

Annexe I

Liste reprenant le nom, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les Etats membres

Etats membres	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	PA	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce	Voie d'administration
Autriche	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Autriche	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Belgique	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Bulgarie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Chypre	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grèce	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
République tchèque	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Danemark	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Estonie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée

Etats membres	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	PA	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce	Voie d'administration
Finlande	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutannée
France	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé France	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutannée
Allemagne	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Allemagne	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutannée
Grèce	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grèce	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutannée
Hongrie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutannée
Irlande	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irlande	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutannée

Etats membres	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	PA	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce	Voie d'administration
Italie	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé France	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Lettonie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Lituanie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Pays-Bas	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Norvège	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée

Etats membres	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	PA	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce	Voie d'administration
Pologne	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
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	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Roumanie	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Roumanie	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Slovaquie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Slovénie	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Pays-Bas	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée

Etats membres	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	PA	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce	Voie d'administration
Espagne	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Espagne	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée
Royaume-Uni	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Royaume-Uni	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution injectable	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovins	Sous-cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Resflor solution injectable et noms associés (*voir Annexe I*)

1. Introduction

Resflor solution injectable (ci-après «Resflor») est une solution injectable contenant les principes actifs florfénicol et flunixinine et destinée à être utilisée chez les bovins. Elle est indiquée dans le traitement des infections respiratoires causées par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*, associées à une pyrexie. Une injection sous-cutanée unique de 40 mg de florfénicol et de 2,2 mg de flunixinine par kg de poids corporel (pc) est recommandée (2 ml/15 kg pc).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Intervet International BV, a soumis une demande de modification de type II afin d'ajouter *Mycoplasma bovis* comme pathogène cible. La demande a été présentée à la France en tant qu'État membre de référence ainsi qu'à l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, Chypre, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie, la Lettonie, le Luxembourg, la Norvège, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie et la Slovénie en tant qu'États membres concernés. La procédure de modification (FR/V/0167/01/II/017) a débuté le 28 janvier 2013.

Au cours de la procédure de modification menée par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage vétérinaire [CMD(v)], un risque potentiel grave pour la santé animale a été identifié par le Danemark et l'Allemagne eu égard à la démonstration de l'efficacité dans les essais cliniques et à la justification de la dose thérapeutique recommandée de Resflor dans le traitement des infections respiratoires causées par *Mycoplasma bovis*, qui peut être associée à un risque accru de développement d'une résistance aux antimicrobiens.

Cette question demeure non résolue et, par conséquent, une procédure CMD(v) au titre de l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission a été engagée le 6 novembre 2013. Étant donné que l'État membre de référence et les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord sur la modification, la France a, le 24 janvier 2014, saisi le CVMP au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission.

2. Évaluation des données présentées

Afin de répondre aux inquiétudes soulevées par le Danemark et l'Allemagne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à fournir toutes les données d'efficacité disponibles relatives à Resflor, ainsi qu'une justification de la dose thérapeutique recommandée et la pertinence de la conception de l'étude pivot de provocation effectuée en 2012. De plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a dû envisager la possibilité que l'utilisation du produit contre *M. bovis* puisse favoriser ou accroître le risque d'émergence d'une résistance aux antimicrobiens.

Données de CMI et évolution de la résistance de *M. bovis* au florfénicol

Il n'existe actuellement aucune méthode normalisée pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) du florfénicol contre *M. bovis*. Néanmoins, d'après les données précliniques fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, les CMI du florfénicol contre les souches de *M. bovis* provenant de plusieurs États membres de l'UE entre 2007 et 2013 allaient de 0,5 à plus de 64 µg/ml. La CMI₉₀ de la population totale de *M. bovis* était de 4 µg/ml.

M. bovis a été exposée au florfénicol au taux d'exposition recommandé pour Resflor pendant presque deux décennies. Il n'a pas été possible de conclure d'après les données disponibles que la sensibilité de *M. bovis* a diminué au cours de cette période.

