

Anness I

**Lista tal-isem, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi tal-annimal, mod tal-
amministrazzjoni ,sid tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fuq
is-suq fl-Istati Membri**

Stat Membru EU/EEA	Sid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod tal-amministrazzjoni
Austrija	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austrija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Belgium	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
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	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Ċipru	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Greċja	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Repubblika Ċeka	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Denmark	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda

Stat Membru EU/EEA	Sid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod tal-amministrazzjoni
Estonja	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Finland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Franza	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Franza	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Germanja	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Germanja	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Greċja	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Greċja	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Hunġerija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda

Stat Membru EU/EEA	Sid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod tal-amministrazzjoni
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	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Italja	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Franza	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Latvja	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Litwanja	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Lussemburgu	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
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	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda

Stat Membru EU/EEA	Sid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod tal-amministrazzjoni
Norway	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Polonja	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	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
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	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
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	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Slovakkja	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Olanda	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda
Slovenja	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	Soluzzjoni għall- injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-ġilda

Stat Membru EU/EEA	Sid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi tal-annimal	Mod tal-amministrazzjoni
Spanja	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spanja	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-gilda
Renju Unit	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Renju Unit	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Soluzzjoni għall-injezzjoni	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Baqar	Taħt il-gilda

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Resflor soluzzjoni injettabbli u ismijiet assoċjati (ara anness I)

1. Introduzzjoni

Resflor soluzzjoni injettabbli (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ 'Resflor') huwa soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu fil-frat li fih florfenicol u flunixin bħala sustanzi attivi. Huwa indikat għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* u *Histophilus somni* assoċjati mad-deni. Hija rrakkomandata injezzjoni unika taħt il-ġilda ta' 40 mg ta' florfenicol u 2.2 mg ta' flunixin għal kull kg tal-piż tal-ġisem (2 ml/15 kg tal-piż tal-ġisem).

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, Intervet International BV, ippreżenta applikazzjoni għal varjazzjoni tat-tip II biex iżid *Mycoplasma bovis* bħala patoġenu fil-mira. L-applikazzjoni giet ippreżentata lil Franza bħala l-Istat Membru ta' referenza u lill-Awstrija, lill-Belġju, lill-Bulgarija, lil Ċipru, lir-Repubblika Ċeka, lid-Danimarka, lill-Estonja, lill-Finlandja, lill-Ġermanja, lill-Greċja, lill-Ungerija, lill-Irlanda, lill-Italja, lil-Latvja, lil-Litwanja, lil-Lussemburgu, lill-Pajjiżi I-Baxxi, lin-Norveġja, lill-Polonja, lill-Portugall, lir-Rumanija, lis-Slovakkja, lis-Slovenja, lil Spanja u lir-Renju Unit bħala l-Istati Membri kkonċernati. Il-proċedura ta' varjazzjoni (FR/V/0167/01/II/017) bdiet fit-28 ta' Jannar 2013.

Matul il-proċedura ta' varjazzjoni fil-grupp veterinarju ta' koordinazzjoni għar-rikonoxximent reċiproku u l-proċeduri decentralizzati (CMDv) id-Danimarka u l-Ġermanja identifikaw riskju potenzjali serju għas-saħħa tal-annimali fir-rigward tat-turija tal-effikaċja fil-provi kliniċi u l-ġustifikazzjoni għad-doża ta' kura ta' Resflor irrakkomandata fil-kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Mycoplasma bovis*, li jista' jkun marbut ma' riskju akbar għall-iżvilupp ta' reżistenza antimikrobika.

Din il-kwistjoni baqgħet mhux solvuta u għalhekk fis-6 ta' Novembru 2013 inbdiet proċedura tas-CMDv skont l-Artikolu 13(1) tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008. Peress li l-Istati Membri ta' referenza u kkonċernati ma setgħux jaslu għal qbil fir-rigward tal-varjazzjoni, fl-24 ta' Jannar 2014, Franza rreferiet il-kwistjoni lis-CVMP skont l-Artikolu 13(2) tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008.

2. Valutazzjoni tad-dejta ppreżentata

Sabiex jindirizza t-tħassib imqajjem mid-Danimarka u l-Ġermanja, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq intalab jipprovi d-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja għal Resflor, flimkien ma' ġustifikazzjoni tad-doża ta' kura rrakkomandata u l-adegwatezza tad-disinn tal-istudju għall-istudju pivotali ta' sfida li sar fl-2012. Barra minn hekk, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kellu jindirizza l-potenzjal għall-użu tal-prodott kontra *M. bovis* jikkontribwixxi għal, jew iżid ir-riskju, għall-feġġ ta' reżistenza antimikrobika.

Dejta dwar il-MIC u l-evoluzzjoni ta' reżistenza ta' *M. bovis* għal florfenicol

Attwalment ma hemm l-ebda metodu standardizzat biex tiġi ddeterminata l-konċentrazzjoni inibitorja minima (MIC) ta' florfenicol kontra *M. bovis*. Madankollu, abbażi tad-dejta pre-klinika pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, il-MICs ta' florfenicol kontra razez ta' *M. bovis* iżolati f'diversi Stati Membri tal-UE bejn l-2007 u l-2013 kienu jvarjaw bejn 0.5 u >64 µg/ml. Il-MIC₉₀ tal-popolazzjoni totali ta' *M. bovis* kienet ta' 4 µg/ml.

M. bovis ilu jiġi espost għal florfenicol skont ir-rata ta' esponiment irrakkomandata għal Resflor għal kważi għoxrin sena. Mid-dejta disponibbli ma jistax jiġi konkluż li matul dan il-perjodu, is-suxxettibbiltà ta' *M. bovis* naqset.

Fid-doża rrakkomandata ma huwa mistenni l-ebda riskju partikolari ta' zieda fis-suxxettibbiltà ta' *M. bovis* għal florfenicol mill-użu ta' Resflor. Madankollu, kwalunkwe użu ta' antibijotiċi se jwassal għal zieda fir-reżistenza u għalhekk, għandu dejjem jiġi rrakkomandat l-użu prudenti.

Dejta klinika

L-effikaċja ta' Resflor kontra infezzjoni respiratorja kkawżata minn *M. bovis* intweriet f'żewġ mudelli sperimentali (li saru fl-2008 u l-2012) u f'żewġ provi kliniċi fuq il-post (li saru fl-2004 u l-2005).

L-istudju sperimentali li sar fl-2008 kien blindat, b'mod każwali, u konformi ma' prattika klinika tajba (GCP). Il-prodott ittestjat Resflor tqabbel ma' grupp ta' kontroll negattiv (salina) biex tiġi żgurata l-validità interna tal-prova. Intuża grupp ieħor ta' kontroll pożittiv li rċieva kura b'monoprodott ta' florfenicol, madankollu għandu jiġi nnotat li dan il-prodott mhuwiex approvat għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *M. bovis*. L-istudju kkonferma s-superjorità ta' Resflor fuq placebo (salina) għall-kura ta' mard respiratorju tal-bovini (BRD) ikkawżat minn *M. bovis*. Barra minn hekk, l-għoġġiela li rċewew kura b'Resflor kellhom tnaqqis aktar mgħaġġel fid-deni u fil-punteġġ tal-imġiba matul l-ewwel 9 sigħat meta mqabbla ma' għoġġiela li rċewew kura b'florfenicol waħdu. Għalhekk, il-prova uriet ukoll il-benefiċċju terapewtiku tal-użu ta' taħlita fissa ta' 40 mg ta' florfenicol u 2.2 mg ta' flunixin għal kull kg tal-piż tal-ġisem (Resflor) meta mqabbla ma' 40 mg ta' florfenicol għal kull kg tal-piż tal-ġisem waħdu.

Il-mudell pivotali ta' sfida li sar fl-2012 kien b'mod każwali, blindat u konformi mal-GCP. Il-grupp ittestjat tqabbel ma' żewġ gruppi ta' kontroll, wieħed ta' kontroll negattiv (salina) u ieħor ta' kontroll pożittiv. Il-prodott ta' referenza fil-grupp ta' kontroll pożittiv fih tulathromycin u huwa approvat għall-kura u l-prevenzjoni ta' BRD assoċjat ma' *M. bovis*. Madankollu, f'dan l-istudju ma setax jintuża waħdu, peress li kieku dan kien jagħti vantaġġ lill-prodott ittestjat li huwa prodott b'kombinazzjoni ta' florfenicol u flunixin. Għalhekk, biex tiġi żgurata l-komparabbiltà tal-gruppi ta' kura, ingħata prodott ta' flunixin flimkien mal-prodott ta' tulathromycin. Dan huwa konformi mar-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida tas-CVMP dwar il-prinċipji statistiċi (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ biex jiġi evitat il-preġudizzju.

Is-segwitu tal-animali kien twil biżżejjed biex tiġi osservata l-istess progressjoni tal-marda klinika fil-grupp ta' kontroll kif ukoll fuq il-post. Ir-riżultat finali u r-riskju ta' rikaduta ġew ivvalutati meta l-effett antimikrobiku ta' Resflor kien intemm. Ir-rata ta' suċċess fil-Jum 4 u l-Jum 7 (punti ta' tmiem primarji) kienet ferm ogħla fil-grupp ta' Resflor milli fil-grupp tas-salina (Jum 4: Resflor 96.9% kontra salina 61.9%; Jum 7: Resflor 92.2% kontra salina 47.6%; $p < 0.0001$ – test eżatt ta' Fischer). In-nuqqas ta' inferjorità fir-rata ta' suċċess ta' Resflor fuq tulathromycin intwera fil-Jum 4 u l-Jum 7 peress li l-konfini t'isfel tal-intervall ta' fiduċja ta' 97.5% kien inqas minn 15%. Għalhekk Resflor huwa meqjus superjuri għall-kura bis-salina u mhuwiex inferjuri għal kombinazzjoni tulathromycin-flunixin.

L-istudju tal-prova fuq il-post li sar fl-2004 kien studju tal-GCP li qabbel monoprodott ta' florfenicol (40 mg/kg) u Resflor mogħti bħala doża unika taħt il-ġilda għall-kura ta' mard respiratorju tal-bovini. Dan l-istudju wera l-effikaċja ta' Resflor fil-kura ta' BRD assoċjat ma' patoġeni maġġuri. *Mannheimia haemolytica* kien il-patoġenu l-aktar prevalenti qabel il-kura (142 iżolat). Dan kien segwit minn *Mycoplasma bovis* b'63 iżolat segwit minn *Pasteurella multocida* (50 iżolat). Anke jekk il-monoprodott ta' florfenicol li ntuża bħala komparatur mhuwiex approvat għal infezzjonijiet b'*M. bovis*, fil-mudell sperimentali ta' *M. bovis* li sar fl-2008 kien intwera li kien effettiv. Resflor kien intwera li huwa ferm superjuri fuq florfenicol waħdu bi tnaqqis ogħla fid-deni, incidenza aktar baxxa ta' dipressjoni, u punteġġ respiratorju aħjar 6 sigħat wara l-kura. L-ebda differenza sinifikanti ma setgħet tintwera fir-rata kumulattiva ta' suċċess 4 sa 10 ijiem wara l-kura (79.4% bi florfenicol waħdu kontra 83.5% b'Resflor).

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq analizza mill-ġdid dan l-istudju b'mod retrospettiv bis-sottogrupp tal-każijiet li ttestjaw pozittiv għal *M. bovis* meta daħlu fl-istudju. Fil-Jum 0 qabel il-kura kienu ttiehdu kampjuni tal-għoġġiela rreġistrati permezz ta' tampuni faringeali protetti fil-fond. Ir-risultati juru li r-rata ta' suċċess fiż-żewġ gruppi ta' dan is-sottogrupp li rċieva kura (84%) kienet qrib ir-rata ta' suċċess tal-popolazzjoni globali (83.5% fil-grupp ta' Resflor u 79.4% fil-grupp tal-monoprodott ta' florfenicol).

Il-prova multiċentrika li saret fl-2005 qabblat l-effikaċja tal-monoprodott ta' florfenicol ma' tulathromycin f'tifqigħat ta' BRD li seħhew b'mod naturali. Peress li kien ġie ttestjat biss il-monoprodott ta' florfenicol, l-effett antimikrobiku ta' florfenicol seta' jiġi mqabbel ma' dak ta' tulathromycin biss. Ir-rispons antipirettiku għall-kura b'tulathromycin jew b'florfenicol kien klinikament simili b'differenzi statistikament sinifikanti favur florfenicol fil-Jiem 2 u 3. Sal-aħħar tal-istudju (Jum 18), 61 minn 87 każ (70.1%) kellhom suċċess bil-kura b'florfenicol meta mqabbla ma' 68 minn 89 każ (76.4%) li ngħataw kura b'tulathromycin. Id-differenzi fir-rati ta' falliment ta' kuljum minn Jum 5 sa Jum 18 bejn iż-żewġ gruppi ta' kura ma kinux statistikament sinifikanti f'ebda waħda minn dawn il-ġranet u lanqas ma kienet statistikament sinifikanti d-differenza globali fir-rati kumulattivi ta' falliment mill-Jum 5 sa Jum 18 (29.9% kontra 23.6%; $p = 0.3682$).

Saret analiżi statistika addizzjonali biex turi n-nuqqas ta' inferjorità ta' florfenicol meta mqabbel mal-kontroll pozittiv fir-rigward tar-rata ta' kura klinika fil-Jum 7. Il-fallimenti fil-kura bejn il-Jum 8 u l-Jum 18 kienu meqjusa rikaduti. Ir-rata ta' kura klinika fil-grupp ta' florfenicol (88.5%) tqabblat mal-grupp ta' tulathromycin (82%) u kien ikkonfermat nuqqas ta' inferjorità sinifikanti fil-Jum 7.

Diskussjoni

Ftit hemm informazzjoni dwar kif id-dejta farmakokinetika u farmakodinamika għandha tiġi applikata fil-kura ta' infezzjonijiet b'*M. bovis*. Abbażi tal-fatt li l-ittestjar tas-suxxettibbiltà għal *Mycoplasma* fl-annimali attwalment mhuwiex standardizzat (il-MIC₉₀-“reali” ma jistax jiġi ddeterminat b'ċertezza), li l-Istitut għall-Istandards Kliniċi u tal-Laboratorju (CLSI) ma approva l-ebda valur kritiku kliniku tal-MIC għal *Mycoplasma* spp. u li ma hemm l-ebda relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) stabbilita sew, ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja predikattiva ta' dan l-approċċ. Hemm wisq inċertezzi fl-analiżi PK/PD biex tiġi ġġustifikata d-doża. Għalhekk, il-ġustifikazzjoni tad-doża ta' kura rrakkomandata ta' injezzjoni unika ta' 40 mg ta' florfenicol u ta' 2.2 mg ta' flunixin għal kull kg tal-piż tal-ġisem għall-kura ta' BRD assoċjat ma' *M. bovis* hija bbażata fuq id-dejta klinika. Iż-żewġ studji sperimentali u l-analiżi retrospettivi dwar il-provi fuq il-post juru li d-doża u t-tul tal-kura ta' Resflor huma adegwati għall-kura ta' BRD assoċjat ma' *M. bovis*. L-istudji ppreżentati huma meqjusin li saru sew.

Abbażi tan-nuqqas ta' metodu standardizzat biex tiġi determinata l-MIC, huwa diffiċli li tiġi segwita l-evoluzzjoni tar-reżistenza fil-pubblikazzjonijiet differenti. Mid-dejta attwalment disponibbli, ma huwa mistenni l-ebda riskju partikolari ta' żieda fis-suxxettibbiltà ta' *M. bovis* għal florfenicol mill-użu ta' Resflor. Madankollu, kwalunkwe użu ta' antibijotiċi se jwassal għal żieda fir-reżistenza u għalhekk, għandu dejjem jiġi rrakkomandat l-użu prudenti.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċju-riskju

Valutazzjoni tal-benefiċċju

Iż-żewġ studji sperimentali u l-analiżi retrospettivi tal-provi fuq il-post juru li d-doża rrakkomandata u t-tul tal-kura ta' Resflor huma adegwati għall-kura ta' BRD assoċjat ma' *M. bovis*.

L-awtorizzazzjoni ta' florfenicol għall-kura ta' mard respiratorju kkawżat minn *M. bovis* għandha tevita l-użu ta' Antimikrobiċi Kritikament Importanti u konsegwentement tista' tnaqqas il-pressjoni tal-għażla

għall-feġġ ta' razez rezistenti mill-użu ta' klassijiet oħra ta' antibijotiċi bħal makrolidi u fluworokwinoloni.

Abbażi tal-għarfien attwali dwar infezzjonijiet b'*Mycoplasma* l-użu tal-kombinazzjoni ta' florfenicol ma' flunixin se jtejjeb ir-rata ta' suċċess kliniku fuq antibijotiku waħdu. Flunixin huwa wieħed mis-sustanzi anti-infjammatorji l-aktar qawwijin fuq is-suq u jeżerċita effetti importanti fuq il-patofizjoloġija ta' pnemonja b'*M. bovis*, kif ukoll il-parametri kliniċi (tnaqqis aktar mgħaġġel fit-temperatura tar-rektum u fil-punteġġ tal-imġiba matul l-ewwel 9 sigħat meta mqabbel ma' florfenicol waħdu).

Valutazzjoni tar-riskju

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimal fil-mira, is-sigurtà tal-utent, ir-riskju ambjentali u r-residwi ma ġewx ievalutati f'din il-proċedura ta' riferiment.

Reżistenza

Abbażi tan-nuqqas ta' metodu standardizzat biex tiġi ddeterminata l-MIC, huwa diffiċli li tiġi segwita l-evoluzzjoni tar-reżistenza ta' *M. bovis* għal florfenicol.

Mycoplasma bovis ilu jiġi espost għal florfenicol skont ir-rata ta' esponiment rakkomandata għal Resflor għal kważi għoxrin sena. Mid-dejta disponibbli ma jistax jiġi konkluż li matul dan il-perjodu s-suxxettibilità ta' *M. bovis* naqset.

Ma huwa mistenni l-ebda riskju partikolari ta' nuqqas fis-suxxettibilità ta' *M. bovis* għal florfenicol mill-użu ta' Resflor. Madankollu, kwalunkwe użu ta' antibijotiċi se jwassal għal żieda fir-reżistenza u għalhekk, għandu dejjem jiġi rrakkomandat l-użu prudenti.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

It-twissijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott għadhom xierqa. Bħala konsegwenza ta' din il-proċedura ta' riferiment ma hija meħtieġa l-ebda miżura ulterjuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji.

Valutazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Il-benefiċċju kliniku ta' Resflor fil-kura ta' BRD assoċjat ma' *M. bovis* intwera u ma ġie identifikat l-ebda riskju speċifiku ta' reżistenza antimikrobika jew ta' kwalunkwe tip ieħor bl-użu ta' dan il-prodott.

Konklużjoni dwar il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Il-proporzjon tal-benefiċċju-riskju għaž-żieda ta' *M. bovis* bħala r-raba' patoġenu ta' BRD mal-indikazzjoni ta' Resflor huwa meqjus favorevoli.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- is-CVMP qies li abbażi tar-riżultati kliniċi tal-pakkett tad-dejta (żewġ studji sperimentali u żewġ provi fuq il-post), id-doża u t-tul tal-kura ta' Resflor fil-kura ta' BRD assoċjat ma' *M. bovis* huma xierqa;
- is-CVMP qies li fid-doża rrakkomandata ma ġie identifikat l-ebda riskju speċifiku ta' reżistenza antimikrobika bl-użu ta' dan il-prodott;

is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ ġenerali tal-benefiċċju-riskju huwa wieħed pożittiv u rrakkomanda l-għoti tal-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Resflor soluzzjoni injettabbli (ara anness I) li għalih, is-sommarju validu tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta'

tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali li nkisbu waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Is-sommarju validu tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma l-verżjonijiet finali li nkisbu waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.