

I priedas

Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumo, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Austrija	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austrija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Bulgarija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Kipras	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Graikija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Čekijos Respublika	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Danija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Estija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Suomija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Prancūzija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Prancūzija	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Vokietija	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Vokietija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Graikija	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Graikija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Vengrija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Airija	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Airija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Italija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Prancūzija	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Lietuva	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Liuksemburgas	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Nyderlandai	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Norvegija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lenkija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Portugalija	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugalija	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Rumunija	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumunija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Slovakija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Slovėnija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nyderlandai	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Ispanija	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Ispanija	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda
Jungtinė Karalystė	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Jungtinė Karalystė	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Resflor injekcinio tirpalo ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

Resflor injekcinis tirpalas (toliau – Resflor) – tai galvijams naudojamas injekcinis tirpalas, kurio sudėtyje yra veikliųjų medžiagų florfenikolio ir fluniksino. Juo gydomos su pireksija susijusios kvėpavimo takų infekcijos, kurias sukelia bakterijos *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni*. Rekomenduojama dozė – 40 mg florfenikolio ir 2,2 mg fluniksino/kg kūno svorio (KS) (2 ml/15 kg KS); ją reikia sušvirkšti po oda atliekant vieną injekciją.

Rinkodaros leidimo turėtojas, bendrovė „Intervet International BV.“, pateikė paraišką dėl II tipo variacijos, siekdama papildyti tikslinių ligos sukėlėjų sąrašą bakterija *Mycoplasma bovis*. Paraiška pateikta referencinei valstybei narei Prancūzijai ir susijusioms valstybėms narėms Austrijai, Belgijai, Bulgarijai, Kiprui, Čekijai, Danijai, Estijai, Suomijai, Vokietijai, Graikijai, Vengrijai, Airijai, Italijai, Latvijai, Lietuvai, Liuksemburgui, Nyderlandams, Norvegijai, Lenkijai, Portugalijai, Rumunijai, Slovakijai, Slovėnijai, Ispanijai ir Jungtinei Karalystei. Rinkodaros leidimo sąlygų keitimo procedūra (FR/V/0167/01/II/017) pradėta 2013 m. sausio 28 d.

Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupėje (CMD(v)) vykdomos rinkodaros leidimo sąlygų keitimo procedūros metu Danija ir Vokietija nustatė galimą rimtą pavojų gyvūnų sveikatai, susijusį su veiksmingumo įrodymu atliekant klinikinius tyrimus ir rekomendacijos dėl gydomosios Resflor dozės gydant *Mycoplasma bovis* sukeltas kvėpavimo takų infekcijas pagrindu, kuris gali būti susijęs su padidėjusia atsparumo antimikrobinėms medžiagoms išsivystymo rizika.

Šis klausimas nebuvo išspręstas, todėl 2013 m. lapkričio 6 d. pradėta Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 1 dalyje numatyta CMD(v) procedūra. Kadangi referencinei ir susijusioms valstybėms narėms nepavyko susitarti dėl šio sąlygų keitimo, 2014 m. sausio 24 d. Prancūzija perdavė šį klausimą Veterinarinių vaistų komitetui pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalį.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Siekiant išspręsti Danijos ir Vokietijos iškeltus nerimą keliančius klausimus, rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta pateikti visus turimus su Resflor veiksmingumu susijusius duomenis, taip pat rekomendacijos dėl gydomosios dozės ir 2012 m. atliktam pagrindiniam tyrimui pasirinkto tyrimo modelio tinkamumo pagrindimą. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas turėjo įvertinti, ar vaisto naudojimas siekiant išgydyti *M. bovis* sukeltą infekciją gali prisidėti prie atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo arba padidinti tokią riziką.

MSK duomenys ir *M. bovis* atsparumo florfenikoliui vystymasis

Šiuo metu standartizuoto metodo, pagal kurį būtų galima nustatyti *M. bovis* veikiančią mažiausią slopinamąją florfenikolio koncentraciją (MSK), nėra. Vis dėlto, remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, kuriuos pateikė rinkodaros leidimo turėtojas, 2007–2013 m. keliose ES valstybėse narėse išskirtų *M. bovis* padermių bakterijas veikianti florfenikolio MSK svyravo nuo 0,5 iki >64 µg/ml. Bendrą *M. bovis* bendrąją populiaciją veikianti MSK₉₀ buvo 4 µg/ml.

Beveik du dešimtmečius *M. bovis* buvo veikiamas tokios koncentracijos florfenikoliu, kokia rekomenduojama naudojant Resflor. Remiantis turimais duomenimis padaryti išvada, kad *M. bovis* jautrumas per šį laikotarpį sumažėjo, negalima.

Manoma, kad Resflor naudojant rekomenduojamomis dozėmis, ypatingo *M. bovis* jautrumo florfenikoliui padidėjimo pavojaus neturėtų kilti. Vis dėlto, nepaisant to, kaip antibiotikai naudojami, bakterijų atsparumas jiems didės, todėl visais atvejais tokius vaistus reikia rekomenduoti vartoti racionaliai.

Klinikinių tyrimų duomenys

Resflor veiksmingumas gydant *M. bovis* sukeltas kvėpavimo takų infekcijas įrodytas su dviem eksperimentiniais modeliais (tyrimai atlikti 2008 ir 2012 m.) ir atliekant du klinikinius tyrimus natūraliomis sąlygomis (2004 ir 2005 m.).

2008 m. atliktas eksperimentinis tyrimas buvo aklas, atsitiktinių imčių ir geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimus atitikęs tyrimas. Tiriamuoju vaistu Resflor gydomi gyvūnai buvo lyginami su neigiamos kontrolės grupe (gyvūnams buvo leidžiamas druskos tirpalas) siekiant užtikrinti vidinį tyrimo patikimumą. Kitos teigiamos kontrolės grupės gyvūnai buvo gydomi florfenikolio monopreparatu, tačiau reikia atkreipti dėmesį į tai, kad šis vaistas neįregistruotas *M. bovis* sukeltoms kvėpavimo takų infekcijoms gydyti. Tyrimas patvirtino Resflor pranašumą prieš placebo (druskos tirpalą) gydant *M. bovis* sukeltas galvijų kvėpavimo sistemos ligas (GKSL). Be to, palyginti su veršeliais, kurie buvo gydomi vienu florfenikoliu, per pirmas 9 valandas Resflor gydytų karščiuojančių veršelių temperatūra ir balų skaičius pagal elgesio vertinimo skalę sumažėjo greičiau. Todėl šis tyrimas taip pat patvirtino fiksuoto 40 mg florfenikolio ir 2,2 mg fluniksino/kg KS derinio (Resflor) gydomąją naudą, palyginti su vieno florfenikolio 40 mg/kg KS doze.

2012 m. atliktas pagrindinis tyrimas su dirbtinai užkrėstų gyvūnų modeliu buvo atsitiktinių imčių, aklas ir GKP reikalavimus atitikęs tyrimas. Tiriamoji grupė buvo lyginama su dviem kontrolinėmis grupėmis – viena neigiamos kontrolės (druskos tirpalas) ir teigiamos kontrolės grupe. Teigiamos kontrolės grupėje naudoto referencinio vaisto sudėtyje yra tulatromicino, ir jis yra įregistruotas su *M. bovis* susijusių GKSL gydymui ir prevencijai. Tačiau šiame tyrime šio vaisto nebuvo galima naudoti vieno, nes tai būtų suteikę pranašumą tiriamajam vaistui, kuris yra sudėtinis florfenikolio ir fluniksino preparatas. Todėl, siekiant užtikrinti gydymo grupių palyginamumą, kartu su tulatromicino preparatu buvo naudojamas fluniksino preparatas. Tai atitinka CVMP gairėse dėl statistikos principų (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ pateikiamas rekomendacijas, kaip išvengti tyrimo šališkumo.

Tolesnio gyvūnų stebėjimo (kontrolinis) laikotarpis buvo pakankamai ilgas, kad kontrolinėje grupėje klinikinę ligos eigą būtų galima stebėti tiek pat, kaip natūraliomis sąlygomis. Galutiniai gydymo rezultatai ir recidyvo rizika buvo vertinami, kai antimikrobinis Resflor poveikis baigėsi. Resflor grupėje išgydytų gyvūnų procentinė dalis 4-ą ir 7-ą dieną (pirminės vertinamosios baigtys) buvo gerokai didesnė, nei grupėje, kurioje buvo naudojamas druskos tirpalas (4-a diena: Resflor – 96,9 %, druskos tirpalas – 61,9 %; 7-a diena: Resflor – 92,2 %, druskos tirpalas – 47,6 %; $p < 0,0001$ – Fišerio (*Fischer*) tikslusis kriterijus). Tai, kad pagal išgydytų gyvūnų procentinę dalį Resflor yra ne prastesnis už tulatromiciną, įrodyta 4-ą ir 7-ą dieną, nes apatinė 97,5 % pasikliautinojo intervalo riba buvo mažesnė, nei 15 %. Todėl Resflor laikomas pranašesniu už druskos tirpalą ir ne prastesniu už tulatromicino ir fluniksino derinį.

2004 m. natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas – tai GKP reikalavimus atitinkantis tyrimas, kurio metu galvijų kvėpavimo sistemos liga buvo gydoma florfenikolio monopreparatu (40 mg/kg) ir Resflor, vieną vaisto dozę suleidžiant po oda. Šis tyrimas įrodė Resflor veiksmingumą gydant su pagrindiniais ligos sukėlėjais susijusias GKSL. Prieš gydymą *Mannheimia haemolytica* buvo labiausiai paplitęs ligos sukėlėjas (142 izoliatai). Antras ligos sukėlėjas pagal paplitimą buvo *Mycoplasma bovis* (63 izoliatai), po kurio sekė *Pasteurella multocida* (50 izoliatų). Nors florfenikolio monopreparatas, kuris buvo

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.

naudojamas kaip palyginamasis vaistas, neįregistruotas *M. bovis* sukeliamų infekcijų gydymui, 2008 m. atlikus tyrimą su *M. bovis* eksperimentiniu modeliu įrodyta, kad jis yra veiksmingas. Atlikus tyrimą nustatyta, kad Resflor yra gerokai pranašesnis už vieną florfenikolį, nes jį naudojant karščiuojančių gyvūnų temperatūra sumažėjo labiau, buvo užfiksuota mažiau depresijos atvejų ir gyvūnų kvėpavimo funkcijos vertinimas praėjus 6 valandoms po gydymo buvo geresnis. Palyginus kumuliacinę išgydytų gyvūnų procentinę dalį 4-ą–10-ą dieną po gydymo, reikšmingo skirtumo nenustatyta (naudojant vieną florfenikolį – 79,4 %, naudojant Resflor – 83,5 %).

Rinkodaros leidimo turėtojas atliko pakartotinę retrospektyvinę šio tyrimo analizę, į ją įtraukdamas tik tuos gyvūnus, kurių tyrimo dėl *M. bovis* rezultatai įtraukimo į tyrimą metu buvo teigiami. Prieš pradedant gydymą, 0 dieną, naudojant ilgą sterilų aplikatorių, iš į tyrimą įtrauktų veršelių ryklės paimtas tepinėlis. Iš analizės rezultatų matyti, kad išgydytų gyvūnų procentinė dalis abiejose gydytose šio pogrupio grupėse (84 %) buvo panaši į šį rodiklį bendrojoje populiacijoje (83,5 % – Resflor grupėje ir 79,4 % – florfenikolio monopreparato grupėje).

2005 m. atliekant daugiacentrį tyrimą, florfenikolio monopreparato veiksmingumas buvo lyginamas su tulatromicino veiksmingumu įvykus natūraliems GKSL protrūkiams. Kadangi buvo tiriamas tik florfenikolio monopreparatas, antimikrobinį florfenikolio poveikį buvo galima palyginti su tulatromicino poveikiu. Tulatromicino ir florfenikolio poveikis karščiavimui buvo kliniškai panašus, o florfenikoliui palankių statistškai reikšmingų skirtumų nustatyta 2-ą ir 3-ą dieną. Iki tyrimo pabaigos (18-os dienos) sėkmingai išgydytas 61 iš 87 (70,1 %) florfenikoliu gydytas gyvūnas ir 68 iš 89 (76,4 %) tulatromicinu gydyti gyvūnai. Nuo 5-os iki 18-os dienos nei kiekvienos dienos nesėkmingo gydymo rodiklių skirtumai tarp šių dviejų gydymo grupių, nei bendras kumuliacinių nesėkmingo gydymo rodiklių nuo 5-os iki 18-os dienos skirtumas nebuvo statistškai reikšmingi (29,9 % plg. su 23,6 %; $p = 0,3682$).

Siekiant įrodyti, kad florfenikolis nėra prastesnis už teigiamą kontrolę pagal klinikinį išgyjimo rodiklį 7-ą dieną, buvo atlikta papildoma statistinė analizė. Nuo 8-os iki 18-os dienos nustatyti nesėkmingo gydymo atvejai buvo priskirti prie atkryčių. Florfenikolio grupės klinikinis išgyjimo rodiklis (88,5 %) buvo palygintas su tulatromicino grupės rodikliu (82 %) ir patvirtinta, kad 7-ą dieną florfenikolis buvo gerokai pranašesnis už tulatromiciną.

Aptarimas

Informacijos apie tai, kaip reikėtų taikyti farmakokinetinius ir farmakodinaminius duomenis gydant *M. bovis* sukeltas infekcijas, yra nedaug. Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu nėra nustatytų gyvūnų organizme esančių mikoplazmų jautrumo tyrimų standartų (tvirtai nustatyti tikros MSK₉₀ negalima), į tai, kad Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas (CLSI) nepatvirtino mikoplazmų MSK lūžio taškų ir kad farmakokinetinių ir farmakodinaminių charakteristikų (FK/FD) ryšys nėra gerai ištirtas, išvadų dėl prognostinio šio metodo veiksmingumo negalima padaryti. FK/FD analizei dozei pagrįsti yra pernelyg daug neaiškumų. Todėl rekomendacija dėl gydymosi dozės (viena injekcija – 40 mg florfenikolio ir 2,2 mg fluniksino/kg KS) gydant su *M. bovis* susijusias GKSL yra pagrįsta klinikinių tyrimų duomenimis. Iš minėtų dviejų eksperimentinių tyrimų rezultatų ir retrospektyvinių natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų analizių duomenų matyti, kad rekomenduojama Resflor dozė ir gydymo šiuo vaistu trukmė gydant su *M. bovis* susijusias GKSL, yra tinkamos. Laikomasi nuomonės, kad pateikti tyrimai buvo atlikti tinkamai.

Nesant standartizuoto MSK nustatymo metodo, atsekti atsparumo vystymąsi pagal skirtingose publikacijose skelbiamus duomenis sunku. Šiuo metu turimais duomenimis, manoma, kad Resflor naudojant rekomenduojamomis dozėmis, ypatingo *M. bovis* jautrumo florfenikoliui padidėjimo pavojaus neturėtų kilti. Vis dėlto, nepaisant to, kaip antibiotikai naudojami, bakterijų atsparumas jiems didės, todėl visais atvejais tokius vaistus reikia rekomenduoti vartoti racionaliai.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Naudos įvertinimas

Iš minėtų dviejų eksperimentinių tyrimų rezultatų ir retrospektyvinių natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų analizių duomenų matyti, kad rekomenduojama Resflor dozė ir gydymo šiuo vaistu trukmė gydant su *M. bovis* susijusias GKSL, yra tinkamos.

Leidus naudoti florfenikolį *M. bovis* sukeltoms kvėpavimo sistemos ligoms gydyti, nereikėtų naudoti kritiškai svarbių antimikrobinių medžiagų, todėl sumažėtų dėl kitų grupių antibiotikų, pvz., makrolidų ir fluorochinolonų, naudojimo kylantis spaudimas dėl vaistų pasirinkimo atsiradus atsparių padermių bakterijoms.

Remiantis dabartinėmis žiniomis apie mikoplazmines infekcijas, naudojant florfenikolio ir fluniksino derinį, klinikiniai sėkmingo gydymo rodikliai bus geresni, nei naudojant vieną antibiotiką. Fluniksinas yra viena stipriausių iš rinkoje esančių priešūždegiminių medžiagų ir turi didelę įtaką *M. bovis* sukeltos pneumonijos patofiziologijai bei klinikiniams parametrams (per pirmas 9 valandas temperatūra tiesiojoje žarnos ir balų skaičius pagal elgesio vertinimo skalę sumažėja greičiau, nei naudojant vieną florfenikolį).

Rizikos įvertinimas

Kokybė, paskirties gyvūnų saugumas, naudotojų saugumas, aplinkai keliama rizika ir likučiai nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

Atsparumas

Nesant standartizuoto MSK nustatymo metodo, sekti *M. bovis* atsparumo florfenikoliui vystymąsi yra sunku.

Beveik du dešimtmečius *Mycoplasma bovis* buvo veikiamas tokios koncentracijos florfenikoliu, kokia rekomenduojama naudojant Resflor. Remiantis turimais duomenimis padaryti išvada, kad *M. bovis* jautrumas per šį laikotarpį sumažėjo, negalima.

Naudojant Resflor, ypatingo *M. bovis* jautrumo florfenikoliui sumažėjimo pavojaus neturėtų kilti. Vis dėlto, nepaisant to, kaip antibiotikai naudojami, bakterijų atsparumas jiems didės, todėl visais atvejais tokius vaistus reikia rekomenduoti vartoti racionaliai.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Preparato informaciniuose dokumentuose esantys įspėjimai tebėra tinkami. Dėl šios kreipimosi procedūros jokių papildomų rizikos valdymo ar mažinimo priemonių taikyti nereikia.

Naudos ir rizikos balanso vertinimas

Klinikinė Resflor nauda gydant su *M. bovis* susijusias GKSL buvo įrodyta, o naudojant šį vaistą, jokios konkrečios atsparumo antimikrobinėms medžiagoms rizikos ar kitokio pavojaus nenustatyta.

Išvada dėl naudos ir rizikos balanso

Manoma, kad Resflor indikaciją papildžius ketvirtuoju GKSL sukėlėju *M. bovis*, jo naudos ir rizikos balansas būtų teigiamas.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, kad remiantis duomenų rinkinyje pateiktais klinikinių tyrimų (dviejų eksperimentinių ir dviejų natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų) rezultatais, Resflor dozė ir gydymo šiuo vaistu trukmė gydant su *M. bovis* susijusias GKSL, yra tinkamos;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad šį vaistą naudojant rekomenduojamomis dozėmis, jokios konkrečios atsparumo antimikrobinėms medžiagoms rizikos nebuvo nustatyta;

CVMP priėjo prie išvados, kad bendras naudos ir rizikos balansas yra teigiamas ir rekomendavo leisti keisti Resflor injekcinio tirpalo rinkodaros leidimo sąlygas (žr. I priedą), o jo vaisto aprašas, ženklavimas ir informacinis lapelis paliekami galioti tokie, kokie buvo suderinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip galutinės šių dokumentų versijos, kaip nurodyta III priede.

III priedas

Atitinkamų vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Galiojantys vaisto aprašas, ženklavimas ir informacinis lapelis – tai galutinės jų versijos, dėl kurių sutarta Koordinavimo grupės procedūros metu.