L'utilisation de Resflor à la dose recommandée ne devrait entraîner aucun risque particulier d'augmentation de la sensibilité de *M. bovis* au florfénicol. Cependant, toute utilisation d'antibiotiques entraîne une augmentation de la résistance et, par conséquent, une utilisation prudente doit toujours être recommandée.

Données cliniques

L'efficacité de Resflor contre les infections respiratoires causées par *M. bovis* a été démontrée dans deux modèles expérimentaux (réalisés en 2008 et 2012) et deux essais cliniques de terrain (réalisés en 2004 et 2005).

L'étude expérimentale menée en 2008 était une étude en aveugle, randomisée, et conforme aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Le produit testé, Resflor, a été comparé à un groupe témoin négatif (solution saline) afin de garantir la validité interne de l'essai. Un autre groupe témoin positif traité par un produit unique, le florfénicol, a été utilisé. Il convient toutefois de noter que ce produit n'est pas approuvé pour le traitement des infections respiratoires causées par *M. bovis*. L'étude a confirmé la supériorité de Resflor par rapport au placebo (solution saline) pour le traitement des maladies respiratoires bovines (MRB) induites par *M. bovis*. De plus, les veaux traités par Resflor ont présenté une diminution plus rapide de la fièvre et du score de comportement au cours des neuf premières heures par comparaison avec les veaux traités par le florfénicol seul. Par conséquent, l'essai a également montré le bénéfice thérapeutique présenté par l'utilisation d'une association fixe de 40 mg de florfénicol et de 2,2 mg de flunixin par kg pc (Resflor) par comparaison avec 40 mg de florfénicol seul par kg pc.

Le modèle pivot de provocation réalisé en 2012 était un modèle randomisé, en aveugle et conforme aux BPC. Le groupe testé a été comparé à deux groupes témoins, un témoin négatif (solution saline) et un témoin positif. Le produit de référence dans le groupe témoin positif contient de la tulathromycine et est approuvé pour le traitement et la prévention des MRB associées à *M. bovis*. Cependant, il n'a pas pu être utilisé seul dans cette étude, car cela aurait avantagé le produit testé, qui est une association médicamenteuse de florfénicol et de flunixin. Un produit à base de flunixin a donc été co-administré avec le produit à base de tulathromycine pour garantir la comparabilité des groupes de traitement. Cette co-administration est conforme aux recommandations des lignes directrices du CVMP relatives aux principes statistiques (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ pour éviter toute distorsion.

Le suivi des animaux a été suffisamment long pour observer une progression clinique de la maladie identique dans le groupe témoin et sur le terrain. Le résultat final et le risque de rechutes ont été évalués une fois l'effet antimicrobien de Resflor estompé. Les taux de réussite aux 4^e et 7^e jours (critères principaux d'évaluation) étaient significativement plus élevés dans le groupe traité par Resflor que dans le groupe ayant reçu une solution saline (4^e jour, Resflor: 96,9 %, contre solution saline: 61,9 %; 7^e jour, Resflor: 92,2 %, contre solution saline: 47,6 %; $p < 0,0001$ - test exact de Fisher). La non-infériorité du taux de réussite de Resflor par rapport à la tulathromycine a été démontrée aux 4^e et 7^e jours puisque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % était inférieure à 15 %. Resflor est donc considéré comme étant supérieur au traitement par une solution saline et non inférieur à l'association tulathromycine/flunixin.

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

L'étude de terrain réalisée en 2004 était une étude conforme aux BPC comparant un produit unique, le florfénicol, (40 mg/kg) et Resflor administré en une dose unique sous-cutanée pour le traitement des maladies respiratoires bovines. Cette étude a démontré l'efficacité de Resflor dans le traitement des MRB associées aux principaux pathogènes. *Mannheimia haemolytica* s'est avéré être le pathogène le plus couramment soumis à un prétraitement (142 isolats). Vient ensuite *Mycoplasma bovis* avec 63 isolats, puis *Pasteurella multocida* (50 isolats). Même si le produit unique florfénicol qui a été utilisé comme comparateur n'est pas approuvé pour les infections par *M. bovis*, il s'est révélé efficace dans le modèle expérimental de *M. bovis* réalisé en 2008. Resflor a montré une efficacité significativement supérieure par rapport au florfénicol seul avec une réduction plus importante de la pyrexie, une incidence plus faible des dépressions, et un meilleur score respiratoire six heures après le traitement. Aucune différence significative n'a pu être démontrée au niveau des taux de réussite cumulés 4 à 10 jours après le traitement (79,4 % pour le traitement par le florfénicol seul, contre 83,5 % pour le traitement par Resflor).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a analysé à nouveau rétrospectivement cette étude avec le sous-ensemble de cas testés positifs à *M. bovis* au moment de leur intégration dans l'étude. Les veaux intégrés ont été échantillonnés au jour 0 avant le traitement par des prélèvements pharyngés protégés recueillis en profondeur. Les résultats montrent que le taux de réussite dans les deux groupes testés de ce sous-ensemble (84 %) était proche du taux de réussite de la population globale (83,5% dans le groupe traité par Resflor et 79,4 % dans le groupe traité par le produit unique florfénicol).

L'essai multicentrique réalisé en 2005 a comparé l'efficacité du produit unique florfénicol à la tulathromycine dans le cas d'épidémies de MRB d'origine naturelle. Comme le produit unique florfénicol a été le seul testé, l'effet antimicrobien du florfénicol n'a pu être comparé qu'à celui de la tulathromycine. Les réponses antipyrétiques aux traitements par la tulathromycine et par le florfénicol étaient similaires d'un point de vue clinique avec des différences statistiquement significatives en faveur du florfénicol les 2^e et 3^e jours. Avant la fin de l'étude (le 18^e jour), 61 cas sur 87 (70,1 %) avaient été traités avec succès par le florfénicol par comparaison avec 68 cas sur 89 (76,4 %) traités avec succès par la tulathromycine. Les différences au niveau des taux d'échec journalier entre le 5^e et le 18^e jour entre les deux groupes de traitement n'étaient pas statistiquement significatives, que ce soit le 5^e jour ou le 18^e jour, et la différence globale au niveau des taux d'échec cumulés entre le 5^e et le 18^e jour ne l'était pas non plus (29,9 %, contre 23,6 %; $p = 0,3682$).

Une analyse statistique supplémentaire a été réalisée pour démontrer la non-infériorité du florfénicol par rapport au témoin positif quant au taux de guérison clinique au 7^e jour. Les échecs thérapeutiques entre le 8^e et le 18^e jour ont été considérés comme des rechutes. Le taux de guérison clinique dans le groupe traité par le florfénicol (88,5 %) a été comparé au groupe traité par la tulathromycine (82 %) et une non-infériorité significative au 7^e jour a été confirmée.

Discussion

On dispose de peu d'information sur la façon dont les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques doivent être appliquées dans le traitement des infections par *M. bovis*. En partant du principe que les essais de sensibilité de *Mycoplasma* chez l'animal ne sont pas actuellement normalisés (la CMI₉₀ «réelle» ne peut pas être déterminée avec certitude), qu'aucune valeur limite de la CMI contre *Mycoplasma* spp. n'a été approuvée par l'Institut des standards cliniques et de laboratoire (CLSI) et qu'il n'existe pas de relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PC/PD) bien établie, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité prédictive de cette approche. L'analyse PC/PD présente trop d'incertitudes pour justifier la dose. Par conséquent, la justification de la dose thérapeutique recommandée d'une injection unique de 40 mg de florfénicol et de 2,2 mg de flunixin par kg pc pour le traitement des MRB associées à *M. bovis* est fondée sur les données cliniques. Les

deux études expérimentales et les analyses rétrospectives sur les essais de terrain montrent que la dose et la durée du traitement par Resflor conviennent pour le traitement des MRB associées à *M. bovis*. Il a été considéré que les études soumises ont été réalisées correctement.

En l'absence de méthode normalisée pour déterminer la CMI, il est difficile de suivre l'évolution de la résistance dans les différentes publications. Sur la base des données actuellement disponibles, l'utilisation de Resflor ne devrait entraîner aucun risque particulier d'augmentation de la sensibilité de *M. bovis* au florfénicol. Cependant, toute utilisation d'antibiotiques entraîne une augmentation de la résistance et, par conséquent, une utilisation prudente doit toujours être recommandée.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation des bénéfices

Les deux études expérimentales et les analyses rétrospectives des essais de terrain montrent que la dose recommandée et la durée du traitement par Resflor conviennent pour le traitement des MRB associées à *M. bovis*.

L'autorisation du florfénicol pour le traitement des maladies respiratoires causées par *M. bovis* devrait éviter l'utilisation d'antimicrobiens d'importance critique et pourrait par conséquent réduire la pression de sélection sur l'émergence de souches résistantes en utilisant d'autres classes d'antibiotiques tels que les macrolides et les fluoroquinolones.

Sur la base des connaissances actuelles sur les infections par *Mycoplasma*, l'utilisation de l'association florfénicol/flunixin améliorera le taux de réussite clinique par rapport à un antibiotique seul. La flunixin est l'une des substances anti-inflammatoires les plus puissantes sur le marché et induit des effets importants sur la pathophysiologie de la pneumonie induite par *M. bovis*, ainsi que des effets cliniques (diminution plus rapide de la température rectale et du score de comportement au cours des neuf premières heures par comparaison avec le florfénicol seul).

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de l'animal cible, la sécurité de l'utilisateur, le risque pour l'environnement et les résidus n'ont pas été évalués dans cette procédure de saisine.

Résistance

En l'absence de méthode normalisée pour déterminer la CMI, il est difficile de suivre l'évolution de la résistance de *M. bovis* vis-à-vis du florfénicol

Mycoplasma bovis a été exposée au florfénicol au taux d'exposition recommandé pour Resflor pendant presque deux décennies. Il n'a pas été possible de conclure d'après les données disponibles que la sensibilité de *M. bovis* a diminué au cours de cette période.

L'utilisation de Resflor ne devrait entraîner aucun risque particulier de réduction de la sensibilité de *M. bovis* au florfénicol. Cependant, toute utilisation d'antibiotiques entraîne une augmentation de la résistance et, par conséquent, une utilisation prudente doit toujours être recommandée.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Les mises en garde dans les informations sur le produit restent appropriées. Aucune autre mesure de gestion ou d'atténuation des risques n'est nécessaire au vu des résultats de la présente procédure de saisine.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le bénéfice clinique de Resflor dans le traitement des MRB associées à *M. bovis* a été démontré et aucun risque spécifique de résistance aux antimicrobiens ou aucun autre risque n'a été identifié avec l'utilisation de ce produit.

Conclusion relative au rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risque de l'ajout de *M. bovis* comme quatrième pathogène des MRB à l'indication de Resflor est jugé favorable.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- le CVMP a estimé que sur la base des résultats cliniques de l'ensemble des données (deux études expérimentales et deux essais de terrain), la dose et la durée du traitement par Resflor dans le traitement des MRB associées à *M. bovis* étaient appropriées;
- le CVMP a estimé qu'aucun risque spécifique de résistance aux antimicrobiens n'avait été identifié au regard de l'utilisation de ce produit à la dose recommandée,

le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque global était positif et a recommandé l'octroi de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Resflor solution injectable (voir annexe I), pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales élaborées dans le cadre de la procédure du groupe de coordination et présentées à l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure.