

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskog oblika , jačine veterinarsko medicinskog proizvoda, ciljne vrste, načina primjene, nositelja odobrenja u državama članicama

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja	Izmišljeni naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljna vrsta životinja	Način primjene
Austrija	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austrija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Bugarska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжеktivно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Cipar	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grčka	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Češka Republika	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Danska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja	Izmišljeni naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljna vrsta životinja	Način primjene
Estonija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Finska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Francuska	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francuska	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Njemačka	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Njemačka	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Grčka	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grčka	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Mađarska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja	Izmišljeni naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljna vrsta životinja	Način primjene
Irska	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irska	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Italija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francuska	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Litva	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja	Izmišljeni naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljna vrsta životinja	Način primjene
Nizozemska	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Norveška	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Poljska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
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	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Rumunjska	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumunjska	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Slovačka	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja	Izmišljeni naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljna vrsta životinja	Način primjene
Slovenija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Španjolska	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Španjolska	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena
Ujedinjeno Kraljevstvo	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Ujedinjeno Kraljevstvo	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Otopina za injekciju	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Govedo	Supkutana primjena

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene VMP-a Resflor injekcijsku otopinu i povezane nazive (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Resflor injektibilna otopina (u daljnjem tekstu 'Resflor') je otopina za injekciju koja sadrži fluorfenikol i fluniksin kao djelatne tvari za primjenu u goveda. Indiciran je za liječenje infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* povezanim s pireksijom. Preporučena je jedna potkožna injekcija od 40 mg florfenikola i 2,2 mg fluniksina po kg tjelesne težine (tt) (2 ml/15 kg tt).

Intervet International BV, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet, dostavio je zahtjev za izmjenu tipa II kako bi se dodao *Mycoplasma bovis* kao ciljni patogen. Zahtjev je dostavljen Francuskoj kao referentnoj državi članici i Austriji, Belgiji, Bugarskoj, Cipru, Češkoj Republici, Danskoj, Estoniji, Finskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Mađarskoj, Irskoj, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Nizozemskoj, Norveškoj, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji, Španjolskoj i Ujedinjenoj Kraljevini kao državama članicama u postupku. Postupak izmjene (FR/V/0167/01/II/017) pokrenut je dana 28. siječnja 2013.

Tijekom postupka izmjene u Koordinacijskoj skupini za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za veterinarsko-medicinske proizvode (CMDv), Danska i Njemačka identificirale su potencijalno ozbiljan rizik za zdravlje životinja u vezi s demonstracijom djelovanja u kliničkim ispitivanjima i obrazloženjem preporučene terapijske doze za VMP Resflor za potrebe liječenja infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijom *Mycoplasma bovis*, što se može povezati s povećanim rizikom od razvoja rezistencije na antimikrobik.

Ovo je pitanje ostalo otvoreno, te je stoga CMDv pokrenuo postupak u skladu s člankom 13. stavkom 1. Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008 dana 6. studenog 2013. Budući da referentna država članica i države članice u postupku nisu uspjele postići dogovor u vezi s izmjenom, dana 24. siječnja 2014. Francuska je uputila predmet CVMP-u u skladu s člankom 13. stavkom 2. Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008.

2. Ocjena dostavljenih podataka

Kako bi se riješila pitanja sigurne primjene koja su postavile Danska i Njemačka, od nositelja odobrenja zatraženo je da dostavi sve dostupne podatke o djelotvornosti za VMP Resflor, popraćene obrazloženjem za preporučenu terapijsku dozu i primjerenost dizajna ispitivanja za pivotalno ispitivanje testa provedeno 2012. Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet trebao je istražiti potencijalnu uporabu proizvoda protiv bakterije *M. bovis* koja doprinosi riziku ili povećava rizik pojave rezistencije na antimikrobik.

MIK podaci i evolucija rezistencije bakterije *M. bovis* na florfenikol

Trenutno ne postoji standardizirana metoda za utvrđivanje minimalne inhibitorne koncentracije (MIK-a) za florfenikol protiv bakterije *M. bovis*. Bez obzira na to, na temelju podataka prikupljenih izvan kliničkim ispitivanjima koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet, MIK-ovi za florfenikol protiv sojeva *M. bovis* izoliranih u nekoliko država članica u razdoblju od 2007. do 2013. kretali su se u rasponu od 0,5 do >64 µg/ml. MIC₉₀ ukupne populacije bakterije *M. bovis* iznosio je 4 µg/ml.

