

Liite I

Eläinlääkevalmisteen nimi, lääkemuoto, vahvuus, kohde-eläinlajit, annostelureitti, myyntiluvan haltija jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Tuotteen nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Itävalta	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Itävalta	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Bulgaria	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Kypros	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Kreikka	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Tsekin tasavalta	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Tanska	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Eesti	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Tuotteen nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Suomi	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Ranska	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Ranska	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Saksa	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Saksa	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Kreikka	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Kreikka	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Unkari	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Irlanti	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Irlanti	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Tuotteen nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Italia	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Ranska	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Latvia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Liettua	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Alankomaat	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Norja	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Tuotteen nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Puola	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Portugali	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugali	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Romania	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Romania	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Slovakia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Alankomaat	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Tuotteen nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Espanja	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Espanja	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle
Yhdistynyt Kuningaskunta	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Yhdistynyt Kuningaskunta	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injektioneste, liuos	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Nauta	Ihon alle

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Resflor injektioneste, liuos ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Resflor injektioneste, liuos (jäljempänä "Resflor") on naudoille tarkoitettu injektio-liuos, jonka vaikuttavat aineet ovat florfenikoli ja fluniksiini. Sillä hoidetaan kuumeisia hengitystieinfektioita, joiden aiheuttaja on *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni*. Suositeltu annos on 40 mg florfenikolia ja 2,2 mg fluniksiinia painokiloa kohden (2 ml / 15 kg) nahanalaisena kertainjektiona.

Myyntiluvan haltija Intervet International BV jätti tyypin II muutoshakemuksen, joka koski *Mycoplasma bovis* -bakteerin lisäämistä kohdepatogeeniksi. Hakemus toimitettiin Ranskaan, joka oli viitejäsenvaltio, sekä Itävaltaan, Belgiaan, Bulgariaan, Kyprokseen, Tšekkiin, Tanskaan, Viroon, Suomeen, Saksaan, Kreikkaan, Unkariin, Irlantiin, Italiaan, Latviaan, Liettuaan, Luxemburgiin, Alankomaihin, Norjaan, Puolaan, Portugaliin, Romaniaan, Slovakiaan, Sloveniaan, Espanjaan ja Yhdistyneeseen kuningaskuntaan, jotka olivat asianomaisia jäsenvaltioita. Muutosta koskeva menettely (FR/V/0167/01/II/017) aloitettiin 28. tammikuuta 2013.

Kun menettely oli tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (eläinlääkkeet) (CMDv) käsiteltävänä, Tanska ja Saksa havaitsivat mahdollisen vakavan eläinten terveyteen liittyvän riskin, joka koski tehon osoittamista kliinisissä tutkimuksissa ja Resflorin suositellun annoksen perusteluita, kun valmisteella hoidetaan *Mycoplasma bovis* -bakteerin aiheuttamia hengitystieinfektioita, sillä tähän saattaa liittyä suurentunut mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riski.

Kysymys jäi avoimeksi, joten CMDv aloitti komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 1 kohdan mukaisen menettelyn 6. marraskuuta 2013. Koska viitejäsenvaltio ja asianomaiset jäsenvaltiot eivät päässeet yhteisymmärrykseen muutoksesta, Ranska siirsi asian 24. tammikuuta 2014 eläinlääkekomitean käsiteltäväksi komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Jotta Tanskan ja Saksan esittämät huolenaiheet voitaisiin ratkaista, myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan kaikki saatavilla olevat Resflorin tehoa koskevat tiedot sekä perustelut suositellulle hoitoannokselle ja vuonna 2012 tehdyn pääaltistustutkimuksen tutkimusasetelman soveltuvuudelle. Lisäksi myyntiluvan haltijan oli käsiteltävä sitä, miten valmisteen käyttö *M. bovis* -bakteeria vastaan saattaa vaikuttaa mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen tai lisätä sen riskiä.

MIC-tiedot ja *M. bovis* -bakteerin resistenssin kehittyminen florfenikolia vastaan

Tällä hetkellä ei ole käytössä vakiomenetelmää florfenikolin pienimmän *M. bovis* -bakteerin kasvun estävän lääkepitoisuuden (MIC) määrittämistä varten. Myyntiluvan haltijan toimittamien prekliinisten tietojen perusteella florfenikolin MIC-arvot olivat kuitenkin alueella 0,5 ja > 64 µg/ml *M. bovis* -kannoissa, jotka oli eristetty useissa EU:n jäsenvaltioissa vuosina 2007–2013. *M. bovis* -kokonaispopulaation MIC₉₀-arvo oli 4 µg/ml.

M. bovis on altistunut florfenikolille Resflorille suositellulla altistumistasolla lähes kahden vuosikymmenen ajan. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida päätellä, että *M. bovis* -bakteerin herkkyys olisi alentunut kyseisenä aikana.

Resflorin suositellun annoksen ei odoteta lisäävän erityisesti riskiä siitä, että *M. boviksen* herkkyys florfenikolille muuttuu. Kaikkien antibioottien käyttö lisää kuitenkin resistenssiä, joten harkittu käyttö on aina suositeltavaa.

Kliiniset tiedot

Resflorin teho *M. boviksen* aiheuttaman hengitystieinfektion hoidossa osoitettiin kahdessa koemallissa (vuosina 2008 ja 2012) ja kahdessa kliinisessä kenttätutkimuksessa (vuosina 2004 ja 2005).

Vuonna 2008 tehty kokeellinen tutkimus oli sokkoutettu, satunnaistettu ja hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen. Tutkimuksen sisäinen validiteetti varmistettiin vertaamalla tutkittua valmistetta Resfloria negatiiviseen vertailuryhmään (keittosuolaliuos). Käytössä oli toinen positiivinen vertailuryhmä, jota hoidettiin pelkästään florfenikolia sisältävällä valmisteella, joskin on pantava merkille, että kyseistä valmistetta ei ole hyväksytty *M. boviksen* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoitoon. Tutkimus vahvisti, että Resflor oli tehokkaampi kuin lumelääke (keittosuolaliuos) *M. boviksen* aiheuttaman nautakarjan kuljetuskuhkokuumeen hoidossa. Lisäksi Resflor-hoitoa saaneiden vasikoiden kuume laski nopeammin ja käyttäytymispisteet paranivat ensimmäisten yhdeksän tunnin aikana nopeammin kuin pelkkää florfenikolia saaneiden vasikoiden. Siksi tutkimus osoitti myös, että kiinteän yhdistelmävalmisteen, joka sisältää 40 mg florfenikolia ja 2,2 mg fluniksiinia painokiloa kohden (Resflor), hoidollinen hyöty on parempi kuin pelkän florfenikolin annoksella 40 mg painokiloa kohden.

Vuonna 2012 tehty altistumismalli oli satunnaistettu, sokkoutettu ja hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen. Testattua ryhmää verrattiin kahteen vertailuryhmään, yhteen negatiiviseen (keittosuolaliuos) ja yhteen positiiviseen. Positiivisessa vertailuryhmässä käytetty vertailuvalmiste sisältää tulatromysiinia, ja se on hyväksytty *M. Boviksen* aiheuttaman nautakarjan kuljetuskuhkokuumeen hoitoon. Sitä ei kuitenkaan voitu käyttää yksinään tässä tutkimuksessa, sillä muuten florfenikolia ja fluniksiinia sisältävä testattava valmiste olisi ollut etulyöntiasemassa. Siksi hoitoryhmien vertailukelpoisuus varmistettiin antamalla tulatromysiinia sisältävän valmisteen kanssa fluniksiinia sisältävää valmistetta. Tämä vastaa eläinlääkekomitean tilastotieteellisiä periaatteita koskevan ohjeen (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ suosituksia, joilla pyritään välttämään harhoja.

Eläimiä seurattiin riittävän pitkään, jotta vertailuryhmässä havaittiin sama kliininen taudin eteneminen kuin kentällä. Lopullinen tulos ja uusiutumiskorkeus arvioitiin, kun Resflorin antimikrobinen vaikutus oli päättynyt. Onnistumisaste päivänä 4 ja päivänä 7 (ensisijaiset päätetapahtumat) oli Resflor-ryhmässä merkittävästi korkeampi kuin keittosuolaliuosta saaneessa ryhmässä (päivä 4: Resflor 96,9 % ja keittosuolaliuos 61,9 %; päivä 7: Resflor 92,2 % ja keittosuolaliuos 47,6 %; $p < 0,0001$ - Fischerin tarkka testi). Resflorin ja tulatromysiinin onnistumisasteen yhdenvertaisuus osoitettiin päivänä 4 ja päivänä 7, sillä 97,5 prosentin luottamusvälin alaraja oli alle 15 prosenttia. Niinpä Resflor on tehokkaampi kuin keittosuolaliuos ja yhtä tehokas kuin tulatromysiinin ja fluniksiinin yhdistelmä.

Vuonna 2004 tehty kenttätutkimus oli hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen. Siinä verrattiin pelkästään florfenikolia sisältävää valmistetta (40 mg/kg) ja Refloria nahanalaisena kertainjektiona nautakarjan kuljetuskuhkokuumeen hoidossa. Tutkimus osoitti Resflorin tehon pääasiallisten patogeenien aiheuttaman nautakarjan kuljetuskuhkokuumeen hoidossa. *Mannheimia haemolytica* oli yleisin patogeeni ennen hoitoa (142 isolaattia). Seuraavaksi yleisin oli *Mycoplasma bovis* (63 isolaattia), ja sen jälkeen tuli *Pasteurella multocida* (50 isolaattia). Vaikka pelkkää florfenikolia sisältävää valmistetta, jota käytettiin vertailussa, ei ole hyväksytty *M. bovis* -infektioiden hoitoon, se osoitettiin tehokkaaksi vuonna 2008 tehdyssä *M. bovis* -koemallissa. Resflorin osoitettiin olevan merkittävästi tehokkaampi kuin florfenikoli yksinään käytettynä, sillä kuume oli laskenut enemmän, masentuneisuus

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

väheni ja hengityspisteet olivat paremmat kuusi tuntia hoidon jälkeen. Merkittävää eroa ei pystytty osoittamaan kumulatiivisessa onnistumisasteessa 4–10 päivää hoidon jälkeen (pelkän florfenikolin kumulatiivinen onnistumisaste oli 79,4 prosenttia ja Resflorin 83,5 prosenttia).

Myyntiluvan haltija analysoi tämän tutkimuksen takautuvasti uudelleen käyttämällä niiden tapausten alaryhmää, joissa *M. bovis* -testi oli positiivinen tutkimuksen alkaessa. Tutkimukseen osallistuneilta vasikoilta otettiin päivänä 0 ennen hoitoa syvältä suojatut nielunäytteet. Tulokset osoittavat, että onnistumisaste (84 %) oli tämän alaryhmän kummassakin hoidetussa ryhmässä lähellä kokonaispopulaation onnistumisastetta (83,5 prosenttia Resflor-ryhmässä ja 79,4 prosenttia pelkkää florfenikolia saaneiden ryhmässä).

Vuonna 2005 tehdyssä monikeskustutkimuksessa verrattiin pelkkää florfenikolia sisältävän valmisteiden ja tulatromysiinin tehoa luontaisesti puhjenneiden nautakarjan kuljetuskeuhkokuume-epidemioiden hoidossa. Koska ainoastaan pelkkää florfenikolia sisältävää valmistetta testattiin, florfenikolin antimikrobista vaikutusta voitiin vertailla ainoastaan tulatromysiinin tehoon. Tulatromysiinin ja florfenikolin kuumetta alentava vaikutus oli kliinisesti samankaltainen, mutta tilastollisesti merkitsevät erot olivat florfenikolin eduksi päivinä 2 ja 3. Tutkimuksen lopussa (päivänä 18) 61 tapauksen hoito 87 tapauksesta (70,1 %) oli onnistunut, kun hoitona oli florfenikoli, ja 68 tapauksen hoito 89 tapauksesta (76,4 %) oli onnistunut, kun hoitona oli tulatromysiini. Päivittäisten epäonnistumisasteiden ero kahdessa hoitoryhmässä päivien 5 ja 18 välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä minään kyseisistä päivistä. Sama koskee kumulatiivisten epäonnistumisasteiden eroa päivinä 5–18 (29,9 % ja 23,6 %; $p = 0,3682$).

Tilastollisen lisäanalyysin avulla osoitettiin, että florfenikoli on yhtä tehokas kuin positiivinen kontrolli mitattuna kliinisellä paranemisasteella päivänä 7. Hoidon epäonnistumiset päivien 8–18 välillä luettiin uusiutumiksi. Florfenikoliryhmän kliinistä paranemisastetta (88,5 %) verrattiin tulatromysiiniryhmään (82 %), ja merkittävä yhdenvertaisuus päivänä 7 vahvistettiin.

Käsittely

Siitä, miten farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tietoja pitäisi soveltaa *M. bovis* -infektioiden hoidossa, on vähän tietoa. Koska mykoplasman herkkyystestausta eläimillä ei ole standardoitu ("todellista" MIC₉₀-arvoa ei voida varmuudella määrittää), CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute) ei ole hyväksynyt mitään MIC-raja-arvoja mykoplasma-lajeille ja koska farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta ei ole näytetty toteen, tämän lähestymistavan ennustavasta merkityksestä ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa analyysissä on liian monta epävarmuustekijää, jotta annos voitaisiin perustella. Siksi *M. bovis* -aiheuttaman nautakarjan kuljetuskeuhkokuumeen hoitoon suositellun annoksen, joka on 40 mg florfenikolia ja 2,2 mg fluniksiinia painokiloa kohden nahanalaisena kertainjektiona, perusteluna ovat kliiniset tiedot. Kaksi kokeellista tutkimusta ja kenttätutkimusten takautuvat analyysit osoittavat, että Resflorin annos ja hoidon kesto ovat riittävät *M. bovis* -aiheuttaman nautakarjan kuljetuskeuhkokuumeen hoidossa. Toimitettujen tutkimusten toteutustapaa pidettiin hyvänä.

Koska vakiomenetelmää MIC-arvon määrittämistä varten ei ole, resistenssin kehitystä on vaikea seurata eri julkaisuista. Käytettävissä olevien tietojen perusteella Resflorin suositellun annoksen ei odoteta lisäävän erityisesti riskiä siitä, että *M. bovis* -herkkyys florfenikolille muuttuu. Kaikkien antibioottien käyttö lisää kuitenkin resistenssiä, joten harkittu käyttö on aina suositeltavaa.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Hyötyjen arviointi

Kaksi kokeellista tutkimusta ja kenttätutkimusten takautuvat analyysit osoittavat, että Resflorin suositeltu annos ja hoidon kesto ovat riittäviä *M. Boviksen* aiheuttaman nautakarjan kuljetuskeuhkokuumeen hoidossa.

Jos florfenikoli hyväksytään *M. Boviksen* aiheuttaman hengityselinsairauden hoitoon, ratkaisevan tärkeitä mikrobilääkkeitä ei tarvitse käyttää, jolloin muihin luokkiin kuuluvien antibioottien, kuten makrolidien ja fluorokinolonien, käytöstä johtuva resistenttien kantojen kehittymiseen liittyvä valintapaine pienenee.

Mykoplasmainfektioita koskevan nykytietämyksen mukaan florfenikolin ja fluniksiinin yhdistelmällä saavutetaan parempi kliininen onnistumisaste kuin yhdellä antibiootilla. Fluniksiini on markkinoiden tehokkaimpia tulehdusta ehkäiseviä aineita, ja sillä on tärkeitä vaikutuksia *M. bovis* -keuhkokuumeen patofysiologiaan sekä kliinisiin parametreihin (peräsuolesta mitattu lämpö laskee nopeammin ja käyttäytymispisteet paranevat ensimmäisten yhdeksän tunnin aikana nopeammin kuin pelkällä florfenikolilla).

Riskien arviointi

Tässä lausuntopyyntömenettelyssä ei arvioitu laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttäjien turvallisuutta, ympäristöriskiä tai jäämiä.

Resistenssi

Koska vakiomenetelmää MIC-arvon määrittämistä varten ei ole, *M. boviksen* resistenssin kehitystä florfenikolia vastaan on vaikea seurata.

Mycoplasma bovis on altistunut florfenikolille Resflorille suositellulla altistumistasolla lähes kahden vuosikymmenen ajan. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida päätellä, että *M. boviksen* herkkyys olisi alentunut kyseisenä aikana.

Resflorin käytön ei odoteta vähentävän erityisesti riskiä siitä, että *M. boviksen* herkkyys florfenikolille muuttuu. Kaikkien antibioottien käyttö lisää kuitenkin resistenssiä, joten harkittu käyttö on aina suositeltavaa.

Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet

Tuotetiedoissa olevat varoitukset ovat edelleen asianmukaiset. Tämä lausuntopyyntömenettely ei anna aiheutta uusiin riskinhallintatoimiin tai riskejä lieventäviin toimiin.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Resflorin teho *M. boviksen* aiheuttaman nautakarjan kuljetuskeuhkokuumeen hoidossa on osoitettu, eikä valmisteen käytön yhteydessä ole tunnistettu erityistä mikrobilääkeresistenssin riskiä tai muita riskejä.

Johtopäätökset hyöty-riskisuhteesta

Hyöty-riskisuhde on suotuista, jos *M. bovis* lisätään Resflorin käyttöaiheeseen neljänneksi nautakarjan kuljetuskeuhkokuumeen patogeeniksi.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi toimitettuja tietoja (kahta kokeellista tutkimusta ja kahta kenttätutkimusta) koskevien kliinisten tulosten perusteella, että Resflorin annos ja hoidon kesto *M. bovis* aiheuttaman nautakarjan kuljetuskuhkokuumeeseen hoidossa ovat asianmukaiset.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että erityistä mikrobilääkeresistenssin riskiä ei ole tunnistettu, kun tätä valmistetta käytetään suositellulla annoksella.

Eläinlääkekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suositteli valmisteeseen nimeltä Resflor injektioneste, liuos (ks. liite I) myyntiluvan ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Voimassa oleva valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.