

1.sz. Melléklet

A nevek felsorolása, a gyógyszerforma, az állatgyógyászati készítmény hatóanyag tartalmának, az állatfajnak, az alkalmazás módjának, a tagországokban a forgalomba hozatali engedély birtokosok listája

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély birtokos	Kereskedelmi név	Hatóanyag név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Ausztria	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Ausztria	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Belgium	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Bulgária	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Ciprus	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Görögország	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Cseh Köztársaság	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély birtokos	Kereskedelmi név	Hatóanyag név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Dánia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Észtország	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Finnország	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Franciaország	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucozé Franciaország	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Németország	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Németország	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély birtokos	Kereskedelmi név	Hatóanyag név	Gyógyszerforma	Hatásereősség	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Görögország	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Görögország	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Magyarország	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor 300/16,5 mg/ml injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Írország	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Írország	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Olaszország	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Franciaország	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Lettország	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély birtokos	Kereskedelmi név	Hatóanyag név	Gyógyszerforma	Hatásereősség	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Litvánia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Hollandia	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Norvégia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Lengyelország	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély birtokos	Kereskedelmi név	Hatóanyag név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Portugália	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugália	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Románia	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Románia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Szlovákia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobyt看	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Szlovénia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Hollandia	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély birtokos	Kereskedelmi név	Hatóanyag név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat faj	Az alkalmazás módja
Spanyolország	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zepelín nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spanyolország	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTIONABLE	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután
Egyesült Királyság	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Egyesült Királyság	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oldatos injekció	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Szarvasmarha	szubkután

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

A Resflor injekció és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A Resflor injekció (a továbbiakban: „Resflor”) egy oldatos injekció szarvasmarhák számára, amely hatóanyagként flórfenikolt és flunixin-t tartalmaz. A *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* és *Histophilus somni* által okozott, lázzal társuló légzőszervi fertőzések kezelésére javallott. Testtömeg-kilogrammonként 40 mg flórfenikol és 2,2 mg flunixin javasolt egyszeri szubkután injekcióban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja, az Intervet International BV II. típusú módosítás iránti kérelmet nyújtott be a *Mycoplasma bovis* célkórokozóként történő hozzáadása céljából. A kérelmet referencia-tagállamként Franciaországnak, érintett tagállamként pedig Ausztriának, Belgiumnak, Bulgáriának, Ciprusnak, a Cseh Köztársaságnak, Dániának, Észtországnak, Finnországnak, Németországnak, Görögországnak, Magyarországnak, Írországnak, Olaszországnak, Lettországnak, Litvániának, Luxemburnak, Hollandiának, Norvégiának, Lengyelországnak, Portugáliának, Romániának, Szlovákiának, Szlovéniának, Spanyolországnak és az Egyesült Királyságnak nyújtották be. A módosítási eljárás (FR/V/0167/01/II/017) 2013. január 28-án kezdődött.

A kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások állatgyógyászati koordinációs csoportjánál (CMDv) lefolytatott módosítási eljárás során Dánia és Németország potenciálisan súlyos állategészségügyi kockázatot azonosított, amely a klinikai vizsgálatokban a hatékonyság igazolására, valamint az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának fokozott kockázatával járó *Mycoplasma bovis* által okozott légzőszervi fertőzések kezelése esetén a Resflor javasolt kezelési adagjának indoklására vonatkozott. .

Mivel ez a kérdés megoldatlan maradt, 2013. november 6-án az 1234/2008/EK bizottsági rendelet 13. cikkének (1) bekezdése szerinti CMDv eljárás vette kezdetét. Mivel a referencia-tagállam és az érintett tagállamok a módosítást illetően nem tudtak megállapodásra jutni, 2014. január 24-én Franciaország az 1234/2008/EK bizottsági rendelet 13. cikkének (2) bekezdése alapján a CVMP elé terjesztette az ügyet.

2. A benyújtott adatok értékelése

A Dánia és Németország által felvetett aggályok eloszlatása érdekében felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy nyújtson be minden, a Resflor vonatkozásában rendelkezésre álló hatékonysági adatot, valamint a javasolt terápiás dózis és a 2012-ben végzett pivotális provokációs vizsgálat vizsgálati elrendezése megfelelőségének igazolását. Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultjának figyelembe kellett vennie azt a lehetőséget, hogy a készítmény *M. bovis* elleni alkalmazása hozzájárul az antimikrobiális rezisztencia kialakulásához, illetve növeli annak kockázatát.

MIC adatok és a *M. bovis* flórfenikollal szembeni rezisztenciájának alakulása

Jelenleg a flórfenikol *M. bovis* elleni minimális inhibitor koncentrációjának (MIC) meghatározására nem létezik standardizált módszer. Ennek ellenére a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott preklinikai adatok alapján a 2007-2013 között, számos uniós tagállamban izolált *M. bovis* törzsek ellen a flórfenikol MIC értékei 0,5 és > 64 µg/ml között mozogtak. A teljes *M. bovis* populáció MIC₉₀ értéke 4 µg/ml-t ért el.

A *M. bovis*-t közel két évtizede teszik ki a Resflor vonatkozásában javasolt expozíciós rátának megfelelő flórfenikolnak. A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet arra következtetni, hogy a *M. bovis* érzékenysége ezen időszak alatt csökkent volna.

A Resflor javasolt dózisban történő alkalmazása esetén a *M. bovis* flórfenikollal szembeni érzékenységének növekedését illetően különösebb kockázat nem várható. Ugyanakkor az antibiotikumok alkalmazása a rezisztencia növekedéséhez vezet, ezért mindig körültekintő alkalmazást kell javasolni.

Klinikai adatok

A Resflor-nak az *M. bovis* által okozott légzőszervi fertőzésekkel szembeni hatékonyságát két (2008-ban és 2012-ben végzett) kísérleti modellben és két (2004-ben és 2005-ben végzett) klinikai terepvizsgálatban igazolták.

A 2008-ban végzett kísérleti vizsgálat vak és randomizált volt, valamint megfelelt a helyes klinikai gyakorlatnak. A vizsgálat belső validitásának biztosítása érdekében a vizsgált készítményt, a Resflor-t egy negatív kontroll csoporttal (sóoldat) hasonlították össze. Alkalmaztak egy másik, flórfenikol monoterápiával kezelt, pozitív kontroll csoportot is, azonban meg kell jegyezni, hogy ezt a készítményt nem engedélyezték a *M. bovis* által okozott légzőszervi fertőzések kezelésére. A vizsgálat megerősítette, hogy a szarvasmarhák *M. bovis* által kiváltott légzőszervi betegsége kezelésében a Resflor felülmúlja a placebót (sóoldat). Ezenfelül a flórfenikol monoterápiával kezelt borjakkal összehasonlítva a Resflor-ral kezelt borjak esetében a láz és viselkedési pontszámok gyorsabban csökkenést mutattak az első 9 órában. Ezért a vizsgálat a 40 mg flórfenikol/ttkg monoterápiával szemben igazolta a 40 mg flórfenikol és 2,2 mg flunixin/ttkg fix kombináció (Resflor) előnyös terápiás hatását is.

A 2012-ben végzett pivotális provokációs modell randomizált és vak volt, valamint megfelelt a helyes klinikai gyakorlatnak. A vizsgált csoportot két kontroll csoporttal, egy negatív kontroll (sóoldat) és egy pozitív kontroll csoporttal hasonlították össze. A pozitív kontroll csoportnál alkalmazott referencia készítmény tularomicint tartalmaz, amelyet a szarvasmarhák *M. bovis*-hoz kapcsolódó légzőszervi betegségének kezelésére és megelőzésére hagytak jóvá. Ugyanakkor ezt a hatóanyagot nem lehetett önmagában alkalmazni ebben a vizsgálatban, mivel az a flórfenikol és flunixin kombinációból álló, vizsgált készítmény számára előnyt jelentett volna. Ezért a kezelési csoportok összehasonlíthatóságának biztosítása érdekében a tularomicin készítményt egy flunixin készítménnyel egészítették ki. Ez összhangban áll a statisztikai elvekről szóló CVMP irányelv (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ elfogultság elkerülésére vonatkozó ajánlásaival.

Az állatok utánkövetése kellően hosszú volt ahhoz, hogy ugyanazt a klinikai betegség progressziót figyeljék meg a kontroll csoportban, mint a terepen. A végleges kimenetelt és a relapszus kockázatát a Resflor antimikrobiális hatásának megszűnése után értékelték. A 4. és 7. napon meghatározott sikerarányok (primer végpontok) szignifikánsan magasabbak voltak a Resflor- csoportban, mint a sóoldat csoportban (4. nap: Resflor 96,9%, illetve sóoldat 61,9%; 7. nap: Resflor 92,2%, illetve sóoldat 47,6%; $p < 0,0001$ - Fischer-féle egzakt próba). Kimutatták, hogy a 4. és a 7. napon a Resflor sikeraránya nem múlta alul a tularomicint, mivel a 97,5%-os konfidencia intervallum alsó határa 15%-nál kevesebb volt. Ezért úgy vélték, hogy a Resflor felülmúlta a sóoldat-kezelést, és nem volt kevésbé hatásos, mint a tularomicin-flunixin kombináció.

A 2004-ben végzett terepvizsgálat egy helyes klinikai gyakorlat szerint végzett vizsgálat volt, amelyben egy egykomponensű flórfenikol készítményt (40 mg/ttkg) és a Resflor-t hasonlították össze

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

egyszeri szubkután dózisban alkalmazva a szarvasmarhák légzőszervi betegségének kezelésében. Ez a vizsgálat alátámasztotta a Resflor hatékonyságát a szarvasmarhák főbb kórokozók által okozott légzőszervi betegségének kezelésében. A kezelés előtt a *Mannheimia haemolytica* volt a leggyakoribb kórokozó (142 izolátum). A következő a *Mycoplasma bovis* volt 63 izolátummal, amelyet a *Pasteurella multocida* követett (50 izolátum). Bár az összehasonlító készítményként alkalmazott, egykomponensű flórfenikol készítményt nem engedélyezték a *M. bovis* fertőzések esetén, az hatékonynak bizonyult a 2008-ban végzett *M. bovis* kísérleti modellben. Igazolták, hogy a Resflor szignifikánsan felülmúlta a flórfenikol monoterápiát, 6 órával a kezelés után a láz nagyobb mértékben csökkent, a depresszió előfordulása kisebb volt és a légzőszervi pontszám is jobb volt. A kezelés után 4-10 nappal nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a kumulatív sikerarányban (79,4% a flórfenikol monoterápia, illetve 83,5% a Resflor esetén).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja retrospektív módon újraelemezte ezt a vizsgálatot azon esetek alcsoportjával, amelyeknél a beválasztáskor kimutatták a *M. bovis*-t. A beválasztott borjaktól a kezelést megelőzően mély, védett toroktampon segítségével vettek mintát. Az eredmények azt mutatták, hogy ezen alcsoport mindkét kezelt csoportjában a sikerarány (84%) közel állt a teljes populációban kimutatott sikerarányhoz (83,5% a Resflor csoportban, illetve 79,4% a flórfenikol monoterápia csoportban).

A 2005-ben végzett, multicentrikus vizsgálatban a flórfenikol monoterápia hatékonyságát hasonlították össze tultatromicinnel a szarvasmarhák természetesen előforduló légzőszervi betegség járványaiban. Mivel csupán az egykomponensű flórfenikol készítményt vizsgálták, csak annak antimikrobiális hatását lehetett összehasonlítani a tultatromicinnel. A tultatromicin, illetve flórfenikol kezelésre adott antipiretikus reakció klinikailag hasonló volt, statisztikailag szignifikáns eltéréssel a flórfenikol javára a 2. és 3. napon. A vizsgálat végén (18. nap) a flórfenikol esetén a 87 esetből 61-nél (70,1%), a tultatromicin esetén pedig 89 esetből 68-nál (76,4%) volt sikeres a kezelés. Az 5-18. nap között a két kezelési csoport között a napi sikertelenségi arányok közötti különbség, illetve a kumulatív sikertelenségi arány általános különbsége egyik napon sem volt statisztikailag szignifikáns.

Egy kiegészítő statisztikai elemzést végeztek annak igazolására, hogy a 7. napon a klinikai gyógyulási arány tekintetében a flórfenikol nem múlja alul a pozitív kontroll csoportot. A 8-18. nap között jelentkező kezelési sikertelenséget relapsusznak tekintették. A flórfenikol csoportban megfigyelt klinikai gyógyulási arányt (88,5%) a tultatromicin csoporttal (82%) hasonlították össze, és megerősítették a 7. napon a szignifikáns non-inferioritást.

Megbeszélés

Kevés információ áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a *M. bovis* fertőzések esetén a farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat hogyan kell alkalmazni. Annak alapján, hogy állatoknál a *Mycoplasma* érzékenységi vizsgálata jelenleg nem standardizált (a „valós” MIC₉₀ érték biztonsággal nem határozható meg), valamint a Klinikai és Laboratóriumi Minősítő Intézet (CLSI) a *Mycoplasma spp.* vonatkozásában nem hagyott jóvá MIC határértékeket, továbbá nincs jól megalapozott farmakokinetikai/farmakodinámiás kapcsolat, e megközelítés prediktív hatékonyságára vonatkozóan nem vonható le következtetés. A dózis alátámasztásához túl sok a bizonytalanság a farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzésben. Ezért a szarvasmarhák *M. bovis*-hoz társuló légzőszervi betegségének kezelésében a javasolt, egyszeri, 40 mg flórfenikol és 2,2 mg flunixin/ttkg terápiás dózisu injekció alátámasztása a klinikai adatokon alapul. A két kísérleti vizsgálat és a terepvizsgálatok retrospektív elemzése azt mutatja, hogy a szarvasmarhák *M. bovis*-hoz társuló légzőszervi betegségének kezelésére a Resflor adagja és kezelési időtartama megfelelő. A benyújtott vizsgálatokat megfelelően végezték.