M. bovis je izložen florfenikolu uz stopu izlaganja preporučenu za VMP Resflor tijekom razdoblja od gotovo dva desetljeća. Na temelju dostupnih podataka ne može se donijeti zaključak o smanjenju osjetljivosti bakterije *M. bovis* tijekom navedenog razdoblja.

Ne očekuje se poseban rizik od povećanja osjetljivosti bakterije *M. bovis* na florfenikol uslijed primjene VMP-a Resflor u preporučenoj dozi. No, bilo kakva primjena antibiotika dovest će do povećanja rezistencije, te stoga uvijek treba preporučiti razumnu uporabu.

Klinički podaci

Djelotvornost VMP-a Resflor protiv infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijom *M. bovis* dokazana je u dva eksperimentalna modela (provedena 2008. i 2012.), te dva klinička terenska ispitivanja (provedena 2004. i 2005.).

Eksperimentalno ispitivanje provedeno 2008. bilo je slijepo, randomizirano i u skladu s dobrom kliničkom praksom (DKP). Testirani VMP Resflor uspoređen je s negativnom kontrolnom skupinom (otopina) kako bi se osigurala interna valjanost ispitivanja. Druga pozitivna kontrolna skupina tretirana je florfenikolom kao mono VMP-om, no potrebno je napomenuti da ovaj VMP nije odobren za liječenje infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijom *M. bovis*. Ispitivanje je potvrdilo superiornost VMP-a Resflor u odnosu na placebo (otopinu) za liječenje bolesti dišnih putova uzrokovanih bakterijom *M. bovis* u goveda (BRD). Nadalje, u teladi liječene VMP-om Resflor zabilježeno je brže smanjivanje vrućice i vrijednosti ponašanja tijekom prvih 9 sati u usporedbi s teladi liječenom monoterapijom florfenikolom. Stoga, ispitivanjem su također utvrđene terapijske koristi primjene fiksne kombinacije 40 mg florfenikola i 2,2 mg fluniksina po kg tt (Resflor) u usporedbi s monoterapijom od 40 mg florfenikola po kg tt.

Pivotalni model testiranja proveden 2012. bio je randomiziran, slijep i sukladan s DKP-om. Testna skupina je uspoređena s dvije kontrolne skupine, jednom negativnom kontrola (otopina) i pozitivnom kontrolom. Referentni VMP u pozitivnoj kontrolnoj skupini sadržavao je tulatromicin i odobren je za liječenje i prevenciju BRD-a povezanog s *M. bovis*. No, nije se mogao koristiti kao monoterapija u ovom ispitivanju jer bi to omogućilo prednost testiranom proizvodu koji je kombinirani proizvod florfenikola i fluniksina. Stoga je VMP koji sadrži flunixin primijenjen zajedno sa VMP-om koji sadrži tulatromicin kako bi se osigurala usporedivost skupina za liječenje. Ovo je u skladu s preporukama navedenima u smjernicama CVMP-a o statističkim načelima (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ kako bi se izbjegla pristranost.

Praćenje životinja bilo je dovoljno dugo kako bi se uočila ista klinička progresija u kontrolnoj skupini kao i na terenu. Konačni ishod i rizik od relapsa ocijenjen je nakon što je antimikrobno djelovanje VMP-a Resflor završeno. Stopa uspješnosti 4. i 7. dana (primarne završne točke) bila je znatno viša u skupini koja je primala VMP Resflor nego u skupini koja je primala otopinu (4. dan: Resflor 96,9% u odnosu na fiziološku otopinu 61,9%; 7. dan: Resflor 92,2% u odnosu na fiziološku otopinu 47,6%; $p < 0.0001$ - Fischerov test točnosti). Neinferiornost u stopi uspješnosti VMP-a Resflor u odnosu na tulatromicin dokazana je 4. i 7. dana budući da su donje granice intervala pouzdanosti od 97,5% bile niže od 15%. Stoga se Resflor smatra superiornim u odnosu na liječenje fiziološkom otopinom i neinferioran u odnosu na kombinaciju tulatromicina i fluniksina.

Terensko ispitivanje provedeno 2004. bilo je ispitivanje DKP-a koje je usporedilo VMP koji sadrži samo florfenikol (40 mg/kg) i VMP Resflor primijenjen kao jedna potkožna doza za liječenje bolesti dišnih putova u goveda. Ispitivanjem je dokazana djelotvornost VMP-a Resflor za liječenje BRD-a povezanog s glavnim patogenima. *Mannheimia haemolytica* bio je najčešći patogen prije liječenja (142 izolata).

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

Mycoplasma bovis bio je sljedeći sa 63 izolata, nakon čega je slijedio *Pasteurellamultocida* (50 izolata). Čak i u slučaju da VMP koji sadrži samo florfenikol, a koristi se kao komparator, ne bude odobren za infekcije uzrokovane bakterijom *M. bovis*, u eksperimentalnom modelu za bakteriju *M. bovis* provedenom 2008. dokazano je da je djelotvoran. Dokazano je da je Resflor značajno superiorniji u odnosu na monoterapiju florfenikolom s većom stopom redukcije u pireksiji, manjom incidencijom depresije i boljim respiratornim vrijednostima 6 sati nakon liječenja. U kumulativnoj stopi uspjeha 4 do 10 dana nakon liječenja nije uočena značajna razlika (79,4% s monoterapijom florfenikol u odnosu na 83,5% s VMP-om Resflor).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet retrospektivno je proveo ponovnu analizu ovog ispitivanja s podskupom slučajeva koji su pozitivno testirani na bakteriju *M. bovis* nakon upisa. Upisana telad je uzorkovana 0. dana prije liječenja dubokim, zaštićenim brisom jednjaka. Rezultati su pokazali da stopa uspjeha u obje tretirane skupine ovog podskupa (84%) je bila blizu stope uspjeha cjelokupne populacije (83,5% za skupinu koja je primala VMP Resflor i 79,4% za skupinu koja je primala VMP koji sadrži samo florfenikol).

Multicentrično ispitivanje provedeno 2005. usporedilo je djelotvornost VMP-a koji sadrži samo florfenikol u odnosu na tulatromicin u slučaju izbijanja BRD-a koji se prirodno pojavljuju. Budući da je testiran samo VMP koji je sadržavao florfenikol, antimikrobijsko djelovanje florfenikola moglo se usporediti samo s onim tulatromicina. Antipiretijski odgovor na terapiju tulatromicinom florfenikolom bio je klinički sličan statistički značajnim razlikama u korist florfenikolona 2. i 3. dana. Do završetka ispitivanja (18. dana), 61 od 87 slučajeva (70,1%) bilo je uspješno liječeno florfenikolom u usporedbi sa 68 od 89 slučajeva (76,4%) liječenih tulatromicinom. Razlike u dnevnim stopama neuspjeha od 5. dana do 18. dana između dvije terapijske skupine nisu bile statistički značajne u bilo kojem od ovih dana, niti je cjelokupna razlika u kumulativnim stopama neuspjeha od 5. dana do 18. dana (29,9% u odnosu na 23,6%; $p = 0,3682$) bila od značaja.

Provedena je dodatna statistička analiza kako bi se dokazala neinferiornost florfenikolina u usporedbi s pozitivnom kontrolom u vezi s kliničkom stopom liječenja 7. dana. Neuspjeh terapije između 8. i 18. dana smatrao se relapsima. Stopa kliničkog izliječenja u skupini koja je primala florfenikol (88,5%) uspoređena je sa skupinom koja je primala tulatromicin (82%), te je potvrđena značajna neinferiornost 7. dana.

Rasprava

Dostupno je malo informacija o načinu primjene farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka u slučaju liječenja infekcija bakterijom *M. bovis*. Temeljem činjenice da testiranje osjetljivosti za *Mycoplasma* u životinja nije trenutno standardizirano ("istiniti" MIC₉₀ ne može se utvrditi sa sigurnošću), da nisu odobrene vrijednosti za točke promjene za MIK za *Mycoplasma* spp. od strane Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) te da nema dobro utvrđenog farmakokinetičkog/farmakodinamičkog (FK/FD) odnosa, ne mogu se donijeti zaključci o predvidivoj djelotvornosti pristupa. Prisutan je prevelik broj nesigurnosti u analizi FK/FD kako bi se opravdala doza. Stoga se opravdanost preporučene doze za liječenje od jedne injekcije 40 mg florfenikola i 2,2 mg fluniksina po kg tt za liječenje BRD-a povezanog s bakterijom *M. bovis* temelji na kliničkim podacima. Dva eksperimentalna ispitivanja i retrospektivne analize terenskih ispitivanja pokazuju da su doza i trajanje liječenja VMP-om Resfloris primjereni za liječenje BRD-a povezanog s bakterijom *M. bovis*. Zaključeno je da su dostavljena ispitivanja dobro provedena.

