

## **Anexo I**

**Lista do nome, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies animais, via de administração, titular da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado Membro UE/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia do medicamento</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécie alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Áustria	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Bulgária	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Chipre	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grécia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
República Checa	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea

<b>Estado Membro UE/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia do medicamento</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécie alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Estónia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Finlândia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
França	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé França	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Alemanha	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Alemanha	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Grécia	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grécia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Hungria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea

<b>Estado Membro UE/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia do medicamento</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécie alvo</b>	<b>Via de administração</b>
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	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Itália	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé França	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Letónia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Lituânia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Luxemburgo	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Países Baixos	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea

<b>Estado Membro UE/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia do medicamento</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécie alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Noruega	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Polónia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
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 Injetável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Roménia	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Roménia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Eslováquia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Eslovénia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Países Baixos	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea

<b>Estado Membro UE/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia do medicamento</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécie alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Espanha	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Espanha	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea
Reino Unido	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Reino Unido	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solução injetável	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Bovinos	Subcutânea

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

# Resumo da avaliação científica do Resflor solução injetável e nomes associados (ver Anexo I)

## 1. Introdução

Resflor solução injetável (a seguir designado «Resflor») é uma solução injetável para uso em bovinos que contém as substâncias ativas florfenicol e flunixinina. É indicado no tratamento de infeções respiratórias com pirexia causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Recomenda-se uma única injeção subcutânea de 40 mg de florfenicol e 2,2 mg de flunixinina por kg de peso corporal (pc) (2 ml/15 kg pc).

O titular da Autorização de Introdução no Mercado, a Intervet International BV, apresentou um pedido para uma alteração de tipo II para adicionar o *Mycoplasma bovis* como agente patogénico-alvo. O pedido foi apresentado à França como Estado-Membro de Referência e à Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa e Roménia como Estados-Membros Envolvidos. O procedimento de alteração (FR/V/0167/01/II/017) teve início em 28 de janeiro de 2013.

No decorrer do procedimento de alteração realizado no Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso veterinário (CMDv), a Alemanha e a Dinamarca identificaram um potencial risco grave para a saúde animal em termos de demonstração da eficácia nos ensaios clínicos e de justificação da dose de tratamento recomendada do Resflor no tratamento das infeções respiratórias causadas por *Mycoplasma bovis*, que pode estar associada a um risco aumentado de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

Esta questão permaneceu por resolver e, por conseguinte, em 6 de novembro de 2013, foi iniciado um procedimento do CMDv nos termos do n.º 1 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão. Na medida em que os Estados-Membros de Referência e Envolvidos não chegaram a acordo quanto à alteração, em 24 de janeiro de 2014, a França remeteu a questão para o CVMP, nos termos do n.º 2 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão.

## 2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações levantadas pela Alemanha e pela Dinamarca, solicitou-se ao titular da Autorização de Introdução no Mercado que fornecesse todos os dados de eficácia disponíveis relativamente ao Resflor, juntamente com uma justificação para a dose de tratamento recomendada e a adequação do desenho do estudo principal de provocação realizado em 2012. Além disso, foi pedido ao titular da Autorização de Introdução no Mercado que abordasse a possibilidade de a utilização do medicamento contra *M. bovis* poder contribuir ou aumentar o risco de emergência de resistência antimicrobiana.

### Dados da CIM e evolução da resistência do *M. bovis* ao florfenicol

Atualmente, não existe um método padrão de determinação da concentração inibitória mínima (CIM) do florfenicol contra o *M. bovis*. Não obstante, com base nos dados pré-clínicos fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, as CIM do florfenicol contra estirpes de *M. bovis* isoladas em vários Estados-Membros da UE entre 2007 e 2013 variaram entre 0,5 e > 64 µg/ml. A CIM<sub>90</sub> da população total de *M. bovis* correspondeu a 4 µg/ml.

Praticamente durante duas décadas, o *M. bovis* foi exposto ao florfenicol na taxa de exposição recomendada para o Resflor. Com base nos dados disponíveis, não é possível concluir que a suscetibilidade do *M. bovis* tenha diminuído durante esse período.

Considerando o uso do Resflor na dose recomendada, não se prevê qualquer risco específico de aumento da suscetibilidade do *M. bovis* ao florfenicol. Contudo, qualquer uso de antibióticos levará a um aumento da resistência e, por conseguinte, deve ser sempre recomendado um uso prudente.

### Dados clínicos

A eficácia do Resflor contra a infeção respiratória causada por *M. bovis* foi demonstrada em dois modelos experimentais (realizados em 2008 e 2012) e em dois ensaios clínicos no terreno (realizados em 2004 e 2005).

O estudo experimental realizado em 2008 consistiu num estudo com ocultação, aleatorizado e em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC). O medicamento testado, o Resflor, foi comparado com um grupo de controlo negativo (soro fisiológico) com a finalidade de garantir a validade interna do ensaio. Utilizou-se um outro grupo de controlo positivo tratado com um medicamento contendo apenas florfenicol. Contudo, é necessário ter em conta que este medicamento não está aprovado para o tratamento de infeções respiratórias causadas por *M. bovis*. O estudo veio confirmar a superioridade do Resflor relativamente ao placebo (soro fisiológico) no tratamento da doença respiratória bovina (DRB) induzida por *M. bovis*. Além disso, os vitelos tratados com o Resflor apresentaram uma *diminuição* mais rápida da febre e da escala de comportamento ao longo das 9 primeiras horas, em comparação com os vitelos tratados com o florfenicol isoladamente. Por conseguinte, o ensaio demonstrou igualmente o benefício terapêutico do uso de uma associação fixa de 40 mg de florfenicol e de 2,2 mg de flunixinina por kg pc (Resflor), em comparação com 40 mg de florfenicol por kg pc isoladamente.

O modelo principal de provocação realizado em 2012 consistiu num estudo aleatorizado, com ocultação e em conformidade com as BPC. O grupo testado foi comparado com dois grupos de controlo: um controlo negativo (soro fisiológico) e um controlo positivo. O medicamento de referência no grupo de controlo positivo contém tulatromicina, e está aprovado para o tratamento e a prevenção da DRB associada ao *M. bovis*. Contudo, não foi possível utilizá-lo isoladamente neste estudo, pois tal daria uma vantagem ao medicamento testado, o qual é uma associação de florfenicol e flunixinina. Por conseguinte, para assegurar a comparabilidade dos grupos de tratamento, procedeu-se à administração concomitante da flunixinina com a tulatromicina. Tal está em consonância com as recomendações incluídas na norma orientadora do CVMP relativa a princípios estatísticos (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)<sup>1</sup> para evitar enviesamentos.

O acompanhamento dos animais foi suficientemente longo para que fosse possível observar a mesma progressão clínica da doença tanto no grupo de controlo como no terreno. O resultado final e o risco de recidiva foram avaliados quando cessou o efeito antimicrobiano do Resflor. A taxa de êxito no Dia 4 e no Dia 7 (parâmetros de avaliação final principais) foi significativamente mais elevada no grupo do Resflor do que no grupo do soro fisiológico (Dia 4: Resflor 96,9% *versus* soro fisiológico 61,9%; Dia 7: Resflor 92,2% *versus* soro fisiológico 47,6%;  $p < 0,0001$  - teste exato de Fisher). A não inferioridade da taxa de êxito do Resflor relativamente à tulatromicina foi demonstrada no Dia 4 e no Dia 7, pois o limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% foi inferior a 15%. Por conseguinte, o Resflor é considerado superior ao tratamento com soro fisiológico e não inferior à associação tulatromicina-flunixinina.

---

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120834.pdf)

O estudo do ensaio no terreno realizado em 2004 consistiu num estudo de BPC que comparou o florfenicol em monoterapia (40 mg/kg) e o Resflor administrado como uma dose subcutânea única no tratamento da doença respiratória bovina. Este estudo demonstrou a eficácia do Resflor no tratamento da DRB associada aos principais agentes patogénicos. O *Mannheimia haemolytica* era o agente patogénico com maior prevalência no período pré-tratamento (142 isolados). Seguiu-se o *Mycoplasma bovis*, com 63 isolados, e depois, o *Pasteurella multocida* (50 isolados). Embora o medicamento contendo apenas florfenicol, que foi utilizado como comparador, não esteja aprovado para as infeções por *M. bovis*, a sua eficácia foi demonstrada no modelo experimental do *M. bovis* realizado em 2008. Demonstrou-se que o Resflor é significativamente superior ao florfenicol isoladamente, com uma redução superior da pirexia, menor incidência de depressão e melhor pontuação na escala respiratória 6 horas após o tratamento. Não foi possível demonstrar qualquer diferença significativa na taxa de êxito cumulativa, 4 a 10 dias após o tratamento (79,4% com o florfenicol isoladamente *versus* 83,5% com o Resflor).

O titular da Autorização de Introdução no Mercado reanalisou este estudo de forma retrospectiva com o subconjunto de casos com resultados positivos para o *M. bovis* aquando da integração no estudo. No Dia 0 antes do tratamento, foram colhidas amostras nos vitelos integrados por meio de zaragatoas faríngeas profundas e protegidas. Os resultados demonstram que a taxa de êxito em ambos os grupos tratados deste subconjunto (84%) esteve próxima da taxa de êxito da população em geral (83,5% no grupo do Resflor e 79,4% no grupo do medicamento apenas com florfenicol).

O ensaio multicêntrico realizado em 2005 comparou a eficácia do medicamento apenas com florfenicol com a tulatromicina em surtos naturais de DRB. Considerando que apenas foi testado o medicamento apenas com florfenicol, só foi possível comparar o efeito antimicrobiano do florfenicol com o efeito antimicrobiano da tulatromicina. A resposta antipirética ao tratamento com tulatromicina ou florfenicol foi clinicamente semelhante, com diferenças estatisticamente significativas a favor do florfenicol nos Dias 2 e 3. No final do estudo (Dia 18), 61 dos 87 casos (70,1%) foram tratados com êxito com o florfenicol, em comparação com 68 dos 89 casos (76,4%) tratados com a tulatromicina. As diferenças a nível das taxas de falha diárias do Dia 5 ao Dia 18 entre os dois grupos de tratamento não foram estatisticamente significativas em qualquer um destes dias, tal como não foi a diferença global nas taxas de êxito cumulativas do Dia 5 ao Dia 18 (29,9% vs. 23,6%;  $p = 0,3682$ ).

Foi realizada uma análise estatística adicional para demonstrar a não inferioridade do florfenicol em comparação com o controlo positivo no que se refere à taxa de cura clínica no Dia 7. As falhas do tratamento entre o Dia 8 e o Dia 18 foram consideradas recidivas. A taxa de cura clínica no grupo do florfenicol (88,5%) foi comparada com a do grupo da tulatromicina (82%), tendo sido confirmada uma não inferioridade significativa no Dia 7.

## **Discussão**

Existem poucas informações quanto ao modo de aplicação dos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos no tratamento das infeções por *M. bovis*. Com base no facto de que o teste de suscetibilidade para o *Mycoplasma* em animais não se encontra atualmente padronizado (a «verdadeira» CIM<sub>90</sub> não pode ser determinada com certeza), de que o CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) não aprovou quaisquer valores-limite da CIM para *Mycoplasma* spp. e de que, por último, não existe uma relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) devidamente estabelecida, não é possível chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia preditiva desta abordagem. Existem demasiadas incertezas na análise FC/FD para justificar a dose. Por conseguinte, a justificação da dose de tratamento recomendada de uma única injeção de 40 mg de florfenicol e 2,2 mg de flunixinina por kg pc no tratamento da DRB associada ao *M. bovis* baseia-se nos dados clínicos. Os dois estudos experimentais e as análises retrospectivas em ensaios no terreno demonstram que a dose e a duração

do tratamento do Resflor são adequadas para o tratamento da DRB associada ao *M. bovis*. Considera-se que os estudos apresentados foram bem realizados.

Devido à ausência de um método padronizado para determinar a CIM, é difícil seguir a evolução da resistência nas diferentes publicações. A partir dos dados atualmente disponíveis, considerando o uso do Resflor, não se prevê qualquer risco específico de aumento da suscetibilidade do *M. bovis* ao florfenicol. Contudo, qualquer uso de antibióticos levará a um aumento da resistência e, por conseguinte, deve ser sempre recomendado um uso prudente.

### **3. Avaliação benefício-risco**

#### **Avaliação dos benefícios**

Os dois estudos experimentais e as análises retrospectivas dos ensaios no terreno demonstram que a dose recomendada e a duração do tratamento do Resflor são adequadas para o tratamento da DRB associada ao *M. bovis*.

A autorização do florfenicol para o tratamento da doença respiratória causada por *M. bovis* evitará o uso de Antimicrobianos Criticamente Importantes e, conseqüentemente, poderá diminuir a pressão de seleção para a emergência de estirpes resistentes derivadas da utilização de outras classes de antibióticos, como os macrólidos e as fluoroquinolonas.

Com base nos conhecimentos atuais relativos às infecções por *Mycoplasma*, o uso da associação do florfenicol com a flunixinina melhorará a taxa de êxito clínico, em comparação com um antibiótico isoladamente. A flunixinina é uma das substâncias anti-inflamatórias mais potentes à venda no mercado, e exerce efeitos importantes na patofisiologia da pneumonia por *M. bovis*, bem como nos parâmetros clínicos (diminuição mais rápida da temperatura retal e da escala de comportamento ao longo das 9 primeiras horas, em comparação com o florfenicol isoladamente).

#### **Avaliação dos riscos**

A qualidade, a segurança do animal-alvo, a segurança do utilizador, o risco ambiental e os resíduos não foram avaliados neste procedimento de consulta.

##### *Resistência*

Devido à ausência de um método padronizado para determinar a CIM, é difícil seguir a evolução da resistência de *M. bovis* ao florfenicol.

Praticamente durante duas décadas, o *Mycoplasma bovis* foi exposto ao florfenicol na taxa de exposição recomendada para o Resflor. Com base nos dados disponíveis, não é possível concluir que a suscetibilidade do *M. bovis* tenha diminuído durante esse período.

Considerando o uso do Resflor, não se prevê qualquer risco específico de diminuição da suscetibilidade do *M. bovis* ao florfenicol. Contudo, qualquer uso de antibióticos levará a um aumento da resistência e, por conseguinte, deve ser sempre recomendado um uso prudente.

#### **Medidas de mitigação ou gestão dos riscos**

As advertências incluídas na informação do medicamento permanecem adequadas. Não são necessárias medidas adicionais de mitigação ou gestão dos riscos em consequência deste procedimento de consulta.

### **Avaliação do perfil benefício-risco**

Foi demonstrado o benefício clínico do Resflor no tratamento da DRB associada ao *M. bovis*, e não foi identificado qualquer risco específico de resistência antimicrobiana ou de outro tipo com o uso deste medicamento.

### **Conclusão sobre o perfil benefício-risco**

A relação benefício-risco para a adição de *M. bovis* à indicação do Resflor como um quarto agente patogénico na DRB é considerada favorável.

## **Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que:

- o CVMP constatou que, com base nos resultados clínicos do conjunto de dados (dois estudos experimentais e dois ensaios no terreno), a dose e a duração do tratamento do Resflor no tratamento da DRB associada a *M. bovis* são adequadas;
- o CVMP constatou que não foram identificados riscos específicos de resistência antimicrobiana com o uso deste medicamento na dose recomendada,

o CHMP concluiu que o perfil benefício-risco geral é positivo e recomendou a concessão da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para Resflor solução injetável (ver Anexo I), para o qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos se mantêm de acordo com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no anexo III.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos são as versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.