung als angemessen.
- Der CHMP berücksichtigte, dass bei Anwendung dieses Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosierung kein spezielles Risiko einer Antibiotikaresistenz festgestellt wurde –

kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt positiv ist, und empfahl die Erteilung der Genehmigung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Resflor Injektionslösung (siehe Anhang I), deren gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage gemäß den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten Endfassungen, wie in Anhang III dargelegt, beibehalten werden.

Anhang III

Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Die gültige Fassung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage entspricht der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endversion.