Na temelju nepostojanja standardizirane metode za utvrđivanje MIK-a, teško je pratiti kretanje rezistencije u različitim publikacijama. U slučaju trenutno dostupnih podataka ne očekuje se poseban rizik od povećanja osjetljivosti bakterije *M. bovis* na florfenikol uslijed uporabe VMP-a Resflor. No, bilo koja uporaba antibiotika rezultirat će povećanjem rezistencije i stoga se uvijek preporuča razumna uporaba.

3. Ocjena omjera koristi i rizika

Ocjena koristi

Dva eksperimentalna ispitivanja i retrospektivne analize terenskih istraživanja pokazali su da je preporučena doza i trajanje liječenja VMP-a Resflor primjereno za liječenje BRD-a povezanog s bakterijom *M. bovis*.

Odobrenje za stavljanje u promet florfenikola za liječenje bolesti dišnih putova uzrokovane bakterijom *M. bovis* izbjeglo bi primjenu kritički važnih antimikrobika te bi posljedično moglo smanjiti pritisak selekcije za pojavu rezistentnih sojeva iz primjene drugih kategorija antibiotika poput makrolida i fluorokvinolona.

Na temelju aktualnih saznanja o infekcijama uzrokovanim bakterijom *Mycoplasma*, uporaba kombinacije florfenikola s fluniksinom poboljšat će kliničke stope uspješnosti u odnosu na primjenu samo antibiotika. Fluniksin je jedan od najjačih protuupalnih lijekova dostupnih na tržištu i ima važno djelovanje na patofiziologiju upale pluća uzrokovane bakterijom *M. bovis*, kao i kliničke parametre (brže smanjivanje rektalne temperature i rezultat ponašanja tijekom prvih 9 sati u usporedbi samo s florfenikolom).

Ocjena rizika

U ovom postupku upućivanja nisu ocijenjeni kvaliteta, sigurnost ciljnih životinja, sigurnost korisnika, rizik za okoliš i rezidui.

Rezistencija

Temeljem nepostojanja standardizirane metode za utvrđivanje MIK-a, teško je slijediti kretanje rezistencije bakterije *M. bovis* na florfenikol.

Mycoplasma bovis bio je izložen florfenikolu uz stopu izlaganja preporučenu za VMP Resflor tijekom razdoblja od gotovo dva desetljeća. Iz dostupnih podataka ne može se zaključiti da se osjetljivost bakterije *M. bovis* smanjila tijekom ovog razdoblja.

Ne očekuje se poseban rizik od smanjenja osjetljivosti bakterije *M. bovis* na florfenikol uslijed primjene VMP-a Resflor. No, svaka uporaba antibiotika dovest će do povećanja rezistencije i stoga se preporuča razumna uporaba.

Upravljanje rizikom ili mjere smanjivanja rizika

Upozorenja sadržana u informacijama o proizvodu ostaju primjerena. Daljnje upravljanje rizikom ili mjere za smanjivanje rizika potrebne su samo kao posljedica postupka upućivanja.

Ocjena omjera koristi i rizika

Dokazana je klinička korist VMP-a Resflor u liječenju BRD-a povezanog s bakterijom *M. bovis* i niti jedan specifičan rizik antimikrobne rezistencije ili druge vrste nije utvrđen za ovaj VMP.

Zaključak o omjeru koristi i rizika

Omjer koristi i rizika za dodavanje bakterije *M. bovis* kao četvrtog patogena BRD-a uz indikaciju VMP-a Resflor smatra se povoljnim.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Budući da

- na temelju kliničkih rezultata skupa podataka (dva eksperimentalna ispitivanja i dva terenska ispitivanja), CVMP je zaključio da su doza i trajanje liječenja VMP-om Resflor u liječenju BRD-a povezanog s *M. bovis* odgovarajući;
- CVMP je zaključio da nije utvrđen rizik od antimikrobne rezistencije prilikom uporabe ovog proizvoda u preporučenoj dozi;

CVMP je zaključio da je cjelokupan omjer koristi i rizika pozitivan i preporučio je odobravanje izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Resflor injektibilne otopine (vidjeti Dodatak I) za koje valjani sažetak opisa svojstava VMP-a, etiketa i uputa za uporabu ostaju u skladu s konačnim verzijama usuglašenima tijekom postupka provedenog od strane Koordinacijske skupine, kako je navedeno u Dodatku III.

Dodatak III

Dopune relevantnih odjeljaka opisa sažetka svojstava, etikete i upute o lijeku

Valjani sažetak opisa svojstava VMP-a, etiketa i uputa za uporabu ostaju u skladu s konačnim verzijama usuglašenima tijekom postupka provedenog od strane Koordinacijske skupine.