

Príloha I

**Zoznam názvu, liekovej formy, sily veterinárneho lieku,
cieľových druhov, spôsobu podania, držiteľa rozhodnutia o
registrácii v členských štátoch**

Členský štát/EHP	Držiteľ registračného rozhodnutia	Názov lieku	Účinné látky	Lieková forma	Sila	Cieľové druhy	Spôsob podania
Rakúsko	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Rakúsko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Belgicko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Bulharsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжеktivno приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Cyprus	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grécko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Česká republika	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Estónsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne

Členský štát/EHP	Držiteľ registračného rozhodnutia	Názov lieku	Účinné látky	Lieková forma	Sila	Cieľové druhy	Spôsob podania
Fínsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Francúzsko	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francúzsko	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Nemecko	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Nemecko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Grécko	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grécko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Maďarsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Írsko	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Írsko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne

Členský štát/EHP	Držiteľ registračného rozhodnutia	Názov lieku	Účinné látky	Lieková forma	Sila	Cieľové druhy	Spôsob podania
Taliansko	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francúzsko	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Lotyšsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Litva	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Luxembursko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Holandsko	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Nórsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne

Členský štát/EHP	Držiteľ registračného rozhodnutia	Názov lieku	Účinné látky	Lieková forma	Sila	Cieľové druhy	Spôsob podania
Poľsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Portugalsko	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugalsko	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Rumunsko	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumunsko	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Slovensko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Slovinsko	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holandsko	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne

Členský štát/EHP	Držiteľ registračného rozhodnutia	Názov lieku	Účinné látky	Lieková forma	Sila	Cieľové druhy	Spôsob podania
Španielsko	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Španielsko	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne
Veľká Británia	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Veľká Británia	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekčný roztok	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Hovädzí dobytok	Subkutánne

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Resflor injekčný roztok a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

1. Úvod

Resflor injekčný roztok (ďalej sa uvádza ako liek Resflor) je injekčný roztok na použitie v prípade hovädzieho dobytku, ktorý obsahuje účinné látky florfenikol a flunixin. Liek je indikovaný na liečbu respiračných infekcií zapríčinených mikroorganizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni* spojených s horúčkou. Odporúča sa jedna podkožná injekcia 40 mg florfenikolu a 2,2 mg flunixínu na kg telesnej hmotnosti (2 ml/15 kg telesnej hmotnosti).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Intervet International BV, predložila žiadosť o zmenu typu II, aby bol mikroorganizmus *Mycoplasma bovis* pridaný ako cieľový patogén. Žiadosť bola predložená Francúzsku ako referenčnému členskému štátu a Belgicku, Bulharsku, Cypru, Českej republike, Dánsku, Estónsku, Fínsku, Grécku, Holandsku, Írsku, Litve, Lotyšsku, Luxembursku, Maďarsku, Nemecku, Nórsku, Poľsku, Portugalsku, Rakúsku, Rumunsku, Slovensku, Slovinsku, Spojenému kráľovstvu, Španielsku a Taliansku ako zúčastneným členským štátom. Postup týkajúci sa zmeny (FR/V/0167/01/II/017) sa začal 28. januára 2013.

Počas tohto postupu koordinačnej skupiny pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - veterinárne lieky (CMDv) týkajúceho sa zmeny Dánsko a Nemecko identifikovali potenciálne závažné riziko pre zdravie zvierat v súvislosti s preukázaním účinnosti v klinických skúškach a odôvodnením odporúčanej liečebnej dávky lieku Resflor pri liečbe respiračných infekcií zapríčinených mikroorganizmom *Mycoplasma bovis*, čo môže byť spojené so zvýšeným rizikom rozvoja antimikrobiálnej rezistencie.

Táto otázka ostala nevyriešená a 6. novembra 2013 sa preto začal postup koordinačnej skupiny CMDv podľa článku 13 ods. 1 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008. Keďže referenčný štát a zúčastnené členské štáty nemohli dosiahnuť zhodu v súvislosti so zmenou, Francúzsko 24. januára 2014 predložilo túto záležitosť výboru CVMP podľa článku 13 ods. 2 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008.

2. Posúdenie predložených údajov

Na vyriešenie výhrad, ktoré vznieslo Dánsko a Nemecko, držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby predložil všetky dostupné údaje o účinnosti pre liek Resflor spolu s odôvodnením odporúčanej liečebnej dávky a vhodnosti rozvrhu štúdie pre hlavnú záťažovú štúdiu uskutočnenú v roku 2012. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh mal tiež vyriešiť možné používanie lieku proti mikroorganizmu *M. bovis*, čo môže prispieť k vzniku alebo zvýšiť riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie.

Údaje MIC a vývoj rezistencie mikroorganizmu *M. bovis* voči florfenikolu

V súčasnosti nie je k dispozícii žiadna štandardizovaná metóda na stanovenie minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) florfenikolu proti mikroorganizmu *M. bovis*. Avšak na základe predklinických údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, hodnoty MIC florfenikolu proti kmeňom mikroorganizmu *M. bovis* izolovaným v niekoľkých členských štátoch EÚ od roku 2007 do roku 2013 boli v rozsahu 0,5 až > 64 µg/ml. Hodnota MIC₉₀ celkovej populácie mikroorganizmu *M. bovis* bola 4 µg/ml.

Mikroorganizmus *M. bovis* bol vystavený florfenikolu v miere expozície odporúčanej pre liek Resflor takmer dvadsať rokov. Podľa dostupných údajov sa nemôže vyvodiť záver, že sa citlivosť mikroorganizmu *M. bovis* počas tohto obdobia znížila.

Pri použití lieku Resflor v odporúčanej dávke sa neočakáva osobitné riziko zvýšenia citlivosti mikroorganizmu *M. bovis* na florfenikol. Akékoľvek použitie antibiotika však povedie k zvýšeniu rezistencie, a preto sa má vždy odporúčať obozretné používanie.

Klinické údaje

Účinnosť lieku Resflor proti respiračnej infekcii zapríčinennej mikroorganizmom *M. bovis* bola preukázaná v dvoch experimentálnych modeloch (vytvorených v roku 2008 a 2012) a v dvoch klinických terénnych skúšaní (uskutočnených v roku 2004 a 2005).

Experimentálna štúdia uskutočnená v roku 2008 bola zaslepená, randomizovaná a zodpovedala požiadavkám správnej klinickej praxe (GCP). Testovaný liek Resflor sa porovnával s negatívnou kontrolnou skupinou (v ktorej bol použitý fyziologický roztok), aby sa zabezpečila vnútorná platnosť skúšania. Použila sa ďalšia pozitívna kontrolná skupina liečená monovýrobkom florfenikolu, je však potrebné poznamenať, že tento výrobok nie je povolený na liečbu respiračných infekcií zapríčinených mikroorganizmom *M. bovis*. V štúdii sa potvrdila lepšia účinnosť lieku Resflor v porovnaní s placebom (fyziologickým roztokom) pri liečbe respiračného ochorenia hovädzieho dobytku (BRD) indukovaného mikroorganizmom *M. bovis*. Okrem toho, u teliat liečených liekom Resflor sa rýchlejšie znížila horúčka a skóre správania počas prvých 9 hodín v porovnaní s teliatami liečenými florfenikolom v monoterapii. Skúšaním sa preto preukázal tiež terapeutický prínos použitia fixnej kombinácie 40 mg florfenikolu a 2,2 mg flunixínu na kg telesnej hmotnosti (Resflor) v porovnaní so 40 mg florfenikolu na kg telesnej hmotnosti v monoterapii.

Hlavný záťažový model vytvorený v roku 2012 bol randomizovaný, zaslepený a zodpovedal požiadavkám GCP. Testovaná skupina sa porovnávala s dvomi kontrolnými skupinami, jednou negatívnou kontrolou (fyziologickým roztokom) a jednou pozitívnou kontrolou. Referenčný liek v pozitívnej kontrolnej skupine obsahuje tulatromycín a je povolený na liečbu a prevenciu ochorenia BRD súvisiaceho s mikroorganizmom *M. bovis*. Liek sa však v tejto štúdii nemohol použiť v monoterapii, keďže by to mohlo zvýhodniť testovaný výrobok, ktorý je kombináciou florfenikolu a flunixínu. Výrobok obsahujúci flunixín sa preto súbežne podával s výrobkom obsahujúcim tulatromycín, aby sa zabezpečila porovnateľnosť liečebných skupín. To je v súlade s odporúčaniami usmernenia výboru CVMP k štatistickým princípom (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ na zabránenie chyby.

Sledovanie zvierat bolo dostatočne dlhé, aby sa v kontrolnej skupine pozorovala rovnaká klinická progresia ochorenia ako v teréne. Konečný výsledok a riziko relapsu sa vyhodnotili, keď sa skončil antimikrobiálny účinok lieku Resflor. Miera úspešnosti na 4. a 7. deň (primárne koncové body) bola významne vyššia v skupine užívajúcej liek Resflor ako v skupine užívajúcej fyziologický roztok (4. deň: Resflor 96,9 % v porovnaní s fyziologickým roztokom 61,9 %; 7. deň: Resflor 92,2 % v porovnaní s fyziologickým roztokom 47,6 %; $p < 0,0001$ - Fischerov presný test). Na 4. a 7. Deň sa preukázalo, že liek Resflor nie je menej účinný než tulatromycín, keďže dolná hranica 97,5 % intervalu spoľahlivosti bola nižšia ako 15 %. Liek Resflor sa preto považuje za účinnejší ako liečba fyziologickým roztokom a nie menej účinný ako kombinácia tulatromycínu a flunixínu.

Terénna štúdia uskutočnená v roku 2004 bola štúdia, ktorá zodpovedala požiadavkám GCP a porovnávala jednozložkový výrobok florfenikol (40 mg/kg) a liek Resflor podávané vo forme jednej podkožnej dávky na liečbu respiračného ochorenia hovädzieho dobytku. V tejto štúdii sa preukázala

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

účinnosť lieku Resflor pri liečbe ochorenia BRD spojeného s hlavnými patogénmi. Najrozšírenejší patogén pred začatím štúdie bol mikroorganizmus *Mannheimia haemolytica* (142 izolátov). Ďalší bol mikroorganizmus *Mycoplasma bovis* so 63 izolátmi a potom nasledoval mikroorganizmus *Pasteurella multocida* (50 izolátov). Aj keď jednozložkový výrobok florfenikol, ktorý sa použil ako porovnávací liek, nie je povolený na liečbu infekcií zapríčinených mikroorganizmom *M. bovis*, v experimentálnom modeli *M. bovis* v roku 2008 sa preukázal ako účinný. Preukázalo sa, že liek Resflor je významne účinnejší ako florfenikol v monoterapii, viac znižuje horúčku, výskyt útlmu je nižší a respiračné skóre 6 hodín po liečbe je lepšie. Pokiaľ ide o kumulatívnu mieru úspešnosti 4 až 10 dní po liečbe, nepreukázal sa významný rozdiel (79,4 % pri použití florfenikolu v monoterapii v porovnaní s 83,5 % pri použití lieku Resflor).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh retrospektívne opätovne analyzoval túto štúdiu s podskupinou prípadov, ktoré mali pri zaradení do štúdie pozitívny test na mikroorganizmus *M. bovis*. Teľatám zaradeným do štúdie boli na 0. deň pred liečbou odobraté vzorky formou hlbokého chráneného výteru z hltana. Výsledky dokazujú, že miera úspešnosti v obidvoch liečených skupinách tejto podskupiny (84 %) sa blíži k miere úspešnosti celkovej populácie (83,5 % v skupine užívajúcej liek Resflor a 79,4 % v skupine užívajúcej jednozložkový výrobok florfenikol).

V multicentrickom skúšaní, ktoré sa uskutočnilo v roku 2005, sa porovnávala účinnosť jednozložkového výrobku florfenikolu s tulatromycínom pri prirodzene sa vyskytujúcich atakoch ochorenia BRD. Keďže sa testoval len jednozložkový výrobok florfenikol, antimikrobiálny účinok florfenikolu sa mohol porovnať len s účinkom tulatromycínu. Antipyretická reakcia na liečbu tulatromycínom alebo florfenikolom bola na 2. a 3. deň klinicky podobná so štatisticky významnými rozdielmi v prospech florfenikolu. Do konca štúdie (18. deň) bolo florfenikolom úspešne liečených 61 prípadov z 87 (70,1 %) v porovnaní so 68 prípadmi z 89 (76,4 %) liečenými tulatromycínom. Rozdiely v dennej miere neúspešnosti od 5. do 18. dňa medzi dvomi liečebnými skupinami neboli štatisticky významné v žiadnom z týchto dní a takisto ani celkový rozdiel v kumulatívnej miere neúspešnosti od 5. do 18. dňa (29,9 % v porovnaní s 23,6 %; $p = 0,3682$).

Uskutočnila sa ďalšia štatistická analýza na preukázanie, že florfenikol nie je menej účinný než pozitívna kontrola, pokiaľ ide o mieru klinického uzdravenia na 7. deň. Neúspešnosť liečby na 8. až 18. deň sa považovala za relaps. Miera klinického uzdravenia v skupine užívajúcej florfenikol (88,5 %) sa porovnávala so skupinou užívajúcou tulatromycín (82 %) a na 7. deň sa potvrdilo, že liek nebol výrazne menej účinný.

Diskusia

K dispozícii je málo informácií o tom, ako sa majú farmakokinetické a farmakodynamické údaje použiť pri liečbe infekcií zapríčinených mikroorganizmom *M. bovis*. Keďže testovanie citlivosti mikroorganizmu *Mykoplasma* u zvierat v súčasnosti nie je štandardizované („skutočná“ hodnota MIC₉₀ sa nemôže stanoviť s istotou), Inštitút pre klinické a laboratórne normy (CLSI) neschválil žiadne hraničné hodnoty MIC pre druh *Mykoplasma* a neexistuje dobre zavedený vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (PK/PD), nemôže sa vyvodiť žiadny záver o prediktívnej účinnosti tohto prístupu. PK/PD analýza na odôvodnenie dávky je spojená s príliš mnohými nejasnosťami. Odôvodnenie odporúčanej liečebnej dávky podanej v jednej injekcii 40 mg florfenikolu a 2,2 mg flunixinu na kg telesnej hmotnosti na liečbu ochorenia BRD spojeného s mikroorganizmom *M. bovis* je preto založené na klinických údajoch. Dve experimentálne štúdie a retrospektívne analýzy terénnych skúšaní dokazujú, že dávka a trvanie liečby liekom Resflor sú primerané na liečbu ochorenia BRD spojeného s mikroorganizmom *M. bovis*. Predložené štúdie sa považujú za dobre vykonané.

Keďže nie je k dispozícii štandardizovaná metóda na stanovenie MIC, je ťažké sledovať vývoj rezistencie v rôznych publikáciách. Podľa údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, pri použití lieku Resflor sa neočakáva osobitné riziko zvýšenia citlivosti mikroorganizmu *M. bovis* voči florfenikolu. Akékoľvek

použitie antibiotika však povedie k zvýšeniu rezistencie, a preto sa má vždy odporúčať obozretné používanie.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Posúdenie prínosu

V dvoch experimentálnych štúdiách a retrospektívnych analýzach terénnych skúšaní sa preukázalo, že odporúčaná dávka a trvanie liečby liekom Resflor sú primerané na liečbu ochorenia BRD spojeného s mikroorganizmom *M. bovis*.

Povolenie florfenikolu na liečbu respiračného ochorenia zapríčineného mikroorganizmom *M. bovis* by zabránilo používaniu veľmi dôležitých antimikrobiálnych liekov, čo by následne mohlo znížiť selekčný tlak na vznik rezistentných kmeňov vyplývajúci z používania iných tried antibiotík, ako sú makrolidy a fluórchinolóny.

Na základe aktuálnych poznatkov o infekciách zapríčinených mikroorganizmom *Mykoplasma* používanie kombinácie florfenikolu s flunixínom zlepší mieru klinickej úspešnosti v porovnaní s používaním antibiotika v monoterapii. Flunixin je jednou z najsilnejších protizápalových látok na trhu, ktorá má významný vplyv na patofyziológiu pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. bovis*, ako aj na klinické koncové body (rýchlejšie zníženie rektálnej teploty a skóre správania počas prvých 9 hodín v porovnaní s florfenikolom v monoterapii).

Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpení veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť pre cieľové zvieratá, bezpečnosť pre používateľov ani riziko pre životné prostredie.

Rezistencia

Keďže nie je k dispozícii štandardizovaná metóda na stanovenie MIC, je ťažké sledovať vývoj rezistencie mikroorganizmu *M. bovis* voči florfenikolu.

Mikroorganizmus *Mycoplasma bovis* bol vystavený florfenikolu v miere expozície odporúčanej pre liek Resflor takmer dvadsať rokov. Podľa dostupných údajov sa nemôže vyvodiť záver, že sa citlivosť mikroorganizmu *M. bovis* počas tohto obdobia znížila.

Pri použití lieku Resflor sa neočakáva osobitné riziko zníženia citlivosti mikroorganizmu *M. bovis* na florfenikol. Akékoľvek použitie antibiotika však povedie k zvýšeniu rezistencie, a preto sa má vždy odporúčať obozretné používanie.

Riadenie rizík alebo opatrenia na zmiernenie rizík

Upozornenia v informáciách o výrobku sú primerané. Vzhľadom na toto konanie o postúpení veci nie je potrebné žiadne ďalšie riadenie rizík ani opatrenia na zmiernenie rizika.

Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Klinický prínos lieku Resflor pri liečbe ochorenia BRD spojeného s mikroorganizmom *M. bovis* bol preukázaný a pri použití tohto lieku sa nezistilo žiadne konkrétne riziko antimikrobiálnej rezistencie alebo akéhokoľvek iného druhu.

Záver o pomere prínosu a rizika

Pomer prínosu a rizika pre pridanie mikroorganizmu *M. bovis* ako štvrtého patogénu spôsobujúceho ochorenie BRD k indikácii lieku Resflor sa považuje za priaznivý.

Odôvodnenie zmeny v podmienkach povolení na uvedenie na trh

Keďže

- Výbor CVMP usúdil, že na základe klinických výsledkov balíka údajov (dve experimentálne štúdie a dve terénne skúšania) sú dávka a trvanie liečby liekom Resflor pri liečbe ochorenia BRD spojeného s mikroorganizmom *M. bovis* primerané,
- výbor CVMP usúdil, pri použití tohto lieku v odporúčanej dávke sa nezistilo žiadne konkrétne riziko antimikrobiálnej rezistencie,

výbor CVMP dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika je pozitívny a odporučil udelenie zmeny v podmienkach povolení na uvedenie na trh pre liek Resflor injekčný roztok (pozri prílohu I) a platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa ostávajú konečnými verziami dosiahnutými počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny.