

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti, ciljnih živalskih vrst, način uporabe zdravila, imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Austrija	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austrija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Bolgarija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Ciper	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grčija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Češka	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Danska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Estonija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Finska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Francija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francija	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Nemčija	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Nemčija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Grčija	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grčija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Madžarska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Irska	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irska	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Italija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francija	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Litva	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Nizozemska	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Norveška	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Poljska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Portugalska	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugalska	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Romunija	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Romunija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Slovaška	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Slovenija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Španija	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Španija	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba
Združeno kraljestvo	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Združeno kraljestvo	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml 16.5 mg/ml	govedo	subkutana uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Resflor raztopina za injiciranje in povezanih imen (*glejte Prilogo I*)

1. Uvod

Zdravilo Resflor raztopina za injiciranje (v nadaljnjem besedilu „Resflor“) je raztopina za injiciranje, namenjena za uporabo pri govedu, ki vsebuje zdravilni učinkovini florfenikol in fluniksini. Zdravilo je indicirano za zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ter *Histophilus somni* in ki so povezane z zvišano telesno temperaturo. Priporočeno je enkratno subkutano injiciranje 40 mg florfenikola in 2,2 mg fluniksina na kg telesne mase (2 ml/15 kg telesne mase).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, Intervet International BV, je predložil vlogo za spremembo tipa II, da bi dodali bakterijo *Mycoplasma bovis* med ciljne patogene. Predlagatelj je vlogo predložil Franciji kot referenčni državi članici ter zadevnim državam članicam Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Cipru, Češki republiki, Danski, Estoniji, Finski, Nemčiji, Grčiji, Madžarski, Irski, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Nizozemski, Norveški, Poljski, Portugalski, Romuniji, Slovaški, Sloveniji, Španiji in Združenemu kraljestvu. Postopek za spremembo (FR/V/0167/01/II/017) se je začel 28. januarja 2013.

Med postopkom za spremembo, ki ga je vodila Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)), sta Danska in Nemčija opozorili na možno resno tveganje za zdravje živali, povezano z dokazovanjem učinkovitosti v kliničnih preskušanjih in utemeljitvijo priporočenega odmerka zdravila Resflor za zdravljenje okužb dihal, ki jih povzroča bakterija *Mycoplasma bovis*, saj bi lahko obstajalo povečano tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti.

To vprašanje je ostalo nerešeno, zato je skupina CMD(v) 6. novembra 2013 začela postopek v skladu s členom 13(1) Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008. Ker referenčna in zadevne države članice niso mogle doseči soglasja v zvezi s spremembo, je Francija 24. januarja 2014 zadevo napotila na odbor CVMP v skladu s členom 13(2) Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008.

2. Ocena predloženih podatkov

Da bi odpravili zadržke, ki sta jih izpostavili Danska in Nemčija, so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosili, naj predloži vse razpoložljive podatke o učinkovitosti zdravila Resflor, skupaj z utemeljitvijo priporočenega odmerka za zdravljenje in primernosti zasnove študije za ključno provokacijsko študijo, izvedeno leta 2012. Poleg tega je moral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odgovoriti tudi na vprašanje, ali bi uporaba zdravila proti bakteriji *M. bovis* lahko prispevala k tveganju oziroma povečala tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti.

Podatki o MIK in razvoj odpornosti bakterije *M. bovis* proti florfenikolu

Standardizirane metode za določitev minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) florfenikola proti bakteriji *M. bovis* trenutno ni. Vendar predklinični podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, kažejo, da so minimalne inhibitorne koncentracije florfenikola proti sevom bakterije *M. bovis*, ki so jih izolirali v več državah članicah EU med letoma 2007 in 2013, znašale od 0,5 do > 64 µg/ml. MIK₉₀ celotne populacije bakterij *M. bovis* je bila 4 µg/ml.

Bakterija *M. bovis* je bila izpostavljena florfenikolu v skladu s stopnjo izpostavljenosti, ki je za zdravilo Resflor priporočena, skoraj dve desetletji. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče zaključiti, da se je občutljivost bakterije *M. bovis* v tem času zmanjšala.

Ob uporabi zdravila Resflor v priporočenem odmerku ni pričakovati posebnega tveganja za povečanje občutljivosti bakterije *M. bovis* za florfenikol. Vendar pa vsaka uporaba antibiotikov povzroči povečanje odpornosti, zato mora biti vedno priporočena preudarna uporaba.

Klinični podatki

Učinkovitost zdravila Resflor proti okužbam dihal, ki jih povzroča bakterija *M. bovis*, so dokazali na dveh poskusnih modelih (leta 2008 in 2012) ter v dveh kliničnih terenskih preskušanjih (izvedenih leta 2004 in 2005).

Ekperimentalna študija, izvedena leta 2008, je bila slepa, randomizirana in skladna z dobro klinično prakso. Preiskovano zdravilo Resflor so primerjali s skupino z negativno kontrolo (fiziološko raztopino), da bi zagotovili notranjo veljavnost preskušanja. Uporabili so tudi skupino s pozitivno kontrolo, ki so jo zdravili z zdravilom, ki vsebuje samo florfenikol, vendar je treba upoštevati, da to zdravilo ni odobreno za zdravljenje okužb dihal, ki jih povzroča bakterija *M. bovis*. Študija je potrdila, da je zdravilo Resflor učinkovitejše od placeba (fiziološke raztopine) pri zdravljenju bolezni dihal pri govedu, ki jih povzroča bakterija *M. bovis*. Poleg tega sta se pri teletih, ki so jih zdravili z zdravilom Resflor, hitreje znižali telesna temperatura in ocena sprememb v vedenju v prvih 9 urah kot pri teletih, ki so jih zdravili samo s florfenikolom. Preskušanje je torej pokazalo tudi terapevtsko korist uporabe fiksne kombinacije 40 mg florfenikola in 2,2 mg fluniksina na kg telesne mase (zdravila Resflor) v primerjavi s 40 mg samega florfenikola na kg telesne mase.

Ključna provokacijska študija, izvedena leta 2012, je bila randomizirana, slepa in skladna z dobro klinično prakso. Preiskovano skupino so primerjali z dvema kontrolnima skupinama, od tega so v eni uporabili negativno kontrolo (fiziološko raztopino) in v drugi pozitivno kontrolo. Referenčno zdravilo v skupini s pozitivno kontrolo je vsebovalo tulatromicin in je odobreno za zdravljenje in preprečevanje bolezni dihal pri govedu, povezanih z bakterijo *M. bovis*. Vendar tega zdravila v študiji niso mogli uporabiti samega, saj bi v tem primeru preiskovano zdravilo, ki vsebuje kombinacijo florfenikola in fluniksina, imelo prednost. Zato so skupaj z zdravilom, ki vsebuje tulatromicin, dajali tudi zdravilo, ki vsebuje fluniksina, da bi zagotovili primerljivost skupin, ki so prejemale zdravljenje. To je v skladu s priporočili smernic odbora CVMP o statističnih načelih (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ za preprečevanje pristranskosti.

Spremljanje živali je potekalo dovolj časa, da so opazili enako klinično napredovanje bolezni v kontrolni skupini in na terenu. Končni izid in tveganje za ponovitev bolezni so ocenili, ko je protimikrobni učinek zdravila Resflor prenehal. Stopnja uspešnosti na 4. dan in 7. dan (primarni končni točki) je bila znatno višja v skupini z zdravilom Resflor kot v skupini s fiziološko raztopino (4. dan: zdravilo Resflor 96,9 % v primerjavi s fiziološko raztopino 61,9 %; 7. dan: zdravilo Resflor 92,2 % v primerjavi s fiziološko raztopino 47,6 %; $p < 0,0001$ – Fischerjev eksaktni test). Na 4. dan in 7. dan so dokazali tudi najmanj enakovredno stopnjo uspešnosti zdravila Resflor v primerjavi s tulatromicinom, saj je spodnja meja 97,5-odstotnega intervala zaupanja znašala manj kot 15 %. Zdravilo Resflor zato velja za učinkovitejše od zdravljenja s fiziološko raztopino in za najmanj enakovredno kombinaciji tulatromicina in fluniksina.

Terenska študija, izvedena leta 2004, je bila skladna z dobro klinično prakso, v njej pa so primerjali zdravilo, ki vsebuje samo florfenikol (40 mg/kg), in zdravilo Resflor, ki so ga dajali v enkratnem subkutanem odmerku za zdravljenje bolezni dihal pri govedu. Študija je pokazala, da je zdravilo

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

Resflor učinkovito pri zdravljenju bolezni dihal pri govedu, povezanih s pomembnejšimi patogeni. Najpogostejši patogen pred zdravljenjem je bila bakterija *Mannheimia haemolytica* (142 izolatov). Sledili sta bakterija *Mycoplasma bovis* s 63 izolati in bakterija *Pasteurella multocida* (50 izolatov). Čeprav zdravilo, ki vsebuje samo florfenikol in je bilo uporabljeno kot primerjalno zdravilo, ni odobreno za okužbe, ki jih povzroča bakterija *M. bovis*, se je izkazalo za učinkovito v preskušanju na poskusnem modelu *M. bovis*, izvedenem leta 2008. Zdravilo Resflor se je izkazalo za znatno učinkovitejše od samega florfenikola, saj so zabeležili večje znižanje telesne temperature, manjšo incidenco depresije in boljšo respiratorno oceno 6 ur po zdravljenju. Pomembne razlike v kumulativni stopnji uspešnosti 4 do 10 dni po zdravljenju ni bilo mogoče dokazati (79,4 % pri uporabi samega florfenikola v primerjavi s 83,5 % pri uporabi zdravila Resflor).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel retrospektivno ponovno analizo te študije s podmnožico primerov, pri katerih je bil test za odkrivanje bakterije *M. bovis* ob vključitvi v študijo pozitiven. Vključenim teletom so na 0. dan pred zdravljenjem odvzeli vzorce z globokimi, zaščitnimi brisi žrela. Rezultati kažejo, da je bila stopnja uspešnosti v obeh zdravljenih skupinah te podmnožice (84 %) zelo podobna stopnji uspešnosti pri celotni populaciji (83,5 % v skupini z zdravilom Resflor in 79,4 % v skupini z zdravilom, ki vsebuje samo florfenikol).

V multicentričnem preskušanju, izvedenem leta 2005, so primerjali učinkovitost zdravila, ki vsebuje samo florfenikol, s tulatromicinom ob naravnih izbruhih bolezni dihal pri govedu. Ker so preskusili samo zdravilo, ki vsebuje samo florfenikol, je bilo mogoče primerjati samo protimikrobni učinek florfenikola in tulatromicina. Odziv zvišane telesne temperature na zdravljenje s tulatromicinom ali florfenikolom je bil klinično podoben, s statistično značilnimi razlikami v korist florfenikola na 2. in 3. dan. Do zaključka študije (18. dan) so s florfenikolom uspešno ozdravili 61 od 87 primerov (70,1 %), s tulatromicinom pa 68 od 89 primerov (76,4 %). Razlike v dnevni stopnji neuspešnosti zdravljenja od 5. do 18. dneva med obema zdravljenima skupinama niso bile statistično značilne na nobenega od teh dni, tako kot ni bila niti skupna razlika v kumulativni stopnji neuspešnosti od 5. do 18. dneva (29,9 % v primerjavi s 23,6 %; $p = 0,3682$).

Izvedena je bila tudi dodatna statistična analiza, ki naj bi dokazala, da je florfenikol najmanj enakovreden v primerjavi s pozitivno kontrolo pri stopnji klinične ozdravitve na 7. dan. Neuspešnost zdravljenja med 8. in 18. dnem je veljala za ponovitev bolezni. Stopnjo klinične ozdravitve v skupini s florfenikolom (88,5 %) so primerjali s skupino s tulatromicinom (82 %) in potrdili, da je bil florfenikol na 7. dan zagotovo najmanj enakovreden.

Razprava

Na voljo je malo informacij o tem, kako naj se farmakokinetični in farmakodinamični podatki uporabijo pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča bakterija *M. bovis*. Glede na dejstvo, da testiranje občutljivosti bakterije *Mycoplasma* pri živalih trenutno ni standardizirano („prave“ MIK_{90} ni mogoče zanesljivo določiti), da Inštitut za klinične in laboratorijske standarde (CLSI) ni odobril nobenih mejnih vrednosti MIK za bakterijo *Mycoplasma spp.* in da ni nobene dobro osnovane povezave med farmakodinamiko in farmakokinetiko, ni mogoče podati nobenih zaključkov glede predvidene učinkovitosti tega pristopa. V analizi farmakokinetike/farmakodinamike je preveč nejasnosti, da bi lahko z njo utemeljili odmere. Zato utemeljitev priporočenega odmerka, tj. enkratne injekcije 40 mg florfenikola in 2,2 mg fluniksina na kg telesne mase, za zdravljenje bolezni dihal pri govedu, povezanih z bakterijo *M. bovis*, temelji na kliničnih podatkih. Obe eksperimentalni študiji in retrospektivne analize terenskih preskušanj kažejo, da sta oderek in trajanje zdravljenja, določena za zdravilo Resflor, primerna za zdravljenje bolezni dihal pri govedu, povezanih z bakterijo *M. bovis*. Predložene študije so bile ocenjene kot dobro izvedene.

Glede na to, da ni standardizirane metode za določitev MIK, je težko spremljati razvoj odpornosti v različnih publikacijah. Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ob uporabi zdravila Resflor ni

pričakovati posebnega tveganja za povečanje občutljivosti bakterije *M. bovis* za florfenikol. Vendar pa vsaka uporaba antibiotikov povzroči povečanje odpornosti, zato mora biti vedno priporočena preudarna uporaba.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocena koristi

Obe eksperimentalni študiji in retrospektivne analize terenskih preskušanj kažejo, da sta priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja, določena za zdravilo Resflor, primerna za zdravljenje bolezni dihal pri govedu, povezanih z bakterijo *M. bovis*.

Z odobritvijo florfenikola za zdravljenje bolezni dihal, ki jih povzroča bakterija *M. bovis*, bi se izognili uporabi kritično pomembnih antibiotikov, s čimer bi lahko zmanjšali selekcijski pritisk, ki omogoča razvoj odpornih sevov, zaradi uporabe drugih skupin antibiotikov, kot so makrolidi in fluorokinoloni.

Glede na trenutno znanje o okužbah z bakterijo *Mycoplasma* bo uporaba kombinacije florfenikola in fluniksina izboljšala stopnjo klinične uspešnosti v primerjavi s samim antibiotikom. Fluniksini so ena najmočnejših protivnetnih učinkovin na trgu in ima pomembne učinke na patofiziologijo pljučnice, ki jo povzroča bakterija *M. bovis*, ter tudi na klinične parametre (hitrejše znižanje rektalne temperature in ocene sprememb v vedenju v prvih 9 urah v primerjavi s samim florfenikolom).

Ocena tveganja

V tem napotitvenem postopku kakovost, varnost zdravila za ciljno živalsko vrsto, varnost zdravila za uporabnika, okoljska tveganja in ostanki niso bili obravnavani.

Odpornost

Ker ni standardizirane metode za določitev MIK, je težko spremljati razvoj odpornosti bakterije *M. bovis* proti florfenikolu.

Bakterija *Mycoplasma bovis* je bila izpostavljena florfenikolu v skladu s stopnjo izpostavljenosti, ki je za zdravilo Resflor priporočena skoraj dve desetletji. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče zaključiti, da se je občutljivost bakterije *M. bovis* v tem času zmanjšala.

Ob uporabi zdravila Resflor ni pričakovati posebnega tveganja za zmanjšanje občutljivosti bakterije *M. bovis* za florfenikol. Vendar pa vsaka uporaba antibiotikov povzroči povečanje odpornosti, zato mora biti vedno priporočena preudarna uporaba.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Opozorila v informacijah o zdravilu so ustrezna. V tem napotitvenem postopku je bilo sklenjeno, da niso potrebni nobeni dodatni ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Klinična korist zdravila Resflor pri zdravljenju bolezni dihal pri govedu, povezanih z bakterijo *M. bovis*, je bila dokazana, prav tako pa v povezavi z uporabo tega zdravila ni bilo ugotovljeno posebno tveganje za protimikrobno odpornost niti nobena druga vrsta tveganja.

Zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Razmerje med tveganji in koristmi za vključitev bakterije *M. bovis* kot četrtega patogena, ki povzroča bolezni dihal pri govedu, v indikacijo zdravila Resflor je bilo ocenjeno kot ugodno.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je menil, da sta glede na klinične rezultate iz dokumentacije (dve eksperimentalni študiji in dve klinični preskušnji) odmerki in trajanje zdravljenja, določena za zdravilo Resflor za zdravljenje bolezni dihal pri govedu, povezanih z bakterijo *M. bovis*, ustrezna;
- odbor CVMP je menil, da ni bilo ugotovljeno posebno tveganje za protimikrobno odpornost ob uporabi zdravila v priporočenem odmerku;

je CHMP zaključil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi pozitivno, in priporočil odobritev spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Resflor raztopina za injiciranje (glejte Prilogo I), katerega veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, kakor je navedeno v Prilogi III.

Priloga III

Dopolnila zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Veljaven povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, ki so nastale med postopkom Usklajevalne skupine.