

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με την ονομασία, την φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Αυστρία	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Βέλγιο	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Βουλγαρία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжеktivно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Κύπρος	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Ελλάδα	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Δημοκρατία της Τσεχίας	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Δανία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Εσθονία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Φινλανδία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Γαλλία	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Γαλλία	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Γερμανία	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Γερμανία	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Ελλάδα	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Ελλάδα	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Ουγγαρία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Ιρλανδία	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Ιταλία	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Γαλλία	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Λάτβια	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Λιθουανία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Λουξεμβούργο	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Ολλανδία	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Νορβηγία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Πολωνία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Πορτογαλία	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Πορτογαλία	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Ρουμανία	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Ρουμανία	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Σλοβακία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Σλοβενία	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Ολλανδία	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppeín nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Ισπανία	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια
Ηνωμένο Βασίλειο	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Ηνωμένο Βασίλειο	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Resflor ενέσιμο διάλυμα και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το Resflor ενέσιμο διάλυμα (στο εξής «Resflor») είναι ενέσιμο διάλυμα για χρήση σε βοοειδή το οποίο περιέχει τις δραστικές ουσίες φλορφενικόλη και φλουνιξίνη. Ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος που προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni* που σχετίζονται με την πυρεξία. Συνιστάται η χορήγηση μίας υποδόριας ένεσης φλορφενικόλης των 40 mg και φλουνιξίνης των 2,2 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (2 ml/15 kg σωματικού βάρους).

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, η Intervet International BV, υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου II για τη συμπερίληψη του *Mycoplasma bovis* ως παθογόνου-στόχου. Η αίτηση υποβλήθηκε στη Γαλλία ως κράτος μέλος αναφοράς και στην Αυστρία, το Βέλγιο, τη Βουλγαρία, την Κύπρο, την Τσεχική Δημοκρατία, τη Δανία, την Εσθονία, τη Φινλανδία, τη Γερμανία, την Ελλάδα, την Ουγγαρία, την Ιρλανδία, την Ιταλία, τη Λετονία, τη Λιθουανία, το Λουξεμβούργο, τις Κάτω Χώρες, τη Νορβηγία, την Πολωνία, την Πορτογαλία, τη Ρουμανία, τη Σλοβακία, τη Σλοβενία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Η διαδικασία τροποποίησης (FR/V/0167/01/II/017) κινήθηκε στις 28 Ιανουαρίου 2013.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τροποποίησης της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης (CMDv), η Δανία και η Γερμανία διαπίστωσαν την ύπαρξη δυνητικού σοβαρού κινδύνου για την υγεία των ζώων όσον αφορά την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας από τις κλινικές δοκιμές και την αιτιολόγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης του Resflor στη θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος που προκαλούνται από *Mycoplasma bovis*, η οποία συνιστώμενη δόση σχετίζεται ενδεχομένως με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής.

Το ζήτημα δεν επιλύθηκε και, ως εκ τούτου, στις 6 Νοεμβρίου 2013 η CMDv κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής. Καθώς το κράτος μέλος αναφοράς και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν κατέληξαν σε συμφωνία σχετικά με την τροποποίηση, στις 24 Ιανουαρίου 2014 η Γαλλία παρέπεμψε το ζήτημα στη CVMP δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων στοιχείων

Για τη διευθέτηση των ανησυχιών που διατυπώθηκαν από τη Δανία και τη Γερμανία, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κλήθηκε να υποβάλει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας για το Resflor, καθώς και αιτιολόγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης και της καταλληλότητας του σχεδιασμού της βασικής μελέτης πρόκλησης που πραγματοποιήθηκε το 2012. Επιπλέον, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κλήθηκε να απαντήσει στο κατά πόσον η πιθανή χρήση του προϊόντος κατά του *M. bovis* μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη -ή να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης- αντιμικροβιακής αντοχής.

