

Allegato I

**Elenco dei nomi, forma farmaceutica, concentrazione del
medicinale veterinario, specie animale, via di
somministrazione, titolare dell'autorizzazione all'immissione
in commercio negli Stati Membri**

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Forma farmaceutica	Concentra- zione	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Belgio	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Bulgaria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Cipro	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grecia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Repubblica Ceca	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Danimarca	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Forma farmaceutica	Concentra- zione	Specie animale	Via di somministrazione
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Finlandia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Francia	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francia	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Germania	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Germania	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Grecia	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grecia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Forma farmaceutica	Concentra- zione	Specie animale	Via di somministrazione
Ungheria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irlanda	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Italia	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francia	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Lettonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Lituania	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Forma farmaceutica	Concentra- zione	Specie animale	Via di somministrazione
Lussemburgo	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Olanda	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Norvegia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Polonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Portogallo	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portogallo	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Romania	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Romania	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Forma farmaceutica	Concentra- zione	Specie animale	Via di somministrazione
Slovacchia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Spagna	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spagna	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea
Regno Unito	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Regno Unito	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzione iniettabile	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovini	Sottocutanea

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Riassunto generale della valutazione scientifica di Resflor solution injectable e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

1. Introduzione

Resflor solution injectable (di seguito denominato "Resflor") è una soluzione iniettabile contenente florfenicolo e flunixin come principi attivi, destinata all'uso nei bovini. È indicato per il trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* associate a piressia. Si raccomanda una singola iniezione sottocutanea di 40 mg di florfenicolo e 2,2 mg di flunixin per kg di peso corporeo (2 ml/15 kg di peso corporeo).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Intervet International BV, ha presentato domanda di variazione di tipo II, richiedendo l'aggiunta di *Mycoplasma bovis* come patogeno bersaglio. La domanda era stata presentata alla Francia, in qualità di Stato membro di riferimento, e ad Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Ungheria, in qualità di Stati membri interessati. La procedura di variazione (FR/V/0167/01/II/017) è stata avviata in data 28 gennaio 2013.

Durante la procedura di variazione presso il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali veterinari (CMD(v)), Danimarca e Germania hanno individuato un grave rischio potenziale per la salute animale riguardo alla dimostrazione dell'efficacia nelle sperimentazioni cliniche e alla giustificazione della dose raccomandata di Resflor per il trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Mycoplasma bovis*, con potenziale associazione a un aumento del rischio di sviluppo di resistenza agli antimicrobici.

La questione è rimasta irrisolta e, pertanto, in data 6 novembre 2013 è stata avviata una procedura presso il CMD(v), ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione. Dal momento che lo Stato membro di riferimento e gli Stati membri interessati non sono riusciti a raggiungere un accordo in merito alla variazione, in data 24 gennaio 2014 la Francia ha deferito la questione al comitato per i medicinali veterinari (CVMP), ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione.

2. Valutazione dei dati presentati

Al fine di rispondere ai timori sollevati da Danimarca e Germania, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di fornire tutti i dati di efficacia disponibili per Resflor, unitamente a una giustificazione per la dose di trattamento raccomandata e all'adeguatezza del disegno dello studio di challenge cardine, condotto nel 2012. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dovuto rispondere al potenziale timore che l'utilizzo del medicinale nei confronti di *M. bovis* possa contribuire all'insorgenza, o aumentare il rischio di insorgenza, di resistenza agli antimicrobici.

Dati sulla MIC ed evoluzione della resistenza di *M. bovis* nei confronti di florfenicolo

Non esiste attualmente un metodo standardizzato per determinare la concentrazione minima inibente (MIC) di florfenicolo nei confronti di *M. bovis*. Tuttavia, sulla base dei dati preclinici forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le MIC di florfenicolo nei confronti di ceppi di *M. bovis*, isolati in diversi Stati membri dell'UE tra il 2007 e il 2013, erano comprese tra 0,5 e >64 µg/ml. La MIC₉₀ della popolazione totale di *M. bovis* era 4 µg/ml.

M. bovis è esposto a florfenicolo, al tasso di esposizione raccomandato per Resflor, da quasi due decenni. Sulla base dei dati disponibili, non si può concludere che la sensibilità di *M. bovis* sia diminuita durante questo periodo.

Non si prevede che l'uso di Resflor alla dose raccomandata comporti un rischio particolare di aumento della sensibilità di *M. bovis*. Tuttavia, qualsiasi utilizzo di antibiotici comporta un aumento della resistenza e pertanto se ne deve sempre raccomandare un impiego prudente.

Dati clinici

L'efficacia di Resflor nei confronti dell'infezione respiratoria causata da *M. bovis* è stata dimostrata in due modelli sperimentali (eseguiti nel 2008 e 2012) e in due sperimentazioni cliniche di campo (eseguite nel 2004 e 2005).

Lo studio sperimentale eseguito nel 2008 era in cieco, randomizzato e conforme alla buona pratica clinica (BPC). Il prodotto in esame, Resflor, è stato confrontato con un gruppo di controllo negativo (soluzione fisiologica), per assicurare la validità interna della sperimentazione. Era stato utilizzato un altro gruppo di controllo positivo, trattato con florfenicolo come monocomponente; tuttavia, va notato che questo medicinale non è approvato per il trattamento delle infezioni respiratorie causate da *M. bovis*. Lo studio ha confermato la superiorità di Resflor rispetto al placebo (soluzione fisiologica) per il trattamento della malattia respiratoria del bovino (*Bovine Respiratory Disease*, BRD) indotta da *M. bovis*. Inoltre, i vitelli trattati con Resflor hanno evidenziato un più rapido abbassamento della febbre e del punteggio relativo al comportamento nell'arco delle prime 9 ore, rispetto ai vitelli trattati con florfenicolo da solo. La sperimentazione ha quindi dimostrato anche il beneficio terapeutico dell'uso di un'associazione fissa di 40 mg di florfenicolo e 2,2 mg di flunixin per kg di peso corporeo (Resflor), rispetto a 40 mg di florfenicolo per kg di peso corporeo da solo.

Il modello di challenge cardine eseguito nel 2012 era randomizzato, in cieco e conforme alla BPC. Il gruppo in esame è stato confrontato con due gruppi di controllo: un controllo negativo (soluzione fisiologica) e un controllo positivo. Il prodotto di riferimento nel gruppo di controllo positivo contiene tulatromicina ed è approvato per il trattamento e la prevenzione della BRD associata a *M. bovis*. Tuttavia, non era stato possibile utilizzarlo da solo in questo studio, perché avrebbe dato un vantaggio al prodotto in esame, che un'associazione di florfenicolo e flunixin. Pertanto, in concomitanza al medicinale a base di tulatromicina era stato somministrato un medicinale a base di flunixin, al fine di assicurare la comparabilità dei gruppi di trattamento. Ciò è in accordo con le raccomandazioni della linea guida del CVMP sui principi statistici (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ per evitare distorsioni.

Il periodo di follow-up degli animali è stato sufficientemente lungo da consentire di osservare nel gruppo di controllo la stessa progressione clinica della malattia rilevabile sul campo. L'esito finale e il rischio di recidiva sono stati valutati una volta cessato l'effetto antimicrobico di Resflor. Il tasso di successo al Giorno 4 e al Giorno 7 (endpoint primari) era significativamente più elevato nel gruppo trattato con Resflor rispetto al gruppo trattato con soluzione fisiologica (Giorno 4: Resflor 96,9% vs soluzione fisiologica 61,9%; Giorno 7: Resflor 92,2% vs soluzione fisiologica 47,6%; $p < 0,0001$ – test esatto di Fisher). La non-inferiorità nel tasso di successo di Resflor rispetto alla tulatromicina è stata dimostrata il Giorno 4 e il Giorno 7, poiché il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% era al di sotto del 15%. Resflor è quindi considerato superiore al trattamento con soluzione fisiologica e non-inferiore all'associazione tulatromicina-flunixin.

La sperimentazione di campo eseguita nel 2004 era uno studio conforme alla BPC, che ha confrontato florfenicolo come monocomponente (40 mg/kg) con Resflor somministrato come dose sottocutanea

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

singola per il trattamento della malattia respiratoria del bovino. Questo studio ha dimostrato l'efficacia di Resflor nel trattamento della BRD associata a importanti patogeni. *Mannheimia haemolytica* era il patogeno prevalente prima del trattamento (142 isolati), seguito da *Mycoplasma bovis*, con 63 isolati, e da *Pasteurella multocida* (50 isolati). Anche se florfenicolo monocomponente utilizzato come medicinale di confronto non è approvato per le infezioni da *M. bovis*, si è dimostrato efficace nel modello sperimentale di *M. bovis* eseguito nel 2008. Resflor si è dimostrato significativamente superiore rispetto al florfenicolo da solo, con una più elevata riduzione della piresia, una minore incidenza di depressione e un migliore punteggio respiratorio a 6 ore dal trattamento. Non è stato possibile rilevare alcuna differenza significativa nel tasso di successo cumulativo 4-10 giorni dopo il trattamento (79,4% con florfenicolo da solo, rispetto a 83,5% con Resflor).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha nuovamente analizzato in modo retrospettivo questo studio, con il sottoinsieme di casi che erano risultati positivi a *M. bovis* all'arruolamento. I campioni erano stati prelevati dai vitelli arruolati il Giorno 0 prima del trattamento, mediante tamponi faringei protetti profondi. I risultati evidenziano che il tasso di successo in entrambi i gruppi trattati di questo sottoinsieme (84%) si avvicinava al tasso di successo della popolazione generale (83,5% nel gruppo Resflor e 79,4% nel gruppo florfenicolo monocomponente).

La sperimentazione multicentrica eseguita nel 2005 ha confrontato l'efficacia di florfenicolo monocomponente con quella di tulatromicina in epidemie naturalmente presenti di malattia respiratoria del bovino. Essendo stato esaminato solo il florfenicolo monocomponente, è stato possibile confrontare l'effetto antimicrobico di florfenicolo solo con quello della tulatromicina. La risposta antipiretica al trattamento con tulatromicina o florfenicolo è stata clinicamente simile, con differenze statisticamente significative a favore di florfenicolo i Giorni 2 e 3. Al termine dello studio (Giorno 18), 61 casi su 87 (70,1%) erano stati trattati con successo con florfenicolo, rispetto a 68 casi su 89 (76,4%) trattati con tulatromicina. Le differenze nei tassi d'insuccesso giornalieri dal Giorno 5 al Giorno 18 fra i due gruppi di trattamento non erano statisticamente significative in alcuno di questi giorni, così come non lo era la differenza complessiva nei tassi d'insuccesso cumulativi dal Giorno 5 al Giorno 18 (29,9% vs 23,6%; $p = 0,3682$).

È stata eseguita un'ulteriore analisi statistica per dimostrare la non-inferiorità di florfenicolo rispetto al controllo positivo, con riferimento al tasso di guarigione clinica al Giorno 7. Gli insuccessi del trattamento tra il Giorno 8 e il Giorno 18 sono stati considerati recidive. Il tasso di guarigione clinica nel gruppo florfenicolo (88,5%) è stato confrontato con quello del gruppo tulatromicina (82%), confermando una non-inferiorità significativa al Giorno 7.

Discussione

Vi sono scarse informazioni riguardo alla modalità di applicazione dei dati di farmacocinetica e farmacodinamica nel trattamento delle infezioni da *M. bovis*. Considerato che i test di sensibilità per *Mycoplasma* negli animali non sono attualmente standardizzati (non è possibile determinare con certezza la "vera" MIC₉₀), che non vi sono valori di soglia delle MIC per *Mycoplasma* spp. approvati dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e che non vi è un rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD) consolidato, non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia predittiva di questo approccio. Esistono troppe incertezze nell'analisi di FC/FD per giustificare la dose. Pertanto, la giustificazione della dose di trattamento raccomandata di una singola iniezione di 40 mg di florfenicolo e 2,2 mg di flunixin per kg di peso corporeo, per il trattamento della BRD associata a *M. bovis* si basa sui dati clinici. I due studi sperimentali e le analisi retrospettive sulle sperimentazioni cliniche di campo dimostrano che la dose e la durata del trattamento di Resflor sono adeguate per il trattamento della BRD associata a *M. bovis*. Gli studi presentati sono ritenuti ben condotti.

A causa dell'assenza di un metodo standardizzato per determinare la MIC, è difficile seguire l'evoluzione della resistenza nelle diverse pubblicazioni. Sulla base dei dati attualmente disponibili, non

si prevede che l'uso di Resflor possa causare un particolare rischio di aumento della sensibilità di *M. bovis* a florfenicolo. Tuttavia, qualsiasi uso di antibiotici comporta un aumento della resistenza e pertanto se ne deve sempre raccomandare un impiego prudente.

3. Valutazione rischio/beneficio

Valutazione del beneficio

I due studi sperimentali e le analisi retrospettive sulle sperimentazioni cliniche di campo dimostrano che la dose e la durata del trattamento raccomandate per Resflor sono adeguate per il trattamento della BRD associata a *M. bovis*.

L'autorizzazione di florfenicolo per il trattamento della malattia respiratoria causata da *M. bovis* eviterebbe l'uso di antimicrobici d'importanza fondamentale e, di conseguenza, potrebbe ridurre la pressione selettiva per la comparsa di ceppi resistenti dall'uso di altre classi di antibiotici, quali macrolidi e fluorochinoloni.

Sulla base delle conoscenze attuali sulle infezioni da *Mycoplasma*, l'uso dell'associazione florfenicolo-flunixin migliorerà il tasso di successo clinico rispetto a un antibiotico da solo. Flunixin è una delle più potenti sostanze antinfiammatorie in commercio e ha effetti importanti sulla fisiopatologia della polmonite da *M. bovis*, così come sui parametri clinici (riduzione più rapida della temperatura rettale e del punteggio relativo al comportamento nelle prime 9 ore, rispetto a florfenicolo da solo).

Valutazione del rischio

Qualità, sicurezza per gli animali di destinazione, sicurezza per l'utilizzatore, rischio ambientale e residui non sono stati valutati in questa procedura di deferimento.

Resistenza

A causa dell'assenza di un metodo standardizzato per determinare la MIC, è difficile seguire l'evoluzione della resistenza di *M. bovis* nei confronti di florfenicolo.

Mycoplasma bovis è esposto a florfenicolo, al tasso di esposizione raccomandato per Resflor, da quasi due decenni. Sulla base dei dati disponibili, non si può concludere che la sensibilità di *M. bovis* sia diminuita durante questo periodo.

Non si prevede che l'uso di Resflor possa causare un particolare rischio di ridurre la sensibilità di *M. bovis* a florfenicolo. Tuttavia, qualsiasi uso di antibiotici comporta un aumento della resistenza e pertanto se ne deve sempre raccomandare un impiego prudente.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Le avvertenze contenute nelle informazioni sul prodotto restano appropriate. Non si richiedono ulteriori misure di gestione o mitigazione del rischio in conseguenza di questa procedura di deferimento.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Il beneficio clinico di Resflor nel trattamento della BRD associata a *M. bovis* è stato dimostrato e non sono stati individuati rischi specifici di resistenza agli antimicrobici o di qualsiasi altro tipo con l'uso di questo medicinale.

Conclusione in merito al rapporto rischi/benefici

Il rapporto rischi/benefici per l'aggiunta all'indicazione di Resflor di *M. bovis* come quarto patogeno per la BRD è considerato favorevole.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- sulla base dei risultati clinici del pacchetto di dati (due studi sperimentali e due sperimentazioni cliniche di campo) il CVMP ha ritenuto adeguate la dose e la durata del trattamento di Resflor nel trattamento della BRD associata a *M. bovis*;
- il CVMP ha ritenuto che non sia stato identificato alcun rischio specifico di resistenza agli antimicrobici con l'uso di questo medicinale alla dose raccomandata;

il CVMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici complessivo è positivo e ha raccomandato la concessione della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Resflor solution injectable (Vedere Allegato I), per il quale il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo validi rimangono quelli delle versioni finali concordate durante la procedura del gruppo di coordinamento, come citato nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo validi sono le versioni finali concordate durante la procedura del gruppo di coordinamento.