A MIC meghatározására szolgáló, standardizált módszer hiánya alapján nehéz követni a rezisztencia alakulását a különböző publikációkban. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a Resflor

alkalmazása esetén a *M. bovis* flórfenikollal szembeni érzékenységének növekedését illetően különösebb kockázat nem várható. Ugyanakkor az antibiotikumok alkalmazása a rezisztencia növekedéséhez vezet, ezért mindig körültekintő alkalmazást kell javasolni.

3. Előny-kockázat értékelés

Előnyök értékelése

A két kísérleti vizsgálat és a terepvizsgálatok retrospektív elemzése azt mutatja, hogy a szarvasmarhák *M. bovis*-hoz társuló légzőszervi betegségének kezelésére a Resflor javasolt adagja és kezelési időtartama megfelelő.

Az *M. bovis* által okozott légzőszervi betegség kezelése estén a flórfenikol engedélyezése elkerülhetővé tenné a kritikus fontosságú antimikrobiális szerek alkalmazását, és ennek következtében csökkenthetné az egyéb osztályba tartozó antibiotikumok, például a makrolidok és a fluorokinolonok alkalmazásából adódóan a rezisztens törzsekre kifejtett szelekciós nyomást.

A *Mycoplasma* fertőzésekkel kapcsolatos korszerű ismeretek alapján a flórfenikol és flunixin kombináció alkalmazása egyetlen, önmagában adott antibiotikumhoz képest javítja a klinikai sikerarányt. A flunixin egyike a legerősebb forgalomban lévő gyulladáscsökkentő szereknek, és fontos hatást fejt ki a *M. bovis* pneumónia kórlefolyására, valamint a klinikai paraméterekre (az önmagában adott flórfenikolhoz képest a rektális hőmérséklet és a viselkedési pontszám gyorsabb csökkenése az első 9 órában).

Kockázatok értékelése

A minőséget, a célállatokat érintő biztonságosságot, a felhasználókat érintő biztonságosságot, a környezeti kockázatot és a maradékanyagokat ebben a betérjesztési eljárásban nem értékelték.

Rezisztencia

A MIC meghatározására szolgáló, standardizált módszer hiánya alapján nehéz követni a *M. bovis* flórfenikollal szembeni rezisztenciájának alakulását.

A *Mycoplasma bovis*-t közel két évtizede teszik ki a Resflor vonatkozásában javasolt expozíciós rátának megfelelő flórfenikolnak. A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet arra következtetni, hogy a *M. bovis* érzékenysége ezen időszak alatt csökkent volna.

A Resflor alkalmazása esetén a *M. bovis* flórfenikollal szembeni érzékenységének csökkenését illetően különösebb kockázat nem várható. Ugyanakkor az antibiotikumok alkalmazása a rezisztencia növekedéséhez vezet, ezért mindig körültekintő alkalmazást kell javasolni.

Kockázatkezelési vagy -csökkentési intézkedések

A terméktájékoztatóban található figyelmeztetések továbbra is megfelelőek. Jelen betérjesztési eljárás következtében további kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentési intézkedésekre nincs szükség.

Az előny-kockázat profil értékelése

A szarvasmarhák *M. bovis*-hoz társuló légzőszervi betegségének kezelésében igazolták a Resflor előnyös klinikai hatását, és a készítmény alkalmazásával kapcsolatosan antimikrobiális rezisztencia vagy bármely más kockázatot nem azonosítottak.

Az előny-kockázat profilra vonatkozó következtetés

A javallat *M. bovis*-szal a szarvasmarhák légzőszervi betegségének negyedik kórokozójaként történő kiegészítése esetén az előny-kockázat profil kedvezőnek tartható.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a CVMP úgy vélte, hogy a (két kísérleti és két terepvizsgálatból származó) adathalmazban szereplő klinikai eredmények alapján a szarvasmarhák *M. bovis*-hoz társuló légzőszervi betegségének kezelésében a Resflor adagja és a Resflor-ral történő kezelés időtartama megfelelő;
- a CVMP úgy vélte, hogy a készítmény javasolt adagban történő alkalmazásával kapcsolatosan antimikrobiális rezisztencia speciális kockázatát nem azonosították;

a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az általános előny-kockázat profil pozitív, és javasolta a Resflor injekcióra (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását, amelyre vonatkozóan az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek érvényben lévő összefoglalása, a címkeszöveg és a használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban marad, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.

III. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalói, a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek módosításai

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek érvényes összefoglalása, a címkeszöveg és a használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatok.