

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА НАИМЕНОВАНИЯТА, ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА,
КОНЦЕНТРАЦИЯ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИТЕ ПРОДУКТИ,, ВИД
ЖИВОТНИ, НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ, ЗАЯВИТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛ НА
ЛИЦЕНЗ ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Държава-членка</u>	<u>Заявител/Притежател на лиценз за употреба</u>	<u>Търговско наименование</u>	<u>Фармацевтична форма</u>	<u>Концентрация</u>	<u>Вид животни</u>	<u>Честота и начин на приложение</u>
Австрия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Белгия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Германия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Франция	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Ирландия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Италия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилагат два пъти през 48 часа

Полша	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Португалия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Испания	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Нидерландия	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа
Обединеното кралство	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Инжекционен разтвор	300 mg/ml	Говеда	Мускулна инжекция 20 mg/kg телесно тегло (1 ml/15 kg), да се прилага два пъти през 48 часа

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНИТЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Въведение

Fenflor съдържа флорфеникол, който е широкоспектърен, основно бактериостатичен, антибиотик със спектър на действие, включващ много грам-положителни и грам-отрицателни организми. Продуктът се предлага под формата на инжекционен разтвор, съдържащ 300 mg флорфеникол на ml инжекционен разтвор и е предназначен за терапевтичното лечение на инфекции на дихателните пътища при говеда, причинени от *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni*.

По време на процедурата за взаимно признаване се изразяват съмнения, че Fenflor 300 mg/ml инжекционен разтвор за говеда може да представлява потенциален сериозен риск за околната среда. В частност са изразени съмнения относно това дали данните за честотата на респираторни заболявания при говедата (BRD) в рамките на инфектираното стадо, предоставени от притежателя на лиценза за употреба, са достатъчни, а впоследствие са повдигнати и възражения относно предложението за отклонение от зададената стойност от 50 %, посочена в насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на VICH насоките GL6 и GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), като стойност за пропорцията инфектирани животни, използвана при изчислението на очакваната концентрация в почвата в околната среда (PEC_{soil}). Стойността на получената PEC_{soil} определя дали е необходима фаза II оценка на риска за околната среда.

2. Обсъждане

Процесът на оценяване на риска за околната среда се извършва в две фази. В първата фаза степента на експозиция на околната среда се определя въз основа на предлаганата употреба на ветеринарномедицинския продукт. Приема се, че ветеринарномедицинските продукти с ограничена употреба и ограничена експозиция на околната среда ще имат ограничено въздействие върху околната среда. Фаза I идентифицира ветеринарномедицинските продукти, които изискват по-обстойна оценка на риска за околната среда. Ако е подходящо, оценката продължава във втора фаза, където се определят бъдещата употреба и ефектите на продуктите и се извършва оценка на риска за съответната част от околната среда. Целият този процес е описан в VICH насоки за фаза I и фаза II (VICH Тема GL6 (Екотоксичност фаза I; Насоки за оценка на въздействието върху околната среда (EIAS) за ветеринарномедицински продукти — фаза I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) и VICH GL 38 (Оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти - фаза II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

Във фаза I се изчислява първоначалната очаквана концентрация в почвата, когато се лекуват повече от „ограничен брой животни“. Пропорцията на лекуваните животни в стадото може да се набави от информацията в досието като данни за полеви изпитвания или от научната литература. Когато такава специфична информация не е налична, трябва да се използват стандартните стойности, посочени в Таблица 2 на насоките на CVMP в подкрепа на VICH насоките (Насоки за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на VICH насоки GL6 и GL38 – EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – познати още като документ с технически насоки – TGD).

Притежателят на лиценза за употреба предоставя данни с цел да демонстрира, че процентът стадни животни, които ще бъдат лекувани от BRD, е по-малък от стандартната стойност от 50 %, посочена в гореспоменатите насоки на CVMP (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

За да подкрепи аргумента, че оценката на риска за околната среда може да се завърши във фаза I, притежателят на лиценза за употреба предоставя също проучване за разпадането в тора, което е извършено в съответствие с критериите, заложи в гореспоменатите насоки на CVMP.

2.1 Честота на BRD (респираторни заболявания при говеда)

CVMP преразглежда библиографската информация за честотата на BRD в редица страни от ЕС и за процента животни, които са лекувани терапевтично и профилактично.

Насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на VICH насоките GL6 и GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) показват, че пропорцията на лекуваните животни в стадото може да се набави от информацията в досието, като данни за полеви изпитвания или от научната литература. Когато такава специфична информация не е налична, се прилагат стандартните стойности, посочени в насоките.

В този случай се предоставят редица публикации като доказателство за пропорцията животни от стадото, лекувани за BRD. Наличните данни за честотата на BRD в стадата в ЕС могат да се обобщят, както следва:

- Телета за телешко месо: Нидерландия - 19,8%, Белгия - 13,3% (Catry et al, 20091).
- Телета за продажба: Обединеното кралство – 75% (Miller et al, 19802).
- Телета за говеждо месо: Испания - 31,5%, Обединеното кралство - 13-15% (Martin et al, 20073).
- Телета отглеждани за млекопроизводство: Швеция - 2,2-53,3% (Svensson et al , 20064).
- Търговски ферми (няколко породи и възрасти): Франция - 15,7%, Германия - 20,3%, Италия – 15,2%, Испания - 17,1% (Godinho et al, 20055).
- Телета във ферма за млекопроизводство: Италия - 28,9% (Makoshey et al, 20086).

Във връзка с пропорцията от стадото, която трябва да бъде лекувана, се отбелязва, че е трудно да се разграничат честотата на заболяването и последващото лечение. Честотата представлява броя болни животни в началото на проучването и всички допълнително разболели се животни по време на периода на наблюдение.

¹ Catry .B, Duchateau L, Van de Ven J, Laevens H, Opsomer, G., Haesebrouck F, DE Kruif, A. Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *Journal-of-Veterinary-Pharmacology-and-Therapeutics*. 2009; 31(5): 479-487.

² Miller WM, Harkness JW, Richards MS, Pritchard DG. Epidemiological studies of calf respiratory disease in a large commercial veal unit. *Res Vet Sci*.

³ Martin G., Partida E., Villalobos P., López C., López-Guerrero C. and Blanco A. (2007) Evaluation of Mass and Selective Metaphylaxis Medication with Florfenicol at Feedlot entry as a tool against Bovine Respiratory Disease Under Commercial Conditions in Spain. *Cattle Practice*. 15:309-311.

⁴ Svensson C., Hultgren J. and Oltenacu P. (2006) Morbidity in 3-7 month old dairy calves in south-western Sweden, and risk factors for diarrhoea and respiratory disease. *Preventative Veterinary Medicine*. 74:162-179

⁵ Godinho K., Wolf R., Sherington J., Rowan T., Sunderland S. and Evans N. (2005) Efficacy of tulathromycin in the treatment and prevention of natural outbreaks of bovine respiratory disease in European cattle. *Veterinary Therapeutics*. 6:122-135.

⁶ Makoshey B., Munoz Bielsa J., Oliviero L., Roy O., Pillet F., Dufe D., Valla G. and Cavirani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. 56:485-493.

От горните данни може да се заключи, че честотата на BRD в стадата в ЕС като цяло е под 50 %. Честотата, наблюдавана от Martin и съавт., 2007 г., е коригирана, за да включи животните с клинични признаци на BRD преди проучването, в резултат на което честотата е повишена до 37,7%. Като се има предвид целокупността на данните, CVMP счита, че този процент представлява консервативна оценка на общата честота на BRD в стадата в ЕС.

Поради това, че Fenflor 300 mg/ml инжекционен разтвор за говеда е показан само за лечение (т.е. показан е само за употреба при клинично болни животни, а не за профилактична употреба), се счита, че в този случай е подходящо да се използва честотата на заболяването в стадото като честота на лекувани животни.

CVMP заключава, че са осигурени достатъчно доказателства, за да се демонстрира, че пропорцията на лекуваните животни в стадото не е по-голяма от 38 % за терапевтично лечение на инфекции на дихателните пътища на говеда, причинени от *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni* и че данните обосновават употребата на тази стойност от 38 % за пропорцията на лекуваните животни в стадо, използвана при изчисление на PEC_{soil} .

2.2 ИЗЧИСЛЕНИЕ НА PEC_{soil}

PEC_{soil} за всеки вид говеда (телета, млекодайки крави, добитък 0-1 година, добитък над 2 години) е изчислена като се използват 38 % като пропорцията на лекувани животни в стадото, според следната формула (от насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на VICH насоките GL6 и GL38 - EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

$PEC_{soil\ initial}$	=	Първоначална очаквана концентрация в почвата в околната среда [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Дневна доза на активната съставка [$\text{mg.kg}_{bw}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Брой дни на лечение [d]
BW	=	Телесно тегло на животното [kg_{bw}] (вж. Таблица 3 от насоките)
P	=	Обмен на животните на едно място за една година [$\text{място}^{-1}.\text{y}^{-1}$] (вж. Таблица 3 от насоките)
170	=	Граница за разпространение на азот в ЕС [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	Част на лекувани в стадото [стойност между 0 и 1] (вж. Таблица 2 от насоките)
1500	=	Обемна плътност на суха почва [kg.m^{-3}]
10000	=	Площ от 1 хектар [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Дълбочина на проникване в почвата [m]
Ny	=	Азот, произведен за една година на едно място [$\text{kg.N. място}^{-1}.\text{y}^{-1}$] (вж. Таблица 3 от насоките)
H	=	Фактор на подслоняване, 1 за животни, подслонени през цялата година, или 0,5 за животни подслонени само за 6 месеца (вж. Таблица 3 от насоките).
1000	=	Фактор на превръщане [$1000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]

Телета	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} \times 1000 = 86,8\ \mu\text{g/kg}$
--------	----------------	--

Говеда (0 – 1 година)	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} \times 1000 = 76,6\ \mu\text{g/kg}$
-----------------------	----------------	--

Говеда (> 2 години)	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} \times 1000 = 88,6\ \mu\text{g/kg}$
---------------------	----------------	--

$$\text{Млекодаини крави} \quad \text{PEC}_{\text{soil}} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} = 48,8 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

Всички изчислени стойности за PEC_{soil} са под началната стойност за фаза II от 100 $\mu\text{g/kg}$ с най-висока PEC_{soil} (88,6 $\mu\text{g/kg}$), изчислена за говеда над 2 годишна възраст.

2.3 Разпадане на остатъчните вещества в торта

Според насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на VICH насоките GL6 и GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), трябва да се демонстрира пълно разпадане или чрез пълна минерализация, или с присъствието на разпадни продукти, общо представляващи 5 % или по-малко от цялата доза.

Притежателят на лиценза за употреба предоставя данни от проучване, за да демонстрира, че флорфеникол се разпада бързо с DT_{50} от 14 часа (изчислено по уравнението на Арениус, за да се екстраполира от DT_{50} за 5 часа, измерено при 20 °C, вместо при 10 °C, както се препоръчва в насоките на CVMP). DT_{50} се преизчислява допълнително в съответствие с двуфазния модел. В първата фаза DT_{50} се изчислява на 4 часа, а във втората фаза – на 12 часа.

Концентрациите на флорфеникол са под границата за количествено определяне (LOQ) (0,4 mg/kg) на ден 2 и под границата на откриване (LOD) (0,1 mg/kg) на ден 27. Всички други потенциални разпадни продукти на флорфеникол са под границата на откриване на ден 2.

Границата за количествено определяне е равна на 11 % от дозата, добавена към тора (0,4/3,6), а границата на откриване е равна на 2,7 % (0,1/3,6) от дозата, добавена към тора. По тази причина се заключава, че всички разпадни продукти, които могат да се извлекат, ще представляват по-малко от 5 % от дозата на ден 27. Въпреки това в края на проучването (27 дни) 64 % от дозата формира остатъчни вещества, които не могат да се извлекат.

Резултатите не могат да бъдат приети поради следните слабости, установени в проучването:

- естеството и биологичната активност на свързаните остатъчни вещества не са известни;
- естеството на свързване не е известно;
- възможността за освобождаване в околната среда не е изследвана.

Въпреки това, като се има предвид, че CVMP счита, че не се изисква фаза II оценка на риска за околната среда за това заявление (защото изчислените стойности за PEC_{soil} са под критичната стойност), проучването за разпадане в тора не е основно за оценката на риска за околната среда.

3. Заключение и препоръки

Насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти в подкрепа на VICH насоките GL8 и GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) осигуряват стандартни стойности за пропорцията на лекуваните животни в стадото за използване при изчисление на PEC_{soil} . Освен това насоките позволяват използването на алтернативни стойности, ако са подходящо доказани. В този случай са извършени редица проучвания, за да се демонстрира, че пропорцията на лекуваните животни в стадото не може да е повече от 38% за терапевтично лечение на инфекции на дихателните пътища на говеда, причинени от *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni*.

Като се използва стойността от 38% за пропорцията на лекуваните животни в стадо, се изчислява максимална стойност за PEC_{soil} от 88,6 $\mu\text{g/kg}$. Тъй като тя е под критичната стойност от 100 $\mu\text{g/kg}$ за инициране на фаза II, не се изисква фаза II оценка на риска за околната среда.

Поради това CVMP счита, че повдигнатите възражения от Германия и Нидерландия не трябва да попречат на издаването на лиценз за употреба. Счита се, че във вида, в който е предоставено в процедурата по сезиране, досието изпълнява необходимите изисквания с оглед на оценката на риска за околната среда (установено в член 12, параграф 3, буква й от Директива 2001/82/ЕО, както е изменена с Директива 2004/28/ЕО), при условие че продуктът се използва само за терапевтично лечение на инфекции на дихателните пътища на говеда, причинени от *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni*. CVMP счита, че терапевтичното показание, понастоящем разрешено в референтната държава-членка, не изяснява ограниченията на одобрената употреба, тъй като съществуващият текст може да се тълкува като позволяващ употребата на продукта за профилактично и терапевтично лечение на всички заболявания, причинени от бактерии, чувствителни към флорфеникол.

Поради това CVMP препоръчва да се комбинират двете изречения от терапевтичното показание, както следва:

„Заболявания, причинени от бактерии, чувствителни към флорфеникол: терапевтично лечение на инфекции на дихателните пътища при говеда, причинени от *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni*“.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКА

Валидните кратка характеристика на продукта и листовка за употреба са окончателните варианти, постигнати по време на процедурата на координационната група със следното изменение:

Раздел 4.2 от КХП и Раздел 4 от листовката:

„Заболявания, причинени от бактерии, чувствителни към флорфеникол: терапевтично лечение на инфекции на дихателните пътища при говеда, причинени от *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni*“.