Δεδομένα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) και εξέλιξη αντοχής του *M. bovis* στη φλορφενικόλη

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος για τον προσδιορισμό των τιμών ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) της φλορφενικόλης κατά του *M. bovis*. Παρόλα αυτά, βάσει των προκλινικών δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, οι τιμές MIC της φλορφενικόλης κατά στελεχών του *M. bovis* που απομονώθηκαν σε αρκετά κράτη μέλη της ΕΕ μεταξύ 2007 και 2013 κυμάνθηκαν από 0,5 έως >64 µg/ml. Οι τιμές MIC₉₀ του συνολικού πληθυσμού του *M. bovis* ήταν 4 µg/ml.

Το *M. bovis* έχει εκτεθεί στη φλορφενικόλη με τα συνιστώμενα ποσοστά έκθεσης που προβλέπονται για το Resflor επί περίπου δύο δεκαετίες. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η ευαισθησία του *M. bovis* έχει μειωθεί κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου.

Δεν προβλέπεται κανένας ιδιαίτερος κίνδυνος αύξησης της ευαισθησίας του *M. bovis* στη φλορφενικόλη από τη χρήση του Resflor στη συνιστώμενη δόση. Ωστόσο, συνιστάται πάντοτε συνετή χρήση, καθώς η χορήγηση αντιβιοτικού οδηγεί σε αύξηση της αντοχής.

Κλινικά δεδομένα

Η αποτελεσματικότητα του Resflor κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος που προκαλούνται από *M. bovis* καταδείχθηκε σε δύο πειραματικά μοντέλα (που πραγματοποιήθηκαν το 2008 και το 2012) και σε δύο κλινικές μελέτες πεδίου (που πραγματοποιήθηκαν το 2004 και το 2005).

Η πειραματική μελέτη του 2008 ήταν τυφλή, τυχαιοποιημένη και σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ). Το υπό εξέταση προϊόν Resflor συγκρίθηκε με ομάδα αρνητικών μαρτύρων (φυσιολογικός ορός) προκειμένου να διασφαλιστεί η εσωτερική εγκυρότητα της δοκιμής. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια άλλη ομάδα θετικών μαρτύρων στην οποία χορηγήθηκε μονοθεραπεία με φλορφενικόλη. Επισημαίνεται όμως ότι το εν λόγω προϊόν δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος που προκαλούνται από *M. bovis*. Η μελέτη επιβεβαίωσε την ανωτερότητα του Resflor έναντι του εικονικού φαρμάκου (φυσιολογικός ορός) για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που προκαλείται από *M. bovis*. Επιπλέον, οι μόσχοι που έλαβαν θεραπεία με Resflor παρουσίασαν ταχύτερη πτώση του πυρετού και μείωση των βαθμολογιών της συμπεριφοράς εντός των πρώτων 9 ωρών σε σύγκριση με τους μόσχους που έλαβαν μονοθεραπεία φλορφενικόλης. Η δοκιμή κατέδειξε επίσης το θεραπευτικό όφελος της χρήσης σταθερού συνδυασμού φλορφενικόλης 40 mg και φλουνιξίνης 2,2 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (Resflor) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φλορφενικόλη 40 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Το βασικό μοντέλο πρόκλησης που πραγματοποιήθηκε το 2012 ήταν τυχαιοποιημένο, τυφλό και σύμφωνο προς την ορθή κλινική πρακτική. Η υπό εξέταση ομάδα συγκρίθηκε με δύο ομάδες μαρτύρων, μία ομάδα αρνητικών μαρτύρων (φυσιολογικός ορός) και μία ομάδα θετικών μαρτύρων. Το προϊόν αναφοράς της ομάδας θετικών μαρτύρων περιέχει τουλαθρομυκίνη και είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία και την πρόληψη της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που προκαλείται από *M. bovis*. Ωστόσο, στην εν λόγω μελέτη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, καθώς κάτι τέτοιο παρέχει πλεονέκτημα στο υπό εξέταση προϊόν, ήτοι στο προϊόν συνδυασμού φλορφενικόλης και φλουνιξίνης. Ως εκ τούτου, για τη διασφάλιση της συγκρισιμότητας των ομάδων θεραπείας, η φλουνιξίνη συγχορηγήθηκε με τουλαθρομυκίνη. Η διαδικασία αυτή συνάδει με τις συστάσεις της κατευθυντήριας γραμμής της CVMP σχετικά με τις στατιστικές αρχές (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ για την αποφυγή σφαλμάτων.

Η παρακολούθηση των ζώων ήταν αρκετά εκτενής ώστε να διαπιστωθεί ίδια κλινική εξέλιξη της νόσου μεταξύ της ομάδας μαρτύρων και της ομάδας πεδίου. Η τελική έκβαση και ο κίνδυνος υποτροπής αξιολογήθηκαν μετά την παύση της αντιμικροβιακής δράσης του Resflor. Τα ποσοστά επιτυχίας την

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

ημέρα 4 και την ημέρα 7 (πρωτεύοντα τελικά σημεία) ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε Resflor σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε φυσιολογικό ορό (ημέρα 4: 96,9% για την ομάδα που έλαβε Resflor έναντι 61,9% για την ομάδα που έλαβε φυσιολογικό ορό, ημέρα 7: 92,2% για την ομάδα που έλαβε Resflor έναντι 47,6% για την ομάδα που έλαβε φυσιολογικό ορό, $p < 0,0001$ - δοκιμή ακριβείας του Fisher). Η μη κατωτερότητα του ποσοστού επιτυχίας του Resflor σε σύγκριση με αυτό της τουλαθρομυκίνης καταδείχτηκε την ημέρα 4 και την ημέρα 7, όπου το κατώτερο όριο με διάστημα εμπιστοσύνης 97,5% ήταν μικρότερο από 15%. Ως εκ τούτου, το Resflor θεωρείται ανώτερο από τη θεραπεία με φυσιολογικό ορό και μη κατώτερο έναντι του συνδυασμού τουλαθρομυκίνης-φλουνιξίνης.

Στη μελέτη πεδίου που πραγματοποιήθηκε το 2004, η οποία ήταν σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική, συγκρίθηκε μονοθεραπεία φλορφενικόλης (40 mg/kg) με το Resflor χορηγούμενο ως εφάπαξ υποδόρια δόση για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών. Η μελέτη αυτή κατέδειξε την αποτελεσματικότητα του Resflor στη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών που σχετίζεται με σημαντικά παθογόνα. Το *Mannheimia haemolytica* ήταν το επικρατέστερο προ θεραπείας παθογόνο (142 απομονωθέντα στελέχη). Ακολουθούσε το *Mycoplasma bovis* με 63 απομονωθέντα στελέχη και στη συνέχεια το *Pasteurella multocida* (50 απομονωθέντα στελέχη). Αν και η μονοθεραπεία με φλορφενικόλη η οποία χρησιμοποιήθηκε ως προϊόν σύγκρισης δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλούνται από *M. bovis*, καταδείχθηκε αποτελεσματική στο πειραματικό μοντέλο *M. bovis* του 2008. Έξι ώρες μετά τη χορήγηση της θεραπείας, το Resflor καταδείχθηκε σημαντικά ανώτερο από τη μονοθεραπεία φλορφενικόλης με μεγαλύτερη μείωση της πυρεξίας, χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης και καλύτερες αναπνευστικές βαθμολογίες. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο αθροιστικό ποσοστό επιτυχίας 4-10 ημέρες μετά τη χορήγηση της θεραπείας (79,4% με μονοθεραπεία φλορφενικόλης έναντι του 83,5% με Resflor).

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προέβλεψε αναδρομικά σε επαναληπτική ανάλυση της εν λόγω μελέτης εντάσσοντας σε αυτήν το υποσύνολο των περιστατικών που βρέθηκαν θετικά στο *M. bovis*. Από τους ενταχθέντες μόσχους ελήφθησαν δείγματα κατά την ημέρα 0 πριν από τη θεραπεία μέσω βαθέων, προστατευμένων φαρυγγικών επιχρισμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα ποσοστά επιτυχίας αμφοτέρων των υπό θεραπεία ομάδων του συγκεκριμένου υποσυνόλου (84%) προσέγγισαν τα ποσοστά επιτυχίας του συνολικού πληθυσμού (83,5% στην ομάδα που έλαβε Resflor και 79,4% στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με φλορφενικόλη).

Στην πολυκεντρική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε το 2005 συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με φλορφενικόλη με την αποτελεσματικότητα της τουλαθρομυκίνης στη θεραπεία φυσικών εξάρσεων της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών. Δεδομένου ότι στη δοκιμή χρησιμοποιήθηκε μόνο φλορφενικόλη, η αντιμικροβιακή δράση της φλορφενικόλης μπορούσε να συγκριθεί μόνο με αυτήν της τουλαθρομυκίνης. Η αντιπυρετική απόκριση στη θεραπεία με τουλαθρομυκίνη ή φλορφενικόλη ήταν κλινικά παρόμοια με στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ της φλορφενικόλης κατά την ημέρα 2 και 3. Μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης (ημέρα 18), αποθεραπεύτηκαν με φλορφενικόλη 61 από τα 87 περιστατικά (70,1%) σε σύγκριση με 68 από τα 89 περιστατικά (76,4%) που αποθεραπεύτηκαν με τουλαθρομυκίνη. Οι διαφορές στα ημερήσια ποσοστά αστοχίας από την ημέρα 5 έως την ημέρα 18 μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε καμία από τις εν λόγω ημέρες. Μη σημαντική κλινικά ήταν και η συνολική διαφορά στα αθροιστικά ποσοστά αστοχίας από την ημέρα 5 έως την ημέρα 18 (29,9% έναντι 23,6% με τιμή $p = 0,3682$).

Πραγματοποιήθηκε πρόσθετη στατιστική ανάλυση προκειμένου να καταδειχθεί η μη κατωτερότητα της φλορφενικόλης σε σύγκριση με το θετικό μάρτυρα όσον αφορά το ποσοστό κλινικής ίασης κατά την ημέρα 7. Οι αστοχίες των θεραπειών μεταξύ της ημέρας 8 και της ημέρας 18 θεωρήθηκαν υποτροπές. Το ποσοστό κλινικής ίασης στην ομάδα φλορφενικόλης (88,5%) συγκρίθηκε με αυτό της ομάδας τουλαθρομυκίνης (82%) και επιβεβαιώθηκε σημαντική μη κατωτερότητα κατά την ημέρα 7.

Συζήτηση

Οι πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο που πρέπει να εφαρμόζονται τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα στη θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλούνται από *M. bovis* είναι ελάχιστες. Δεδομένου ότι η δοκιμή ευαισθησίας του *Mycoplasma* σε ζώα δεν είναι επί του παρόντος τυποποιημένη (οι «πραγματικές» τιμές MIC₉₀ δεν μπορούν να προσδιοριστούν με βεβαιότητα), δεν έχουν εγκριθεί οριακές τιμές MIC για το *Mycoplasma* spp. από το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Δεδομένων (CLSI), καθώς και ότι δεν υπάρχει επαρκώς τεκμηριωμένη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την προγνωστική αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης. Στη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση για την τεκμηρίωση της δόσης υπάρχει πληθώρα αβεβαιοτήτων. Ως εκ τούτου, η αιτιολόγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης μιας εφάπαξ ένεσης 40 mg φλορφενικόλης και 2,2 mg φλουνιξίνης ανά κιλό σωματικού βάρους για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με το *M. bovis* βασίζεται σε κλινικά δεδομένα. Οι δύο πειραματικές μελέτες και οι αναδρομικές αναλύσεις των δοκιμών πεδίου δείχνουν ότι η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με Resflor επαρκούν για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με το *M. bovis*. Οι υποβληθείσες μελέτες θεωρείται ότι εκτελέστηκαν ορθά.

Ελλείπει τυποποιημένης μεθόδου για τον προσδιορισμό των τιμών MIC, η παρακολούθηση της εξέλιξης της αντοχής από τις διάφορες δημοσιεύσεις είναι δύσκολη. Σύμφωνα με τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, δεν αναμένεται ιδιαίτερος κίνδυνος αύξησης της ευαισθησίας του *M. bovis* στη φλορφενικόλη από τη χρήση του Resflor. Ωστόσο, συνιστάται πάντα συνετή χρήση, καθώς η χορήγηση αντιβιοτικού οδηγεί σε αύξηση της αντοχής.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Αξιολόγηση οφέλους

Οι δύο πειραματικές μελέτες και οι αναδρομικές αναλύσεις επί των δοκιμών πεδίου δείχνουν ότι η συνιστώμενη δόση και η διάρκεια της θεραπείας με Resflor είναι κατάλληλες για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με το *M. bovis*.

Με την έγκριση της φλορφενικόλης για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με το *M. bovis* θα μπορούσε να αποφευχθεί η χρήση κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών και, κατ'επέκταση, να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών από τη χρήση άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών όπως τα μακρολίδια και οι φθοριοκινολόνες.

Με βάση τις επί του παρόντος διαθέσιμες γνώσεις σχετικά με τις λοιμώξεις από *Mycoplasma*, η χρήση του συνδυασμού φλορφενικόλης και φλουνιξίνης θα επιφέρει βελτίωση του ποσοστού κλινικής επιτυχίας έναντι ενός αντιβιοτικού που χορηγείται ως μονοθεραπεία. Η φλουνιξίνη είναι μια από τις πιο ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ουσίες στην αγορά και επιφέρει σημαντικές επιδράσεις στην παθοφυσιολογία της πνευμονίας που προκαλείται από *M. bovis*, καθώς και στις κλινικές παραμέτρους (ταχύτερη μείωση της θερμοκρασίας του απευθυσμένου και των βαθμολογιών της συμπεριφοράς κατά τις πρώτες 9 ώρες σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία φλορφενικόλης).

Αξιολόγηση κινδύνου

Οι παράμετροι της ποιότητας, της ασφάλειας των ζώων-στόχων, της ασφάλειας του χρήστη, του περιβαλλοντικού κινδύνου και των υπολειμμάτων δεν αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης διαδικασίας παραπομπής.

Αντοχή

Ελλείπει τυποποιημένης μεθόδου για τον προσδιορισμό των τιμών MIC, είναι δύσκολη η παρακολούθηση της εξέλιξης της αντοχής του *M. bovis* στη φλορφενικόλη.

Το *Mycoplasma bovis* έχει εκτεθεί στη φλορφενικόλη στα συνιστώμενα ποσοστά έκθεσης που προβλέπονται για το Resflor για περίπου δύο δεκαετίες. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η ευαισθησία του *M. bovis* έχει μειωθεί κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου.

Δεν προβλέπεται κανένας ιδιαίτερος κίνδυνος μείωσης της ευαισθησίας του *M. bovis* στη φλορφενικόλη από τη χρήση του Resflor. Ωστόσο, συνιστάται πάντοτε συνετή χρήση, καθώς η χορήγηση αντιβιοτικού οδηγεί σε αύξηση της αντοχής.

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Οι προειδοποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος παραμένουν ως έχουν. Δεν απαιτούνται περαιτέρω μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου συνεπεία της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Το κλινικό όφελος του Resflor στη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με το *M. bovis* έχει καταδειχθεί και δεν έχει διαπιστωθεί κανένας ιδιαίτερος κίνδυνος αντιμικροβιακής αντοχής ή οποιοσδήποτε άλλος κίνδυνος με τη χρήση του εν λόγω προϊόντος.

Πόρισμα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Η σχέση-οφέλους κινδύνου, για τη συμπερίληψη του *M. bovis* ως τέταρτου παθογόνου της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) στην ένδειξη του Resflor, θεωρείται θετική.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- η CVMP έκρινε ότι, βάσει των κλινικών αποτελεσμάτων των δεδομένων (από δύο πειραματικές μελέτες και δύο δοκιμές πεδίου), η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με Resflor στη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με το *M. bovis* είναι κατάλληλες
- η CVMP έκρινε ότι δεν έχει διαπιστωθεί ιδιαίτερος κίνδυνος αντιμικροβιακής αντοχής με τη χρήση του εν λόγω προϊόντος στη συνιστώμενη δόση

η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική και εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για το Resflor ενέσιμο διάλυμα (βλ. Παράρτημα I). Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη συγκεκριμένη άδεια κυκλοφορίας παραμένουν ως έχουν στις τελικές εκδόσεις οι οποίες διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρεται στο παράρτημα III

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού.