

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka hos det veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, administreringsätt, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN)	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt
Österrike	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Österrike	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Bulgarien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Cypern	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grekland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Tjeckien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN)	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt
Estland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Finland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Frankrike	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Frankrike	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Tyskland	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Tyskland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Grekland	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grekland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Ungern	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN)	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Italien	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Frankrike	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Lettland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Litauen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN)	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt
Nederländerna	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Norge	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Polen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Portugal	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugal	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Rumänien	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumänien	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Slovakien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN)	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt
Slovenien	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederländerna	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Spanien	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spanien	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant
Storbritannien	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Storbritannien	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nötkreatur	Subkutant

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Resflor injicerbar lösning och associerade namn (*se bilaga I*)

1. Inledning

Resflor injicerbar lösning (nedan "Resflor") är en injektionsvätska, lösning, för användning till nötkreatur som innehåller florfenikol och flunixin som aktiva substanser. Det är indicerat för behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni* förknippade med pyrexia. En enstaka subkutan injektion på 40 mg florfenikol och 2,2 mg flunixin per kg kroppsvikt rekommenderas (2 ml/15 kg kroppsvikt).

Innehavaren av godkännandet för försäljning, Intervet International BV, lämnade in en ansökan om en typ II-ändring för att lägga till *Mycoplasma bovis* som målpatoget. Ansökan lämnades in till Frankrike som referensmedlemsstat och till Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Grekland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike som berörda medlemsstater. Ändringsförfarandet (FR/V/0167/01/II/017) inleddes den 28 januari 2013.

Under ändringsförfarandet i samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande (CMD(v)) identifierade Danmark och Tyskland en möjlig allvarlig risk för djurhälsan när det gäller påvisandet av effekt i de kliniska prövningarna och motiveringen av den rekommenderade behandlingsdosen av Resflor vid behandlingen av luftvägsinfektioner orsakade av *Mycoplasma bovis*, som kan vara förknippad med en ökad risk att utveckla antimikrobiell resistens.

Denna fråga förblev olöst och ett CMD(v)-förfarande inleddes därför i enlighet med artikel 13.1 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 den 6 november 2013. Då referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna inte kunde enas angående ändringen hänsköt Frankrike ärendet till CVMP den 24 januari 2014 i enlighet med artikel 13.2 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008.

2. Bedömning av inlämnade data

För att hantera de betänkligheter som väckts av Danmark och Tyskland ombads innehavaren av godkännande för försäljning att lämna in alla tillgängliga effektdata för Resflor, tillsammans med en motivering för den rekommenderade behandlingsdosen och lämpligheten av studieutformningen för den centrala provokationsstudien som utfördes 2012. Dessutom var innehavaren av godkännande för försäljning tvungen att ta upp potentialen för att produktens användning mot *M. bovis* bidrar till eller ökar risken för att antimikrobiell resistens uppstår.

MIC-data och utveckling av resistens hos *M. bovis* mot florfenikol

Det finns för närvarande ingen standardiserad metod för att bestämma florfenikols minsta hämmande koncentration (MIC) mot *M. bovis*. Men baserat på de prekliniska data som tillhandahölls av innehavaren av godkännande för försäljning sågs en variation på mellan 0,5 och >64 µg/ml hos florfenikols MIC-värden mot *M. bovis*-stammar som hade isolerats i flera medlemsstater i EU mellan 2007 och 2013. MIC₉₀ för hela populationen av *M. bovis* var 4 µg/ml.

M. bovis har exponerats för florfenikol i nära två årtionden vid den exponeringsfrekvens som rekommenderas för Resflor. Det kan inte uteslutas från de tillgängliga uppgifterna att känsligheten hos *M. bovis* har minskat under denna tid.

Användningen av Resflor förväntas inte medföra någon särskild risk för att *M. bovis* utvecklar ökad känslighet för florfenikol vid den rekommenderade dosen. Emellertid kommer all användning av antibiotika att leda till en ökad resistens och därför ska alltid försiktig användning rekommenderas.

Kliniska uppgifter

Resflors effekt mot luftvägsinfektion orsakad av *M. bovis* påvisades i två experimentmodeller (utförda 2008 och 2012) och två kliniska fältprövningar (utförda 2004 och 2005).

Den experimentella studien från 2008 var blindad, randomiserad och hade utförts i enlighet med god klinisk sed (GCP). Testprodukten Resflor jämfördes med en negativ kontrollgrupp (saltlösning) för att säkerställa prövningens interna validitet. En annan positiv kontrollgrupp som behandlades med en florfenikol-monoprodukt användes, men det bör noteras att denna produkt inte är godkänd för behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *M. bovis*. Studien bekräftade Resflors överlägsenhet över placebo (saltlösning) vid behandlingen av *M. bovis*-inducerad luftvägsinfektion hos nötkreatur (BRD). Kalvar som behandlats med Resflor hade dessutom en snabbare nedgång i feber och poäng för allmäntillstånd ("demeanour score") under de första 9 timmarna jämfört med kalvar som fått florfenikol som enda behandling. Därför visade prövningen också behandlingsnyttan av att använda en fast kombination av 40 mg florfenikol och 2,2 mg flunixin per kg kroppsvikt (Resflor) jämfört med 40 mg florfenikol per kg kroppsvikt som enda behandling.

Den centrala provokationsmodellen från 2012 var blindad, randomiserad och hade utförts i enlighet med god klinisk sed. Testgruppen jämfördes med två kontrollgrupper, en negativ kontroll (saltlösning) och en positiv kontroll. Referensprodukten i den positiva kontrollgruppen innehåller tulatromycin och är godkänd för behandling och förebyggande av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med *M. bovis*. Den kunde dock inte användas som enda behandling i denna studie, eftersom det skulle ha inneburit en fördel för den testade produkten som är en kombinationsprodukt av florfenikol och flunixin. Därför administrerades en flunixin-produkt tillsammans med tulatromycin-produkten för att säkerställa behandlingsgruppernas jämförbarhet. Detta är i linje med rekommendationerna från CVMP:s riktlinje om statistiska principer (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ för att undvika bias.

Uppföljningen med djur var tillräckligt lång för att samma kliniska sjukdomsprogression skulle ses i kontrollgruppen som på fältet. Slutresultatet och risken för återfall bedömdes när den antimikrobiella effekten av Resflor hade upphört. Andelen lyckade behandlingar dag 4 och dag 7 (primära effektmått) var betydligt högre i Resflor- än i saltlösningsgruppen (dag 4: Resflor 96,9 procent mot saltlösning 61,9%; dag 7: Resflor 92,2 procent mot saltlösning 47,6 procent; $p < 0,0001$ - Fischer Exact Test). Minst lika god effekt ("non-inferiority") vad gäller andel lyckade behandlingar med Resflor mot tulatromycin sågs dag 4 och dag 7 när den lägre gränsen av det 97,5-procentigt konfidensintervallet underskred 15 procent. Resflor ansågs därför vara överlägsen saltlösningsbehandlingen och ha minst lika god effekt som kombinationen tulatromycin-flunixin.

Fältstudien från 2004 utfördes i enlighet med god klinisk sed och jämförde en florfenikol-monoprodukt (40 mg/kg) och Resflor administrerat som en enstaka subkutan dos för behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur. I denna studie påvisades Resflors effekt vid behandlingen av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med viktigare patogener. *Mannheimia haemolytica* var den oftast förekommande patogenen före behandling (142 isolat). *Mycoplasma bovis* kom tvåa med 63 isolat, följt av *Pasteurella multocida* (50 isolat). Även om florfenikol-monoprodukten som användes som komparator inte är godkänd för *M. bovis*-infektioner, hade den visat sig vara effektiv i *M. bovis*-experimentmodellen som utfördes 2008. Resflor visade sig vara betydligt överlägset florfenikol som enda behandling med större minskning av pyrexia, lägre förekomst av depression och bättre respiratoriska poäng 6 timmar efter

¹ CVMP:s 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

behandling. Ingen signifikant skillnad kunde ses i den kumulativa andelen lyckade behandlingar 4 till 10 dagar efter behandling (79,4 procent med florfenikol som enda behandling mot 83,5 procent med Resflor).

Innehavaren av godkännande för försäljning utförde retrospektivt en ny analys av denna studie med undergruppen fall som testats positivt för *M. bovis* vid inskrivningen. Dag 0 före behandlingen hade prov tagits på inskrivna kalvar med djupa, skyddade provtagningar i svalget. Resultaten visar att andelen lyckade behandlingar i båda de behandlade grupperna i denna undergrupp (84 procent) låg nära andelen lyckade behandlingar i hela populationen (83,5 procent i Resflor-gruppen och 79,4 procent i gruppen florfenikol-monoprodukt).

I multicenterprovningen från 2005 jämfördes florfenikol-monoproduktens effekt med tulatromycin vid naturligt förekommande utbrott av luftvägsinfektion hos nötkreatur. Eftersom endast florfenikol-monoprodukten testades kunde den antimikrobiella effekten av florfenikol jämföras med den av tulatromycin som enda behandling. Det antipyretiska svaret på behandling med tulatromycin eller florfenikol överensstämde kliniskt med statistiskt signifikanta skillnader till fördel för florfenikol på dag 2 och 3. Vid slutet av studien (dag 18) hade 61 av 87 fall (70,1 procent) behandlats framgångsrikt med florfenikol jämfört med 68 av 89 fall (76,4 procent) som behandlats med tulatromycin. Skillnaderna i dagliga andelar behandlingssvikt från dag 5 till dag 18 mellan de två behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikanta under någon av dessa dagar, vilket även gällde den totala skillnaden i kumulativa andelar behandlingssvikt från dag 5 till dag 18 (29,9 procent mot 23,6 procent; $p = 0,3682$).

En kompletterande statistisk analys har utförts för att visa på minst lika god effekt för florfenikol som den positiva kontrollen när det gäller den kliniska läkningsgraden under dag 7. Behandlingssvikt mellan dag 8 och dag 18 betraktades som återfall. Klinisk läkningsgrad i florfenikol-gruppen (88,5 procent) jämfördes med tulatromycin-gruppen (82 procent) och signifikant minst lika god effekt bekräftades dag 7.

Diskussion

Det finns lite information om hur farmakokinetiska och farmakodynamiska data ska tillämpas vid behandlingen av *M. bovis*-infektioner. Med tanke på att känslighetstesterna för *Mycoplasma* på djur för tillfället inte är standardiserade (det "sanna" MIC₉₀ kan inte bestämmas med säkerhet), att inga MIC brytpunktsvärden för *Mycoplasma* spp. har godkänts av Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) och att det inte finns något väletablerat farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande, kan ingen slutsats dras om den prediktiva effekten av detta tillvägagångssätt. Det finns för många osäkra faktorer i PK/PD-analysen för att motivera dosen. Den rekommenderade behandlingsdosen av en enstaka injektion på 40 mg florfenikol och 2,2 mg flunixin per kg kroppsvikt för behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med *M. bovis* motiveras därför av de kliniska uppgifterna. De två experimentella studierna och de retrospektiva analyserna av fältstudier visar att dosen och behandlingstiden för Resflor är tillräckliga för behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med *M. bovis*. De inlämnade studierna anses vara välutförda.

Eftersom det saknas en standardiserad metod för att bestämma MIC-värdet är det svårt att följa resistensutvecklingen i olika publikationer. Av de för närvarande tillgängliga uppgifterna kan man inte förvänta att användningen av Resflor medför någon särskild risk för att *M. bovis* utvecklar ökad känslighet för florfenikol. Emellertid kommer all användning av antibiotika att leda till en ökad resistens och därför ska alltid försiktig användning rekommenderas.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Nyttabedömning

De två experimentella studierna och de retrospektiva analyserna av fältstudier visar att den rekommenderade dosen och behandlingstiden för Resflor är tillräckliga för behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med *M. bovis*.

Godkännandet av florfenikol för behandling av respiratorisk sjukdom orsakad av *M. bovis* skulle medföra att användningen av kritiskt viktiga antimikrobiella medel undviks och kan följaktligen minska selektionstrycket för att resistenta stammar uppstår genom användning av andra klasser av antibiotika såsom makrolider och fluorokinoloner.

Utifrån vår nuvarande kunskap om *Mycoplasma*-infektioner kommer användningen av kombinationen florfenikol och flunixin att förbättra den kliniska andelen lyckade behandlingar jämfört med antibiotika som enda behandling. Flunixin är en av de starkaste antiinflammatoriska substanserna på marknaden och utövar betydande effekter på patofysiologin för *M. bovis*-pneumoni, liksom kliniska parametrar (snabbare nedgång i rektal temperatur och poäng för allmäntillstånd [”demeanour score”] under de första 9 timmarna jämfört florfenikol som enda behandling).

Riskbedömning

Kvalitet, måldjurets säkerhet, användarsäkerhet, miljörisk och resthalter bedömdes inte vid detta hänskjutningsförfarande.

Resistens

Eftersom det saknas en standardiserad metod för att bestämma MIC-värdet är det svårt att följa utvecklingen av *M. bovis* resistens mot florfenikol.

Mycoplasma bovis har exponerats för florfenikol i nära två årtionden vid den exponeringsfrekvens som rekommenderas för Resflor. Det kan inte uteslutas från de tillgängliga uppgifterna att känsligheten hos *M. bovis* har minskat under denna tid.

Användningen av Resflor förväntas inte medföra någon särskild risk för att *M. bovis* utvecklar minskad känslighet för florfenikol. Emellertid kommer all användning av antibiotika att leda till en ökad resistens och därför ska alltid försiktig användning rekommenderas.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Varningarna i produktinformationen är fortfarande adekvata. Inga fler åtgärder för riskhantering eller riskreducering är nödvändiga till följd av detta hänskjutningsförfarande.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Den kliniska nyttan av Resflor har påvisats vid behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med *M. bovis* och ingen särskild risk för antimikrobiell resistens eller något annat slag har identifierats vid användningen av denna produkt.

Slutsats om nytta-riskförhållandet

Nytta-riskkvoten för tillägg av *M. bovis* som en fjärde patogen vid luftvägsinfektion hos nötkreatur till indikationen för Resflor anses gynnsam.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- CVMP fann att baserat på kliniska resultat av datapaketet (två experimentella studier och två fältstudier) är dosen och behandlingstiden för Resflor tillräckliga för behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur förknippad med *M. bovis*.
- CVMP fann att ingen särskild risk för antimikrobiell resistens har identifierats vid användningen av denna produkt vid den rekommenderade dosen.

CHMP drog slutsatsen att det totala nytta-riskförhållande är positivt och rekommenderade att ändringen av villkoren för godkännandet för försäljning av Resflor injicerbar lösning (se bilaga 1) beviljas, för vilka den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumé, märkning och bipacksedel

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande.