

## **I Priedas**

**Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir pareiškėjų valstybėse narėse sąrašas**

<b>Valstybė narė ES / EEE</b>	<b>Pareiškėjas</b>	<b>Pavadinimas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>	<b>Naudojimo būdas</b>
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Danija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Prancūzija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Vokietija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Graikija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Airija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis

Italija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Liuksemburgas	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Nyderlandai	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Portugalija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Ispanija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Nuflor 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai ir avys	Galvijams – švirkšti po oda ir į raumenis  Avims – švirkšti į raumenis

## **II Priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį**

# Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir avims mokslinio vertinimo bendroji santrauka

## 1. Įžanga

Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir avims sudėtyje yra veikliosios medžiagos florfenikolio. Florfenikolis struktūriškai susijęs su tiamfenikoliu, o jų farmakologinės charakteristikos panašios. Šios veikliosios medžiagos yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti keliose Europos Sąjungos šalyse pagal kvėpavimo ligomis sergančių galvijų ir kiaulių gydymo indikaciją. Pasiūlyta avių gydymo indikacija yra florfenikoliui jautrių bakterijų *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*) ir *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) sukeltų kvėpavimo trakto infekcijų gydymas, tris dienas iš eilės į raumenį švirkščiant florfenikolio 20 mg/kg kūno svoriui paros dozę.

Pareiškėjas „Intervet International BV“ pateikė paraišką dėl esamos Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams rinkodaros teisės išplėtimo (Reglamento (EB) 1234/2008 19 straipsnis) decentralizuotos procedūros būdu, siekiant papildyti ją dar vienos paskirties gyvūnų rūšies – avių – gydymo indikacija. Paraiška pateikta referencinei valstybei narei Airijai ir susijusioms valstybėms narėms Belgijai, Danijai, Prancūzijai, Vokietijai, Graikijai, Italijai, Liuksemburgui, Nyderlandams, Portugalijai, Ispanijai ir Jungtinei Karalystei.

Decentralizuotos procedūros metu dvi susijusios valstybės narės nustatė galimą rimtą riziką, susijusią su pasiūlytomis indikacijomis (Prancūzija) ir vaisto veiksmingumu (Danija). Šie probleminiai klausimai nebuvo išspręsti, todėl vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi kreiptasi į Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(v)). Kreipimosi procedūros metu pareiškėjas pateikė papildomų duomenų ir Prancūzijos iškelti probleminiai klausimai dėl pasiūlytų indikacijų buvo išspręsti. Danijos iškeltų rūpestį keliančių klausimų išspręsti nepavyko, todėl 2011 m. rugsėjo 21 d. šis klausimas perduotas svarstyti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Šios kreipimosi procedūros metu rūpestį keliantys klausimai buvo susiję su vaisto veiksmingumu. Remdamasis dokumentų rinkinyje pateiktais duomenimis, susijusiais su mažiausia slopinamąja florfenikolio koncentracija (MSK, 90 % MSK (MSK<sub>90</sub>) = 1 µg/ml), ir atsižvelgdamas į farmakokinetines ir farmakodinamines preparato charakteristikas kraujo plazmoje, prieštaraujančioji valstybė narė laikėsi nuomonės, kad MSK<sub>90</sub> stiprumo florfenikolio poveikis išlieka pernelyg trumpai. Be to, laikytasi nuomonės, kad natūraliomis sąlygomis atliekant klinikinį tyrimą, kurio duomenis pateikė pareiškėjas, nustatyta pernelyg daug nesėkmingo gydymo atvejų. Prieštaraujančiajai valstybei narei tai sukėlė abejonių dėl galimos pernelyg mažos veterinarinio vaisto dozės ir galimo bakterijų atsparumo florfenikoliui išsivystymo rizikos padidėjimo.

## 2. Pateiktų duomenų vertinimas

Siekdamas išspręsti rūpestį keliančius klausimus kreipimosi procedūros metu pareiškėjas pateikė visus turimus su avimis susijusius veiksmingumo duomenis.

### Farmakokinetiniai ir farmakodinaminiai duomenys

Intervalo tarp vaisto injekcijų tinkamumas buvo vienas iš pagrindinių diskusijos klausimų kreipimosi procedūros metu. Suabejota, ar į raumenį kas 24 valandas švirkščiamos florfenikolio 20 mg/kg dozės pakaks siekiant išlaikyti aktyvią (veiksmingą) jo koncentraciją infekcijos vietoje laikotarpiu tarp vaisto injekcijų (t. y. 24 valandas).

Pareiškėjas pateikė išsamius farmakodinaminius ir farmakokinetinius duomenis pagal paraiškoje nurodytą indikaciją pasiūlytai vaisto dozei pagrįsti. Šiuos duomenis galima apibendrinti taip:

- Florfenikolio MSK<sub>90</sub> vertės, juo veikiant tikslinius ligų sukėlėjus *M. haemolytica* ir *P. multocida*, svyruoja nuo 0,5–1 µg/ml. Izoliatai, kuriuos tiriant sukaupti MSK duomenys, paimti iš kvėpavimo trakto ligomis sergančių avių 2006–2010 m.
- Remiantis pateiktais farmakodinaminiais duomenimis, galima padaryti šias išvadas:
  - florfenikolis turi aiškiai išreikštą antibakterinį poveikį, o mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) vertės tokios pat arba dar kartą praskiedus didesnės už bandymuose naudotų padermių bakterijų MSK. Naudojant 4 x MSK viršijančią florfenikolio koncentraciją (2 µg/ml), bakterijų skaičius *M. haemolytica* izoliatuose per 4–8 val. sumažėjo 99,9 % (3 logaritmais). Naudojant 2 x MSK viršijančią florfenikolio koncentraciją (0,5–1 µg/ml), bakterijų skaičius *P. multocida* izoliatuose per 10–24 val. taip pat sumažėjo 3 logaritmais. Iš *M. haemolytica* tyrimo duomenų matyti, kad didinant florfenikolio koncentraciją, bakterijų skaičiaus sumažėjimas 3 logaritmais pasiektas per vis trumpesnę laiką; ir
  - praėjus vos dviem florfenikolio veikimo valandoms, pasireiškia jo poantibiotinis (angl. *post-antibiotic*) poveikis (nuo 1 iki 3 valandų koncentracija  $\geq 1$  µg/ml). Atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima teigti, kad, jeigu florfenikolio koncentracija kraujo plazmoje/audinyje viršija MSK daugiau kaip dvi valandas, tikėtina, kad pasireikš žymus poantibiotinis poveikis.
- Nors tiriant *M. haemolytica* padermės bakterijas, nustatytas tam tikras priklausomumo nuo koncentracijos kryptingumas, esant didesnei už MSK antibiotiko koncentracijai arba jai viršijant MSK du kartus, neutralizuojamasis jo poveikis (kinetinės savybės) itin smarkiai nesustiprėja. Taigi, iš esmės florfenikolis veikia kaip antibiotikas, kurio baktericidinis poveikis priklauso nuo laiko. Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis, galima teigti, kad svarbiausias parametras numatant šio antibiotiko veiksmingumą yra laikas, kurį jo koncentracija viršija MSK.
- Remiantis duomenimis, gautais atliekant pagrindinį farmakokinetinių savybių tyrimą, į raumenį sušvirkštus pasiūlytą rekomenduojamą gydomąją dozę, vidutinė didžiausia ~9–10 µg/ml florfenikolio koncentracija kraujo serume susidarė praėjus maždaug 1 val. nuo injekcijos. Apytikris eliminacijos pusėjimo laikas buvo  $13,76 \pm 6,42$  val. Pakartotinai tris dienas avims sušvirkštus po 20 mg/kg kartą per parą (pasiūlytas dozavimo režimas), jų organizme susikaupė šiek tiek vaistinio preparato (akumuliacijos faktorius – 1,48). Vidutinė florfenikolio koncentracija kraujo serume viršijo 1 µg/ml (MSK<sub>90</sub>) iki 18 valandų po rekomenduojamos preparato gydomosios dozės sušvirkštimo.
- Atlikta įvairių florfenikolio pasiskirstymo bronchų sekrete tyrimų su žmonėmis ir įvairių rūšių gyvūnais (kiaulėmis ir veršeliais). Iš tyrimų duomenų matyti, kad plaučių audinyje ir (arba) bronchų sekrete susidaranti florfenikolio koncentracija yra ne mažesnė, nei nustatoma kraujo serume. Nors panašių tyrimų su avimis duomenų nėra, būtų pagrįsta manyti, kad plaučiuose susidarys tokia pati florfenikolio koncentracija, kokia susidaro kraujo plazmoje.

CVMP sutiko, kad MSK ir farmakokinetiniai duomenys – juos vertinant kartu su tuo, kas žinoma apie florfenikolio neutralizuojamąsias kinetines savybes ir poantibiotinį poveikį – patvirtina, kad rekomenduotas (24 val.) intervalas tarp vaisto injekcijų yra tinkamas siekiant išnaikinti tikslinius ligų sukėlėjus, kurių MSK – iki 1 µg/ml, be to, atsižvelgiant į šiuos duomenis galima teigti, kad pasiūlyta 20 mg/kg dozė ir pasiūlytas 24 val. intervalas tarp vaisto injekcijų turėtų būti tinkami klinikinėmis sąlygomis atliekant bandymus pagal su *M. haemolytica* ir *P. multocida* susijusių kvėpavimo sistemos infekcijų gydymo indikaciją. Atkreipiamas dėmesys į tai, kad šiuo metu nėra tarptautiniu mastu patvirtinto avių kvėpavimo ligų sukėlėjų jautrumo florfenikoliui atskaitos taško (angl. *breakpoint*). (Klinikinis jautrumo atskaitos taškas yra MSK vertė, kurią gydytojai praktikai naudoja siekdami priskirti bakterijas prie tam tikrai antibakterinei medžiagai jautrių arba jai atsparių bakterijų, todėl naudojamas kaip klinikinio veiksmingumo vertinimo priemonė.)

### **Dozių nustatymo tyrimas**

Siekdamas patvirtinti pasiūlytą rekomenduojamą gydomąją dozę, pareiškėjas atliko išsamų dozės nustatymo tyrimą, naudodamas eksperimentinį kvėpavimo ligų modelį, pagal kurį bandomieji gyvūnai buvo užkrečiami *Mannheimia haemolytica*. Iš šio tyrimo rezultatų matyti, kad kartą per parą 10, 20 arba 30 mg/kg dozėmis naudojamas florfenikolis buvo veiksmingas gydant *M. haemolytica* sukelta pneumonija sergančias avis. Atsižvelgiant į tiesinių rektalinės temperatūros (pirminis kintamasis) 4-ą ir 6-ą dieną kryptingumo analizių duomenis, galima teigti, kad dozės ir atsako santykis stabilizavosi naudojant florfenikolio 20 mg/kg dozę. Antriniai kintamieji (pvz., gyvūnų žūstamumas, patogenų regeneracija, plaučių svoris, pažeistų audinių svoris) patvirtina, kad 20 mg/kg dozė yra pranašesnė už 10 mg/kg. Tačiau didinti dozę iki 30 mg/kg nenaudinga.

Pasirinkta dozė ir intervalas tarp vaisto injekcijų neprieštaravo su farmakokinetinėmis ir farmakodinaminėmis savybėmis susijusioms išvadoms. Atsižvelgiant į farmakokinetinius duomenis, sutinkama, kad dozė, pasirinkta remiantis šio tyrimo duomenimis, taip pat turėtų padėti numatyti tikėtiną vaisto veiksmingumą prieš *P. multocida*.

### **Natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas**

Natūraliomis sąlygomis pareiškėjas atliko vieną tyrimą, kad nustatytų bandomojo preparato veiksmingumą ir saugumą gydant natūraliai įgytomis kvėpavimo sistemos infekcijomis sergančias avis, tris dienas kartą per parą joms į raumenį švirkščiant po 20 mg florfenikolio/kg kūno svorio. Tyrimas buvo atliekamas keliose tyrimo vietose Vokietijoje ir Ispanijoje. Kalbant apie tyrimo modelį, natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas buvo vykdomas vadovaujantis EMA (CVMP) gairėse pateiktomis rekomendacijomis. Remdamasis natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo rezultatais, pareiškėjas priėjo prie išvados, kad pagal pirminį veiksmingumo parametras – nesėkmingo gydymo atvejų skaičių – Nuflor galima laikyti pranašesniu (4-ą dieną) arba ne prastesniu (11-ą dieną) už teigiamo poveikio kontrolinį preparatą, kurio sudėtyje yra 100 mg/ml oksitetraciklino, gydant su *M. haemolytica* arba *P. multocida* susijusiomis kvėpavimo ligomis sergančias avis. Tyrimo išvadoms pritarta. Nors buvo abejonių dėl oksitetraciklino, kuris naudotas kaip teigiamo poveikio kontrolinis preparatas, pritariama, kad pasirinkto palyginamojo preparato informaciniuose dokumentuose nurodyta, kad šiuo vaistu galima gydyti avių kvėpavimo ligas ir kad tai yra plačiai naudojama pirmos eilės gydymo priemonė, kuri tikriausiai ir bus naudojama nesant informacijos apie ligą sukėlusiu organizmų jautrumą. Todėl sprendimas naudoti šį vaistą kaip teigiamo poveikio kontrolinį preparatą neprieštaruoja esamoms rekomendacijoms ir yra pagrįstas.

### **Išvada**

Apsvarstęs visus pareiškėjo raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad turimų duomenų pakanka siekiant patvirtinti Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir avims veiksmingumą gydant su *M. haemolytica* ir *P. multocida* susijusias avių kvėpavimo ligas, tris dienas iš eilės į raumenį švirkščiant 20 mg/kg paros dozę. Tačiau CVMP sutarė, kad reikia iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos 4.9 skyrių siekiant paaiškinti, kad rekomenduojama gydomoji dozė ir intervalas tarp injekcijų gydant avis nustatyti remiantis laiku, kurį vidutinė florfenikolio koncentracija išlieka didesnė už MSK<sub>90</sub> (žr. III priedą).

## **3. Naudos ir rizikos vertinimas**

### **Įžanga**

Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir avims sudėtyje yra veikliosios medžiagos florfenikolio. Florfenikolis struktūriškai susijęs su tiamfenikoliu, o jų farmakologinės charakteristikos panašios. Šios

veikliosios medžiagos yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti keliose Europos Sąjungos šalyse pagal kvėpavimo ligomis sergančių galvijų ir kiaulių gydymo indikaciją.

Nagrinėjamoje paraiškoje, kuri pateikta decentralizuotos procedūros būdu, prašoma išplėsti esamą Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams rinkodaros teisę, siekiant papildyti ją dar vienos paskirties gyvūnų rūšies – avių – gydymo indikacija.

#### **Tiesioginė terapinė nauda**

Florfenikolio nauda yra ta, kad juo galima veiksmingai gydyti su jautriomis *M. haemolytica* ir *P. multocida* susijusias avių kvėpavimo ligas.

#### **Papildoma nauda**

Nėra.

#### **Rizikos vertinimas**

Kokybė, naudotojų saugumas, pavojus aplinkai ir likučiai nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

#### **Paskirties gyvūnų saugumas**

Šios kreipimosi procedūros metu ši dokumentų rinkinio dalis nebuvo vertinama, nes referencinė valstybė narė jokių rūpestį keliančių klausimų nepateikė, tokių klausimų neiškilo ir šios procedūros metu, o vaisto dozė paliekama tokia pati, kokią pasiūlė ir patvirtino referencinė valstybė narė.

#### **Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės**

Preparato dokumentuose pateikti įspėjimai neprieštarauja 2.4 skyriuje toliau nurodytam pakeitimui. Dėl šios kreipimosi procedūros papildomų rizikos valdymo ar mažinimo priemonių įgyvendinti nereikia. Su dideliu nesėkmingo gydymo atvejų skaičiumi ir tariama veiksmingumo stoka susijęs rūpestį keliantis klausimas aptartas vertinant veterinarinio vaisto naudą.

#### **Naudos ir rizikos santykio vertinimas**

Apskritai, laikomasi nuomonės, kad Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir avims naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Su preparato veiksmingumu susijęs rūpestį kėlęs klausimas, visų pirma didelis nesėkmingo gydymo atvejų skaičius, įvertintas ir patvirtinta, kad preparato veiksmingumas gydant su *M. haemolytica* ir *P. multocida* susijusias avių kvėpavimo ligas, tris dienas į raumenį švirkščiant 20 mg/kg kūno svorio paros dozę, įrodytas.

#### **Išvada**

Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, susijusius su rūpestį keliančiais klausimais, kuriuos buvo numatyta apsvarstyti šios kreipimosi procedūros metu, Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) priėjo prie išvados, kad vaisto naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

## **Pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką**

Apsvarstęs visus raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad:

- MSK ir farmakokinetiniai duomenys - juos vertinant kartu su tuo, kas žinoma apie florfenikolio neutralizuojamąsias kinetines savybes ir poantibiotinį poveikį – patvirtina, kad rekomenduotas (24 val.) intervalas tarp vaisto injekcijų yra tinkamas siekiant išnaikinti tikslinius kvėpavimo trakto ligų sukėlėjus, kurių MSK – iki 1 µg/ml, jei avys gydomos pasiūlyta florfenikolio 20 mg/kg kūno svorio doze;

- pasiūlytas dozavimo planas patvirtintas dozės nustatymo tyrimu, kurį atliekant naudotas eksperimentinis kvėpavimo ligų modelis, pagal kurį bandomieji gyvūnai buvo užkrečiami *Mannheimia haemolytica*; ir kad
- vadovaujantis EMA (CVMP) gairėse pateiktomis rekomendacijomis natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas patvirtino, kad Nuflor, naudojamas pagal pasiūlytą dozavimo planą, ne prastesnis už patvirtintą referencinį preparatą Terramycin 100 mg/ml, kai juo gydomos su *Mannheimia haemolytica* arba *Pasteurella multocida* susijusiomis kvėpavimo ligomis sergančios avys.

Bendra išvada yra ta, kad veiksmingumo duomenų visumos pakanka siekiant patvirtinti Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir avims veiksmingumą gydant su *M. haemolytica* ir *P. multocida* susijusias avių kvėpavimo ligas, tris dienas iš eilės į raumenį švirkščiant 20 mg/kg paros dozę. Tačiau CVMP sutarė, kad reikia iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos 4.9 skyrių siekiant paaiškinti, kad rekomenduojama gydomoji dozė ir intervalas tarp vaisto injekcijų gydant avis buvo nustatyti remiantis laiku, kurį vidutinė florfenikolio koncentracija išlieka didesnė už MSK<sub>90</sub>.

Todėl CVMP priėjo prie išvados, kad, nepaisant Danijos išreikštų prieštaravimų, galima suteikti galvijams ir avims skirtą Nuflor 300 mg/ml injekcinio tirpalo rinkodaros teisę, kadangi bendras šio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau reikia iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, kaip rekomenduojama III priede.

### **III Priedas**

**Pakeitimai atitinkamuose veterinarinio vaisto aprašo,  
ženklinimo ir informacinio lapelio skyriuose**

Galiojantys veterinarinio vaisto aprašas, ženklینimas ir informacinis lapelis yra galutiniai koordinavimo grupės procedūros metu patvirtinti teksto variantai su šiais pakeitimais:

## **Įrašyti šį tekstą į atitinkamus produkto informacijos skyrius:**

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

.....

##### **Avims:**

.....

Farmakokinetiniai tyrimai parodė, kad vidutinė koncentracija plazmoje išlieka didesnė nei MSK<sub>90</sub> (1 µg/ml) iki 18 val. po rekomenduojamos vaisto dozės sušvirkštimo. Pateikti ikiklinikiniai duomenys patvirtina rekomenduojamą gydymo intervalą (24 val.) tikslinių patogenų, kurių MSK yra iki 1 µg/ml, atžvilgiu.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

.....

##### **Avims:**

.....

Farmakokinetiniai tyrimai parodė, kad vidutinė koncentracija plazmoje išlieka didesnė nei MSK<sub>90</sub> (1 µg/ml) iki 18 val. po rekomenduojamos vaisto dozės sušvirkštimo. Pateikti ikiklinikiniai duomenys patvirtina rekomenduojamą gydymo intervalą (24 val.) tikslinių patogenų, kurių MSK yra iki 1 µg/ml, atžvilgiu.