

Aneks I

**Lista nazw, postać farmaceutyczna, moc produktu
leczniczego weterynaryjnego, gatunki zwierząt, droga
podania, podmiot odpowiedzialny w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EWG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Bułgaria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Cypr	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grecja	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Republika Czeska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Dania	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice

Państwo członkowskie UE/EWG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Finlandia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Francja	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francja	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Niemcy	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Niemcy	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Grecja	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grecja	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Węgry	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice

Państwo członkowskie UE/EWG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irlandia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Włochy	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucozue Francja	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Łotwa	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Litwa	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Holandia	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice

Państwo członkowskie UE/EWG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Norwegia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Polska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Portugalia	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugalia	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Rumunia	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumunia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Słowacja	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Słowenia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandia	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice

Państwo członkowskie UE/EWG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Hiszpania	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice
Zjednoczone Królestwo	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Zjednoczone Królestwo	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bydło	Podskórnice

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej roztworu do wstrzykiwań Resflor i nazw produktów związanych (*patrz aneks I*)

1. Wstęp

Roztwór do wstrzykiwań Resflor (zwany dalej „Resflor”) to roztwór do stosowania u bydła, zawierający florfenikol i fluniksynę jako substancje czynne. Jest zalecany w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez bakterie *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*, powodujących gorączkę. Zaleca się jednorazowe wstrzyknięcie podskórne zawierające 40 mg florfenikolu i 2,2 mg fluniksyny na kg masy ciała (2 ml/15 kg masy ciała).

Podmiot odpowiedzialny, firma Intervet International BV, złożył wniosek o zmianę typu II w celu dodania bakterii *Mycoplasma bovis* jako patogenu docelowego. Wniosek przedłożono Francji jako referencyjnemu państwu członkowskiemu, a także Austrii, Belgii, Bułgarii, Cypru, Czechom, Danii, Estonii, Finlandii, Niemcom, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Litwie, Luksemburgowi, Łotwie, Norwegii, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Węgrom, Wielkiej Brytanii oraz Włochom jako zainteresowanym państwom członkowskim. Procedurę zmiany (FR/V/0167/01/II/017) rozpoczęto w dniu 28 stycznia 2013 r.

Podczas procedury zmiany przeprowadzanej przez grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty weterynaryjne (CMDv) Dania i Niemcy zidentyfikowały potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt, dotyczące wykazania skuteczności w badaniach klinicznych i uzasadnienia dla zalecanej dawki leczniczej produktu Resflor w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez bakterię *Mycoplasma bovis*, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Kwestia ta pozostawała nierozwiązana, w związku z czym — zgodnie z art. 13 ust. 1 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 — wszczęto procedurę grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty weterynaryjne (CMDv) z dniem 6 listopada 2013 r. Ponieważ referencyjne i zainteresowane państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w sprawie zmiany, w dniu 24 stycznia 2014 r. Francja przekazała sprawę do CVMP, zgodnie z art. 13 ust. 2 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008.

2. Ocena przedłożonych danych

W odpowiedzi na wątpliwości sformułowane przez Danię i Niemcy zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o dostarczenie wszystkich dostępnych danych dotyczących skuteczności produktu Resflor, wraz z uzasadnieniem dla zalecanej dawki leczniczej i prawidłowości projektu badań głównych z testem prowokacyjnym przeprowadzonych w 2012 r. Ponadto podmiot odpowiedzialny musiał odnieść się do możliwości, iż stosowanie produktu w leczeniu infekcji wywołanych przez bakterię *M. bovis* przyczyniłoby się do wystąpienia oporności na środki drobnoustrojowe lub zwiększyłoby ryzyko wystąpienia takiej oporności.

Dane dotyczące wartości MIC i ewolucji oporności bakterii *M. bovis* na florfenikol

Obecnie nie istnieje żadna wystandaryzowana metoda służąca do określenia minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) florfenikolu działającego na bakterię *M. bovis*. Jednak w oparciu o wyniki badań przedklinicznych dostarczone przez podmiot

odpowiedzialny, wartości MIC florfenikolu działające na szczepy bakterii *M. bovis* wyizolowane w kilku państwach członkowskich UE od 2007 r. do 2013 r. mieściły się w przedziale od 0,5 do >64 µg/ml. Wartość MIC₉₀ całej populacji bakterii *M. bovis* wynosiła 4 µg/ml.

Bakteria *M. bovis* była narażona na działanie florfenikolu ze stopniem narażenia zalecanym dla produktu Resflor przez niemal dwa dziesięciolecia. Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy wrażliwość bakterii *M. bovis* w tym okresie zmniejszyła się.

Nie oczekuje się szczególnego ryzyka zwiększenia wrażliwości bakterii *M. bovis* na florfenikol spowodowanego stosowaniem produktu Resflor w zalecanej dawce. Jednak jakiegokolwiek stosowanie antybiotyków prowadzi do zwiększenia oporności i w związku z tym zawsze powinno się zalecać rozsądne stosowanie.

Dane kliniczne

Skuteczność produktu Resflor w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez bakterie *M. bovis* została wykazana w dwóch modelach eksperymentalnych (przeprowadzonych w 2008 r. i 2012 r.) oraz dwóch populacyjnych badaniach klinicznych (przeprowadzonych w 2004 r. i 2005 r.).

Badanie eksperymentalne z 2008 r. było przeprowadzone metodą ślepej próby, randomizowane i zgodne z dobrą praktyką kliniczną (GCP). Działanie badanego produktu Resflor porównano z negatywną grupą kontrolną, której podano roztwór soli fizjologicznej, w celu zapewnienia wewnętrznej prawidłowości badania. Do badania włączono jeszcze inną pozytywną grupę kontrolną, leczoną za pomocą monoproduktu florfenikolu, należy jednak wspomnieć, że produkt ten nie jest zatwierdzony w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez bakterię *M. bovis*. W badaniu potwierdzono przewagę produktu Resflor nad placebo (roztworem soli fizjologicznej) w leczeniu chorób układu oddechowego u bydła (ang. bovine respiratory disease, BRD) wywołanych przez bakterię *M. bovis*. Dodatkowo u cieląt leczonych z użyciem produktu Resflor nastąpiło szybsze zmniejszenie gorączki i oceny zachowania w ciągu pierwszych 9 godzin w porównaniu do cieląt leczonych wyłącznie za pomocą florfenikolu. W związku z tym w badaniu wykazano także korzyści lecznicze wynikające ze stosowania produktu złożonego, zawierającego 40 mg florfenikolu i 2,2 mg fluniksyny na kg masy ciała (Resflor) w porównaniu z 40 mg/kg masy ciała samego florfenikolu.

Główny model testu prowokacyjnego przeprowadzonego w 2012 r. był badaniem randomizowanym, z zastosowaniem metody ślepej próby i zgodnym z zaleceniami GCP. Grupę badaną porównywano z dwiema grupami kontrolnymi, negatywną (której podano roztwór soli fizjologicznej) i pozytywną. Produkt referencyjny w pozytywnej grupie kontrolnej zawierał tulatromycynę i jest zatwierdzony w leczeniu chorób układu oddechowego u bydła wywołanych przez bakterię *M. bovis* oraz zapobieganiu im. Nie mógł być jednak w tym badaniu podawany samodzielnie, ponieważ dałoby to przewagę produktowi badanemu, który jest produktem złożonym, zawierającym florfenikol i fluniksynę. W związku z tym produkt zawierający fluniksynę podawano razem z produktem zawierającym tulatromycynę w celu zapewnienia porównywalności leczonych grup. Jest to zgodne z zaleceniami wytycznych CVMP dotyczących założeń statystycznych (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ w unikaniu obciążenia.

Zwierzęta były monitorowane wystarczająco długo, aby zaobserwować taki sam kliniczny postęp choroby u grupy kontrolnej jak w warunkach polowych. Wyniki końcowe i ryzyko nawrotu oceniono, gdy ustało działanie przeciwdrobnoustrojowe produktu Resflor. Współczynnik powodzenia w dniu 4. i 7. (pierwszorzędowe punkty końcowe) był istotnie wyższy w grupie, której podawano produkt Resflor, niż w grupie, której podawano roztwór soli fizjologicznej (dzień 4.: 96,9% w grupie, której podawano produkt Resflor, w porównaniu z 61,9% w grupie, której podawano roztwór soli fizjologicznej; dzień 7.:

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

92,2% w grupie, której podawano produkt Resflor, w porównaniu z 47,6% w grupie, której podawano roztwór soli fizjologicznej; $p < 0,0001$ — dokładny test Fischera). Nie mniejszy współczynnik powodzenia produktu Resflor w porównaniu z tulatromycyną wykazano w dniu 4. i 7., ponieważ dolna granica 97,5% przedziału ufności wynosiła mniej niż 15%. Produkt Resflor jest w związku z tym skuteczniejszy niż roztwór soli fizjologicznej i nie mniej skuteczny niż kombinacja tulatromycyny i fluniksyny.

Badanie populacyjne przeprowadzone w 2004 r. było badaniem zgodnym z GCP, w którym porównywano samodzielne stosowanie florfenikolu (40 mg/kg) i Resfloru, podawanych w leczeniu chorób układu oddechowego u bydła w postaci jednorazowej dawki podskórnej. W badaniu tym wykazano skuteczność produktu Resflor w leczeniu chorób BRD wywołanych przez ważniejsze patogeny. Bakteria *Mannheimia haemolytica* była najbardziej rozpowszechnionym patogenem przed leczeniem (obecna w 142 izolatach). Bakteria *Mycoplasma bovis*, obecna w 63 izolatach, była druga w kolejności, natomiast *Pasteurella multocida* — trzecia (obecna w 50 izolatach). Nawet jeśli monoprodukt florfenikolu, który stosowano jako produkt porównawczy, nie został zatwierdzony w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterię *M. bovis*, jego skuteczność wykazano w modelu eksperymentalnym z *M. Bovis* przeprowadzonym w 2008 r. Wykazano znacząco większą skuteczność produktu Resflor w porównaniu z samodzielnie stosowanym florfenikolem — bardziej zmniejszał gorączkę, częstość występowania depresji była mniejsza, a ocena czynności układu oddechowego 6 godzin po leczeniu była lepsza. Nie wykazano istotnej różnicy w skumulowanym współczynniku powodzenia 4–10 dni po leczeniu (79,4% po samodzielnym stosowaniu florfenikolu w porównaniu z 83,5% po stosowaniu produktu Resflor).

Podmiot odpowiedzialny retrospektywnie przeanalizował to badanie pod kątem tej części przypadków, w której przy przyjęciu do badania wykryto bakterię *M. Bovis*. W dniu 0 u cieląt biorących udział w badaniu przed leczeniem pobrano próbki w formie wymazu z głębokości gardła. Wyniki wykazały, że współczynnik powodzenia w obu leczonych grupach w tej części (84%) był zbliżony do współczynnika powodzenia w całej populacji (83,5% w grupie, której podawano produkt Resflor, i 79,4% w grupie, której podawano monoprodukt florfenikolu).

W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w 2005 r. porównano skuteczność monoproduktu florfenikolu z tulatromycyną w naturalnie występujących ogniskach chorób BRD. Ponieważ badano tylko monoprodukt florfenikolu, efekt przeciwdrobnoustrojowy florfenikolu mógł być porównany wyłącznie z efektem tulatromycyny. Odpowiedź przeciwgorączkowa na leczenie z użyciem tulatromycyny lub florfenikolu była klinicznie podobna, a statystycznie istotne różnice były korzystne dla florfenikolu w dniach 2. i 3. Do końca badania (do dnia 18.) 61 z 87 przypadków (70,1%) wyleczono z użyciem florfenikolu, w porównaniu z 68 spośród 89 przypadków (76,4%) wyleczonych z użyciem tulatromycyny. Różnice w dziennych wskaźnikach niepowodzenia terapii od dnia 5. do dnia 18. pomiędzy obydwiema leczonymi grupami nie były istotne statystycznie w żadnym z tych dni, podobnie jak w przypadku skumulowanych wskaźników niepowodzenia terapii od dnia 5. do dnia 18. (odpowiednio 29,9% i 23,6%; $p = 0,3682$).

Wykonano dodatkową analizę statystyczną w celu wykazania nie mniejszej skuteczności florfenikolu w porównaniu z pozytywną grupą kontrolną w odniesieniu do wskaźnika wyleczenia klinicznego w dniu 7. Niepowodzenie leczenia pomiędzy dniem 8. i 18. uznano za nawroty. Wskaźnik wyleczenia klinicznego w grupie, której podawano florfenikol (88,5%), porównano ze wskaźnikiem grupy, której podawano tulatromycynę (82%), i w dniu 7. potwierdzono znaczącą nie mniejszą skuteczność.

Dyskusja

Istnieje niewiele informacji dotyczących tego, w jaki sposób należy stosować dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterię *M. bovis*. Opierając się na fakcie, że badania wrażliwości na zakażenia bakterią *Mycoplasma* u zwierząt nie są obecnie wystandaryzowane (nie można określić „prawdziwej” wartości MIC₉₀ z pewnością), że Instytut Standardów Klinicznych i

Laboratoryjnych (ang. Clinical Laboratory and Standards Institute, CLSI) nie zatwierdził granicznych wartości MIC dla bakterii *Mycoplasma* spp. oraz że nie ma ugruntowanego związku między danymi farmakokinetycznymi/farmakodynamicznymi (PK/PD), nie można wyciągnąć wniosków na temat przewidywanej skuteczności tej metody. W analizie stosunku PK/PD jest zbyt wiele wątpliwości, aby uzasadnić dawkę. W związku z tym uzasadnienie zalecanej dawki w postaci jednorazowego wstrzyknięcia 40 mg florfenikolu i 2,2 mg/kg masy ciała fluniksyny w leczeniu chorób BRD wywołanych przez bakterię *M. bovis* oparto na danych klinicznych. Oba badania eksperymentalne i retrospektywne analizy badań populacyjnych wykazały, że dawka i czas trwania leczenia z użyciem produktu Resflor są odpowiednie w leczeniu chorób BRD wywołanych przez bakterię *M. bovis*. Przedłożone badania uznano za przeprowadzone prawidłowo.

Ze względu na brak wystandaryzowanej metody ustalania wartości MIC trudno jest prześledzić ewolucję oporności w różnych publikacjach. Na podstawie dostępnych obecnie danych nie oczekuje się szczególnego ryzyka wzrostu wrażliwości bakterii *M. bovis* na działanie florfenikolu po zastosowaniu produktu Resflor. Jednak jakiegokolwiek stosowanie antybiotyków prowadzi do zwiększenia oporności i w związku z tym zawsze powinno się zalecać rozsądne stosowanie.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Oba badania eksperymentalne i retrospektywne analizy badań populacyjnych wykazały, że zalecana dawka i czas trwania leczenia z użyciem produktu Resflor są odpowiednie w leczeniu chorób BRD wywołanych przez bakterię *M. bovis*.

Pozwolenie na używanie florfenikolu w leczeniu chorób układu oddechowego wywołanych przez bakterię *M. bovis* pozwoliłoby uniknąć stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych o krytycznym znaczeniu i w rezultacie mogłoby zmniejszyć presję selekcyjną, powodującą powstawanie opornych szczepów po korzystaniu z innych klas antybiotyków, takich jak makrolidy czy fluorochinolony.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy na temat zakażeń wywołanych bakterią *Mycoplasma* stosowanie kombinacji florfenikolu i fluniksyny poprawi współczynnik powodzenia klinicznego w porównaniu z antybiotykiem stosowanym samodzielnie. Fluniksyna jest jedną z najsilniejszych substancji przeciwzapalnych dostępnych w obrocie i wywiera znaczący wpływ na patofizjologię zapalenia płuc wywołanego przez bakterię *M. bovis*, a także na parametry kliniczne (szybsze zmniejszanie się temperatury mierzonej rektalnie i oceny zachowania przez pierwsze 9 godzin w porównaniu z florfenikolem stosowanym samodzielnie).

Ocena ryzyka

W niniejszej procedurze arbitrażowej nie oceniano jakości produktu, bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i użytkownika, zagrożenia dla środowiska ani pozostałości.

Oporność

Ze względu na brak wystandaryzowanej metody ustalania wartości MIC trudno jest określić ewolucję oporności bakterii *M. bovis* na florfenikol.

Bakteria *Mycoplasma bovis* była narażona na działanie florfenikolu ze stopniem narażenia zalecanym dla produktu Resflor przez niemal dwa dziesięciolecia. Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy wrażliwość bakterii *M. bovis* w tym okresie zmniejszyła się.

Nie oczekuje się szczególnego ryzyka obniżenia wrażliwości bakterii *M. bovis* na działanie florfenikolu po zastosowaniu produktu Resflor. Jednak jakiegokolwiek stosowanie antybiotyków prowadzi do zwiększenia oporności i w związku z tym zawsze powinno się zalecać rozsądne stosowanie.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Ostrzeżenia zawarte w informacji o produkcie pozostają aktualne. Nie ma dodatkowych wymagań dotyczących zarządzania ryzykiem ani działań służących zminimalizowaniu ryzyka po przeprowadzeniu niniejszej procedury arbitrażowej.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wykazano korzyść kliniczną ze stosowania produktu Resflor w leczeniu chorób BRD wywołanych przez bakterię *M. bovis* i nie zidentyfikowano szczególnego ryzyka oporności przeciwdrobnoustrojowej, ani żadnego innego, wynikającego ze stosowania tego produktu.

Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka wynikający z dodania bakterii *M. bovis* jako czwartego patogenu wywołującego choroby BRD we wskazaniu do stosowania produktu Resflor jest uważany za korzystny.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że na podstawie wyników klinicznych pakietu danych (dwóch badań eksperymentalnych i dwóch badań populacyjnych) dawka i czas trwania leczenia z zastosowaniem produktu Resflor w leczeniu chorób BRD wywołanych przez bakterię *M. bovis* są odpowiednie;
- CVMP uznał, że nie zidentyfikowano żadnego szczególnego ryzyka wystąpienia oporności przeciwdrobnoustrojowej po zastosowaniu tego produktu w zalecanej dawce,

CVMP stwierdził, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworu do wstrzykiwań Resflor (patrz aneks I), przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka informacyjna pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w aneksie III.

Aneks III

Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej.

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka informacyjna są ostatecznymi wersjami ustalonymi w przebiegu procedury grupy koordynacyjnej.