

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, veterināro zāļu stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austrija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Beļģija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Bulgārija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Kipra	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grieķija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Čehijas Republika	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Dānija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Igaunija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Somija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Francija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Francija	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Vācija	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Vācija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Grieķija	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Grieķija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Ungārija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Īrija	Intervet Īrija Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Īrija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Itālija	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé France	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Lietuva	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Luksemburga	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Nīderlande	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Norvēģija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Polija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Portugāle	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugāle	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Rumānija	Intervet Rumānija s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Rumānija	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Slovākija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Slovēnija	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nīderlande	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Šķīdums injekcijām	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Spānija	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spānija	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Solution for injection	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni
Apvienotā Karaliste	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Apvienotā Karaliste	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Solution for injection	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Liellopi	Subkutāni

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Resflor injicējamā šķīduma un sinonimisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Resflor injicējamais šķīdums (turpmāk dēvēts par *Resflor*) ir liellopiem lietojams aktīvās vielas florfenikolu un fluniksīnu saturošs injekciju šķīdums. Tas ir indicēts ar drudzi saistītu *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* un *Histophilus somni* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai. Ieteicams ievadīt vienu zemādas injekciju, kurā uz kg ķermeņa svara ir 40 mg florfenikola un 2,2 mg fluniksīna (2 ml/15 kg ķermeņa svara).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks *Intervet International BV* iesniedza pieteikumu, lai II tipa izmaiņās kā mērķa patogēnu pievienotu *Mycoplasma bovis*. Kā atsaucē dalībvalstī pieteikumu iesniedza Francijā, kā attiecīgajās dalībvalstīs — Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Kiprā, Čehijā, Dānijā, Igaunijā, Somijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā, Spānijā un Apvienotajā Karalistē. Izmaiņu procedūra (FR/V/0167/01/II/017) tika uzsākta 2013. gada 28. janvārī.

Izmaiņu procedūras laikā savstarpējās atzišanas un decentralizētās procedūras veterinārajai koordinācijas grupai (CMDv) Dānija un Vācija norādīja uz iespējami nozīmīgu dzīvnieku veselības risku, kas ir saistīts ar klīniskos pētījumos novērotu efektivitāti un *Resflor* ieteicamo ārstēšanas devas pamatojumu, izmantojot to *Mycoplasma bovis* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanā, kas var būt saistīta ar palielinātu antibakteriālās rezistences risku.

Jautājums bija neatrisināts, tādēļ 2013. gada 6. novembrī uzsāka CMDv procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 1. punktu. Tā kā atsaucē un attiecīgās dalībvalstis nespēja vienoties jautājumā par izmaiņām, 2014. gada 24. janvārī Francija nodeva lietu CVMP saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 2. punktu.

2. Iesniegto datu novērtējums

Lai risinātu Dānijas un Vācijas izvirzītos jautājumus, reģistrācijas apliecības īpašniekam bija jānodrošina visi pieejamie *Resflor* iedarbīguma dati, kā arī ieteicamās ārstēšanas devas pamatojums un pētījuma dizaina piemērotība 2012. gadā veiktajam izaicinājuma pamatpētījumam. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekam bija jāpievērš uzmanība iespējai, ka izstrādājuma lietošana pret *M. bovis* varētu veicināt vai palielināt antibakteriālās rezistences rašanās risku.

MIK dati un *M. bovis* rezistences attīstība pret florfenikolu

Pašlaik nav standartizētas metodes, lai noteiktu florfenikola minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIK) pret *M. bovis*. Tomēr, balstoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtajiem preklīniskajiem datiem, vairākās ES dalībvalstīs izolētajiem celmiem no 2007. līdz 2013. gadam fluorfenikola MIK pret *M. bovis* bija diapazonā no 0,5 līdz > 64 µg/ml. MIC₉₀ no kopējās *M. bovis* populācijas bija 4 µg/ml.

Gandrīz divas desmitgades *M. bovis* ir pakļauts *Resflor* ieteiktajam florfenikola ekspozīcijas stiprumam. Izmantojot pieejamos datus, nav iespējams secināt, ka šajā periodā *M. bovis* jutīgums būtu mazinājies.

Lietojot *Resflor* ieteicamajā devā, nav paredzams, ka *M. bovis* jutība pret florfenikolu īpaši palielināsies. Taču jebkura antibiotiku lietošana palielina rezistenci, tādēļ vienmēr ieteicams tās lietot piesardzīgi.

Klīniskie dati

Resflor iedarbīgums pret *M. bovis* izraisītu elpceļu infekciju tika pētīts divos eksperimentālos modeļos (2008. un 2012. gadā) un divos klīniskos lauka pētījumos (2004. un 2005. gadā).

2008. gadā veiktais eksperimentālais pētījums bija maskēts, randomizēts un saderīgs ar labu klīnisko praksi (GCP). Lai pētījumā nodrošinātu iekšēju derīgumu, pārbaudāmās zāles *Resflor* tika salīdzinātas ar negatīvo kontroles grupu (fizioloģiskais šķīdums). Tika izmantota vēl viena pozitīvās kontroles grupa, kurā ārstēja ar florfenikola mono izstrādājumu, tomēr jāatzīmē, ka šīs zāles nav apstiprinātas *M. bovis* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai. Pētījumā apstiprināja, ka *M. bovis* ierosinātu govju elpceļu slimību (LRS) ārstēšanā *Resflor* ir pārāks par placebo (fizioloģisko šķīdumu). Turklāt, salīdzinot ar teļiem, kas tika ārstēti tikai ar florfenikolu, pirmajās 9 stundās *Resflor* ātrāk samazināja drudzi un uzvedības vērtējumu. Tādēļ pētījumā tika atklāts arī terapeitiskais ieguvums, izmantojot fiksētu kombināciju ar 40 mg florfenikola un 2,2 mg fluniksīna uz ķermeņa kilogramu (*Resflor*), salīdzinājumā ar atsevišķi lietotiem 40 mg florfenikola uz ķermeņa kilogramu.

2012. gadā veiktais izaicinājuma pamatmodelis bija randomizēts, maskēts un ar GCP saderīgs. Pārbaudāmā grupa tika salīdzināta ar divām kontroles grupām — vienu negatīvo kontroli (fizioloģiskais šķīdums) un pozitīvo kontroli. Pozitīvās kontroles grupas atsauces zāļu sastāvā bija tulatromicīns, kas ir apstiprināts ar *M. bovis* saistītas LRS ārstēšanai un profilaksei. Tomēr šajā pētījumā to nedrīkstēja izmantot vienu, jo pārbaudāmajām zālēm, kas ir florfenikola un fluniksīna kombinētas zāles, būtu devis priekšrocību. Tādēļ fluniksīna zāles tika ievadītas vienlaicīgi ar tulatromicīnu, lai ārstēšanas grupām nodrošinātu salīdzināmību. Tas ir saskaņā ar CVMP vadlīniju ieteikumiem par statistikas principiem (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹, lai izvairītos no neobjektivitātes.

Dzīvnieku pārraudzība bija pietiekami ilga, lai kontroles grupās novērotu tādu pašu klīniskās slimības progresēšanu kā kontroles grupā lauka pētījumā. Kad *Resflor* antibakteriālā iedarbība bija beigusies, tika izvērtēts galīgais iznākums un recidīva risks. *Resflor* panākumu līmenis 4. dienā un 7. dienā (primārie galarezultāti) bija nozīmīgi lielāks nekā fizioloģiskā šķīduma grupā (4. dienā *Resflor* 96,9 % salīdzinājumā ar fizioloģisko šķīdumu 61,9 %; 7. dienā *Resflor* 92,2 % salīdzinājumā ar fizioloģisko šķīdumu 47,6 %; $p < 0,0001$ — Fišera precizitātes pārbaude). *Resflor* panākumu līmeņa nepārākums salīdzinājumā ar tulatromicīnu tika novērots 4. dienā un 7. dienā, jo 97,5 % ticamības intervāla apakšējā robeža bija mazāka par 15 %. Tādēļ *Resflor* tiek uzskatīts par pārāku salīdzinājumā ar ārstēšanu ar fizioloģisko šķīdumu un nepārāku salīdzinājumā ar tulatromicīna un fluniksīna kombināciju.

2004. gadā veiktais lauka pētījums bija GCP pētījums, kurā govju elpceļu slimības ārstēšanā tika salīdzināts vienas zemādas devas veidā ievadīts florfenikola mono izstrādājums (40 mg/kg) un *Resflor*. Šajā pētījumā tika demonstrēts *Resflor* iedarbīgums, ārstējot biežāk sastopamo patogēnu izraisītu LRS. Pirms ārstēšanas biežāk sastopamais patogēns bija *Mannheimia haemolytica* (142 izolāti). Nākamais biežāk sastopamais bija *Mycoplasma bovis* ar 63 izolātiem un *Pasteurella multocida* (50 izolāti). Pat ja salīdzinājumā izmantotais florfenikola mono izstrādājums nav apstiprināts *M. bovis* infekciju ārstēšanai, 2008. gadā veiktajā *M. bovis* eksperimentālajā modelī tika novērots tā iedarbīgums. Tika atklāts, ka *Resflor* ir būtiski pārāks par atsevišķi lietotu florfenikolu, 6 stundas pēc ārstēšanas vairāk samazinot drudzi, ar mazāku depresijas gadījumu skaitu un labāku elpošanas izvērtēšanas rezultātu.

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

Kumulatīvajā panākumu līmenī 4 līdz 10 dienas pēc ārstēšanas netika novērota nozīmīga atšķirība (79,4 % ar atsevišķi lietotu fluorfenikolu, salīdzinot ar 83,5 % ar *Resflor*).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks retrospektīvi atkārtoti analizēja šo pētījumu, izvērtējot gadījumu apakšgrupu, kam iekļaušanas brīdī tika noteikts *M. bovis*. 0. dienā pirms ārstēšanas iekļautajiem teļiem bija ņemta dziļa, aizsargāta rīkles uztriepe. Rezultātos redzams, ka šajā apakšgrupā abu ārstēto grupu panākumu līmenis (84 %) bija tuvs kopējās populācijas panākumu līmenim (83,5 % *Resflor* grupā un 79,4 % florfenikola mono izstrādājuma grupā).

2005. gadā veiktajā daudzcentru pētījumā dabiskajos LRS uzliesmojumos tika salīdzināts florfenikola mono izstrādājums ar tulatromicīnu. Tā kā tika pārbaudīts tikai florfenikola mono izstrādājums, florfenikola antibakteriālo iedarbību varēja salīdzināt tikai ar tulatromicīnu. Tulatromicīna un florfenikola antipirētiskā iedarbība bija klīniski līdzīga, statistiski nozīmīgas atšķirības florfenikola labā tika novērotas 2. un 3. dienā. Pētījuma beigās (18. diena) ar florfenikolu bija veiksmīgi izārstēti 61 no 87 gadījumiem (70,1 %) salīdzinājumā ar tulatromicīnu — 68 no 89 gadījumiem (76,4 %). Ne ikdienas neizdevušos gadījumu skaits no 5. dienas līdz 18. dienai, salīdzinot abas ārstēšanas grupas jebkurā dienā, ne arī kumulatīvais neizdevušos gadījumu skaits no 5. dienas līdz 18. dienai nebija statistiski nozīmīgs (29,9 %, salīdzinot ar 23,6 %; $p = 0,3682$).

Lai demonstrētu florfenikola nepārākumu salīdzinājumā ar pozitīvās kontroles grupu klīniskās izārstēšanas biežumā 7. dienā, tika veikta papildu statistiskā analīze. Neizdevušies ārstēšanas gadījumi no 8. dienas līdz 18. dienai tika uzskatīti par recidīviem. Klīniskās izārstēšanas gadījumu daudzums tika salīdzināts florfenikola grupā (88,5 %) un tulatromicīna grupā (82 %) un tika pierādīts, ka 7. dienā nepārākums ir nozīmīgs.

Diskusija

Ir maz informācijas par to, kā *M. bovis* ārstēšanai piemērot farmakokinētiskos un farmakodinamiskos datus. Pamatojoties uz faktu, ka pašlaik nav standartizēta jutības noteikšana pret *Mycoplasma* dzīvniekiem ("patieso" MIC₉₀ nav iespējams noteikt pārlicinoši), ka Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (CLSI) nav apstiprinājis *Mycoplasma spp.* pārtraukumpunkta vērtības, kā arī tāpēc, ka nav skaidri zināmas farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) saistības, par šīs pieejas prognozējamo iedarbīgumu nav izdarīti secinājumi. FK/FD analīzē ir pārāk daudz neskaidrību, lai pamatotu devu. Tādēļ ar *M. bovis* saistītu LRS ārstēšanā izmantotās ieteicamās devas (viena injekcija ar 40 mg florfenikola un 2,2 mg fluniksīna uz kilogramu ķermeņa svara) pamatojums ir balstīts uz klīniskajiem datiem. Divos eksperimentālajos pētījumos un lauka pētījumu retrospektīvajās analīzēs ir redzams, ka *Resflor* deva un ārstēšanas ilgums ir piemērots ar *M. bovis* saistītu LRS ārstēšanai. Tiek uzskatīts, ka iesniegtie pētījumi ir veikti labi.

Tā kā MIK noteikšanai nav standartizētas metodes, dažādās publikācijās ir grūti izsekot rezistences attīstībai. Pēc pašlaik pieejamajiem datiem, lietojot *Resflor*, nav paredzams, ka *M. bovis* jutība pret florfenikolu īpaši palielināsies. Taču jebkura antibiotiku lietošana palielina rezistenci, tādēļ vienmēr ieteicams tās lietot piesardzīgi.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ieguvumu novērtējums

Divos eksperimentālajos pētījumos un lauka pētījumu retrospektīvajās analīzēs ir redzams, ka *Resflor* ieteicamā deva un ārstēšanas ilgums ir piemērots ar *M. bovis* saistītu LRS ārstēšanai.

Ja *M. bovis* izraisītu elpceļu saslimšanu ārstēšanai apstiprinātu florfenikolu, tas ļautu izvairīties no ļoti svarīgu antibakteriālo līdzekļu lietošanas un secīgi samazinātu selekcijas spiedienu rezistentu celmu rašanai, kas rodas, lietojot citas antibiotiku klases, piemēram, makrolīdus un fluorkvinolonus.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām par *Mycoplasma* infekcijām, florfenikola lietošana kombinācijā ar fluniksīnu uzlabos klīnisko panākumu biežumu, salīdzinot ar vienu antibiotiku lietošanu atsevišķi. Fluniksīns ir viena no iedarbīgākajām tirgū pieejamajām pretiekaisuma vielām, tā nozīmīgi iedarbojas uz *M. bovis* pneimonijas patoloģisko fizioloģiju, kā arī klīniskajiem parametriem (salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu florfenikolu pirmajās 9 stundās ātrāk samazinās rektālā temperatūra un uzvedības vērtējums).

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika izvērtēta kvalitāte, vides riski un atliekas.

Rezistence

Tā kā MIK noteikšanai nav standartizētas metodes, ir grūti izsekot *M. bovis* rezistences attīstībai pret florfenikolu.

Gandrīz divas desmitgades *Mycoplasma bovis* ir pakļauts *Resflor* ieteiktajam florfenikola ekspozīcijas stiprumam. Izmantojot pieejamos datus, nav iespējams secināt, ka šajā periodā *M. bovis* jutīgums būtu mazinājies.

Izmantojot *Resflor*, nav paredzams, ka *M. bovis* jutība pret florfenikolu īpaši samazināsies. Taču jebkura antibiotiku lietošana palielina rezistenci, tādēļ vienmēr ieteicams tās lietot piesardzīgi.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Brīdinājumi zāļu aprakstā ir atbilstoši. Šīs pārvērtēšanas procedūras rezultātā nav nepieciešama tālāka riska pārvaldība vai mazināšanas pasākumi.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums

Ar *M. bovis* saistīta LRS ārstēšanā ir pierādīts *Resflor* klīniskais ieguvums un šo zāļu lietošanai nav noteikti specifiski antibakteriālās rezistences vai jebkādi citi riski.

Secinājumi par ieguvumu un riska attiecības novērtējumu

Resflor indikācijās *M. bovis* kā ceturtā LRS patogēna pievienošanai ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par labvēlīgu.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- CVMP uzskatīja, ka, balstoties uz klīnisko rezultātu datu pakotni (divi eksperimentālie pētījumi un divi lauka pētījumi), ar *M. bovis* saistīta LRS ārstēšanā *Resflor* deva un ārstēšanas ilgums ir atbilstoši;
- CVMP uzskatīja, ka, šīs zāles lietojot ieteicamajā devā, nav noteikts antibakteriālās rezistences specifisks risks;

CVMP secināja, ka kopējā ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva un ieteica *Resflor* injekciju šķīdumam (skatīt I pielikumu) apstiprināt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas, kā minēts III pielikumā, derīgās zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas tiek saglabātas, kā par to galīgo versiju vienojās Koordinācijas grupas procedūrā.

III PIELIKUMS

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas attiecīgo apakšpunktu grozījumi

Derīgās zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas tiek saglabātas, kā par to galīgo versiju vienojās Koordinācijas grupas procedūrā.