

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΙΤΟΥΝΤΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Ζωικό είδος</u>	<u>Συχνότητα και οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Βέλγιο	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Γερμανία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Γαλλία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Ιρλανδία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Ιταλία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών

Πολωνία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Πορτογαλία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Ισπανία	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Κάτω Χώρες	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών
Ηνωμένο Βασίλειο	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Ενέσιμο διάλυμα	300 mg/ml	Βοοειδή	Ενδομυϊκή ένεση 20 mg/kg σωματικού βάρους (1 ml/15 kg) χορηγούμενη δύο φορές με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 48 ωρών

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΠΟΡΙΣΜΑΤΩΝ

1. Εισαγωγή

Το Fenflor περιέχει φλορφενικόλη, ένα αντιβιοτικό ευρέως φάσματος, κυρίως βακτηριοστατικής δράσης σε μεγάλο εύρος οργανισμών, περιλαμβανομένων πολλών αρνητικών κατά Gram και θετικών κατά Gram οργανισμών. Το προϊόν διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα που περιέχει 300 mg φλορφενικόλης ανά ml ενέσιμου διαλύματος και προορίζεται για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε βοοειδή οι οποίες προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, εκφράστηκαν ανησυχίες ότι το Fenflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή ενδέχεται να αποτελεί σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για το περιβάλλον. Ειδικότερα, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με την επάρκεια των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) σε μολυσμένο κοπάδι και, κατά συνέπεια, εγέρθηκαν ενστάσεις σε ό,τι αφορά την πρόταση παρέκκλισης από το προκαθορισμένο ποσοστό του 50% που ορίστηκε στην κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6 και GL38 της διεθνούς διάσκεψης εναρμόνισης των διαδικασιών για τα φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης (VICH) (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) ως τιμή για το ποσοστό των μολυσμένων ζώων που λαμβάνεται υπόψη για τον υπολογισμό της προβλεπόμενης περιβαλλοντικής συγκέντρωσης στο έδαφος (ΠΠΣ_{εδάφους}). Η τιμή της προκύπτουσας ΠΠΣ_{εδάφους} προσδιορίζει κατά πόσο απαιτείται ή όχι αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης II.

2. Συζήτηση

Η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου διενεργείται σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, η έκταση της περιβαλλοντικής έκθεσης προσδιορίζεται με βάση την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα περιορισμένης χρήσης και περιορισμένης περιβαλλοντικής έκθεσης θεωρείται ότι έχουν περιορισμένη επίδραση στο περιβάλλον. Στη φάση I προσδιορίζονται τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία απαιτείται διεξοδικότερη αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου. Εφόσον απαιτείται, η αξιολόγηση προχωρεί

στη δεύτερη φάση, όπου προσδιορίζονται η έκβαση και η επίδραση του προϊόντος και διενεργείται αξιολόγηση κινδύνου για το αντίστοιχο περιβαλλοντικό διαμέρισμα. Ολόκληρη η διαδικασία περιγράφεται στις κατευθυντήριες γραμμές φάσης I και φάσης II της VICH (VICH Topic GL6 (Οικοτοξικότητα φάση I, κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον — Φάση I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) και VICH GL 38 (αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον - Φάση II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

Στη φάση I, ο υπολογισμός της αρχικής ΠΠΣ στο έδαφος πραγματοποιείται όταν υποβάλλονται σε θεραπεία περισσότερα από «λίγα ζώα». Το ποσοστό των υπό θεραπεία ζώων στο κοπάδι μπορεί να γίνει γνωστό από πληροφορίες που περιλαμβάνονται στον φάκελο, όπως για παράδειγμα δεδομένα από επιτόπιες δοκιμές ή από την επιστημονική βιβλιογραφία. Όταν δεν είναι διαθέσιμες τέτοιου είδους συγκεκριμένες πληροφορίες, πρέπει να χρησιμοποιούνται οι προκαθορισμένες τιμές που δίνονται στον πίνακα 2 της κατευθυντήριας γραμμής της CVMP σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές της VICH (κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6 και GL38 της VICH - EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1, γνωστές επίσης και ως έγγραφο τεχνικής καθοδήγησης).

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα με στόχο να καταδείξει ότι το ποσοστό των ζώων του κοπαδιού που θα υποβληθούν σε θεραπεία για την αναπνευστική νόσο των βοοειδών είναι μικρότερο από το προκαθορισμένο 50% που ορίζεται στην προαναφερόμενη κατευθυντήρια γραμμή της CVMP (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Προς στήριξη του επιχειρήματος ότι η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου μπορεί να ολοκληρωθεί στη φάση I, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε επίσης μελέτη αποδόμησης στην κοπριά, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίζονται στην προαναφερόμενη κατευθυντήρια γραμμή της CVMP.

2.1 Συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής νόσου των βοοειδών

Η CVMP επανεξέτασε τις βιβλιογραφικές πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής νόσου των βοοειδών σε αρκετές χώρες της ΕΕ, καθώς και τις πληροφορίες σχετικά με το ποσοστό των ζώων που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική και προληπτική αγωγή.

Η κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6 και GL38 της VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) υποδεικνύει ότι το ποσοστό των υπό θεραπεία ζώων σε ένα κοπάδι μπορεί να προκύπτει από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στον φάκελο, όπως για παράδειγμα τα δεδομένα από τις επιτόπιες δοκιμές ή από την επιστημονική βιβλιογραφία. Όταν δεν είναι διαθέσιμες τέτοιου είδους συγκεκριμένες πληροφορίες, πρέπει να χρησιμοποιούνται οι προκαθορισμένες τιμές που περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες γραμμές.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση υποβλήθηκαν αρκετές δημοσιεύσεις για την τεκμηρίωση του ποσοστού των ζώων ενός κοπαδιού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για αναπνευστική νόσο των βοοειδών. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής νόσου των βοοειδών σε κοπάδια στην ΕΕ συνοψίζονται στα ακόλουθα:

- Μοσχάρια: Κάτω Χώρες – 19,8%, Βέλγιο – 13,3% (Catry et al, 2009¹)
- Εμπορικές μονάδες μοσχαριών: Ηνωμένο Βασίλειο - 75% (Miller et al, 1980²)
- Κρεοπαραγωγή βοοειδή: Ισπανία – 31,5%, Ηνωμένο Βασίλειο - 13-15% (Martin et al, 2007³).
- Γαλακτοπαραγωγή βοοειδή: Σουηδία – 2,2-53,3% (Svensson et al 2006⁴)
- Εμπορικές εκμεταλλεύσεις (ποικίλες φυλές και ηλικίες): Γαλλία – 15,7%, Γερμανία – 20,3%, Ιταλία – 15,2%, Ισπανία – 17,1% (Godinho et al, 2005⁵)
- Εκμεταλλεύσεις γαλακτοπαραγωγών βοοειδών: Ιταλία – 28,9% (Makoshey et al, 2008⁶)

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*. 1980 May;28(3):267-74.

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 Cavarani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. **56**:485-493.

Σε ό,τι αφορά το ποσοστό του κοπαδιού που πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία, επισημάνθηκε ότι είναι δύσκολο να αποσυνδεθεί η συχνότητα εμφάνισης (επίπτωση) της νόσου από την επακόλουθη θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης λογίζεται με βάση τον αριθμό άρρωστων ζώων κατά την έναρξη της μελέτης και τον αριθμό όλων των υπολοίπων ζώων που προσβάλλονται κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω δεδομένα μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής νόσου των βοοειδών σε κοπάδια στην ΕΕ είναι γενικά μικρότερη από 50 %. Ο ρυθμός εμφάνισης νέων περιστατικών που παρατηρήθηκε από τον Martin *et al*, 2007 επανεξετάστηκε για να συμπεριληφθούν ζώα που παρουσίασαν κλινικά σημεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών πριν από τη μελέτη, με αποτέλεσμα η συχνότητα εμφάνισης να αυξηθεί στο 37,7%. Λαμβανομένου υπόψη του συνόλου των δεδομένων, η CVMP έκρινε ότι το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε συντηρητική εκτίμηση της συνολικής συχνότητας εμφάνισης σε κοπάδια στην ΕΕ.

Επειδή το Fenflor 300 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή ενδείκνυται μόνο για τη θεραπεία (δηλαδή ενδείκνυται μόνο για χρήση σε κλινικά άρρωστα ζώα και όχι για προληπτική χρήση), κρίθηκε ότι, στη συγκεκριμένη περίπτωση, ως συχνότητα εμφάνισης (επίπτωση) της νόσου στο κοπάδι θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ποσοστό των υπό θεραπεία ζώων.

Η CVMP απεφάνθη ότι οι αποδείξεις που έχουν υποβληθεί είναι επαρκείς και καταδεικνύουν ότι το ποσοστό των υπό θεραπεία ζώων σε ένα κοπάδι δεν είναι μεγαλύτερο από 38% για τη θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε βοοειδή οι οποίες προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*, καθώς και ότι τα εν λόγω δεδομένα τεκμηριώνουν τη χρήση του 38% ως ποσοστού των υπό θεραπεία ζώων σε ένα κοπάδι για τον υπολογισμό της ΠΠΣ_{εδάφους}.

2.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΠΣ_{εδάφους}

Η ΠΠΣ_{εδάφους} για κάθε κατηγορία βοοειδών (μοσχάρια, γαλακτοπαραγωγές αγελάδες, βοοειδή ηλικίας 0-1 έτους, βοοειδή ηλικίας άνω των 2 ετών) έχει υπολογιστεί με τη χρήση του 38% ως ποσοστού του υπό θεραπεία κοπαδιού, σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο (από την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6 και GL38 της διεθνούς διάσκεψης εναρμόνισης των διαδικασιών για τα φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης (VICH) - EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

$$\text{ΠΠΣ}_{\text{αρχική εδάφους}} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

ΠΠΣ _{αρχική εδάφους}	=	Προβλεπόμενες περιβαλλοντικές συγκεντρώσεις (ΠΠΣ) στο έδαφος [μg.kg ⁻¹]
D	=	Ημερήσια δόση της δραστικής ουσίας [mg.kg _{bw} ⁻¹ .d ⁻¹]
Ad	=	Ημέρες θεραπείας [d]
BW	=	Σωματικό βάρος ζώου [kg _{bw}] (βλ. Πίνακα 3 της κατευθυντήριας γραμμής)
P	=	Ποσοστό μετακίνησης ζώων ανά τόπο και έτος [τόπος ⁻¹ .y ⁻¹] (βλ. Πίνακα 3 της κατευθυντήριας γραμμής)
170	=	Όριο εξάπλωσης αζώτου στην ΕΕ [kg N.ha ⁻¹]
Fh	=	Κλάσμα του κοπαδιού που υποβάλλεται σε θεραπεία [τιμή μεταξύ 0 και 1] (βλ. Πίνακα 2 της κατευθυντήριας γραμμής)
1500	=	Φαινομενική πυκνότητα ξηρού εδάφους [kg.m ⁻³]
10000	=	Επιφάνεια 1 εκταρίου [m ² .ha ⁻¹]
0.05	=	Βάθος εισχώρησης στο έδαφος [m]
Ny	=	Αζωτο παραγόμενο σε ένα έτος ανά τόπο [kg.N. τόπος ⁻¹ .y ⁻¹] (βλ. Πίνακα 3 της κατευθυντήριας γραμμής)
H	=	Παράγοντας στέγασης, 1 για ζώα που στεγάστηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους και 0,5 για ζώα που στεγάστηκαν μόνο για 6 μήνες (βλ. Πίνακα 3 της κατευθυντήριας γραμμής)

1000 = Παράγοντας μετατροπής [1000 μg.mg⁻¹]

$$\text{Μοσχάρια} \quad \text{ΠΠΣ}_{\text{εδάφους}} = \frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} \times 1000 = 86,8 \text{ μg/kg}$$

$$\text{Βοοειδή (0-1 έτους)} \quad \text{ΠΠΣ}_{\text{εδάφους}} = \frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} \times 1000 = 76,6 \text{ μg/kg}$$

$$\text{Βοοειδή (> 2 ετών)} \quad \text{ΠΠΣ}_{\text{εδάφους}} = \frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} \times 1000 = 88,6 \text{ μg/kg}$$

$$\text{Γαλακτοπαραγωγές αγελάδες} \quad \text{ΠΠΣ}_{\text{εδάφους}} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} \times 1000 = 48,8 \text{ μg/kg}$$

οι τιμές ΠΠΣ_{εδάφους} που υπολογίστηκαν είναι κάτω από την τιμή ενεργοποίησης 100 μg/kg της φάσης II, με την υψηλότερη ΠΠΣ_{εδάφους} (88,6 μg/kg) να παρατηρείται σε βοοειδή ηλικίας άνω των 2 ετών.

2.3 Αποδόμηση καταλοίπων στην κοπριά

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6 και GL38 της VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), η πλήρης αποδόμηση πρέπει να καταδειχθεί είτε με την πλήρη αποδόμηση σε ανόργανες ύλες είτε με την παρουσία προϊόντων αποδόμησης που στο σύνολό τους αντιπροσωπεύουν ποσοστό 5% ή μικρότερο της συνολικής δόσης.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε μελέτη για να καταδείξει ότι η φλορφενικόλη αποδομείται ταχέως, με DT₅₀ 14 ώρες (υπολογισμένη με τη χρήση της εξίσωσης Arrhenius για την παρέκταση από τη DT₅₀ των 5 ωρών, σε θερμοκρασία 20°C και όχι 10°C, σύμφωνα με τις συστάσεις της κατευθυντήριας γραμμής της CVMP). Η DT₅₀ υπολογίστηκε εκ νέου σύμφωνα με ένα διφασικό μοντέλο. Στην πρώτη φάση η DT₅₀ υπολογίστηκε ότι είναι 4 ώρες, ενώ στη δεύτερη φάση ήταν 12 ώρες.

Οι συγκεντρώσεις φλορφενικόλης ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ) (0,4 mg/kg) την ημέρα 2 και κάτω από το όριο ανίχνευσης (LOD) (0,1 mg/kg) την ημέρα 27. Όλα τα υπόλοιπα δυνητικά προϊόντα αποδόμησης της φλορφενικόλης ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης την ημέρα 2.

Το όριο ποσοτικοποίησης είναι ίσο με 11% της δόσης που προστίθεται στην κοπριά (0,4/3,6) και το όριο ανίχνευσης είναι ίσο με 2,7% (0,1/3,6) της δόσης στην κοπριά. Συνεπώς, εξήχθη το συμπέρασμα ότι την ημέρα 27 όλα τα εξαγώγιμα προϊόντα αποδόμησης αντιστοιχούν σε λιγότερο από 5% της δόσης. Ωστόσο, στο τέλος της μελέτης (27 ημέρες), η δόση σχημάτισε μη εξαγώγιμα κατάλοιπα σε ποσοστό 64%.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτά λόγω των ακόλουθων αδυναμιών που διαπιστώθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης:

- Η φύση και η βιολογική δραστηριότητα των δεσμευμένων καταλοίπων δεν είναι γνωστή
- Η φύση της δέσμευσης δεν είναι γνωστή
- Το ενδεχόμενο αποδέσμευσης στο περιβάλλον δεν έχει διερευνηθεί

Ωστόσο, λαμβανομένου υπόψη ότι η CVMP κρίνει ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης II για τη συγκεκριμένη αίτηση (επειδή οι υπολογισμένες τιμές ΠΠΣ_{εδάφους} είναι μικρότερες από την τιμή ενεργοποίησης), η μελέτη αποδόμησης στην κοπριά δεν θεωρείται βασική για την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου.

3. Πορίσματα και συστάσεις

Η κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL8 και GL38 της VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) περιλαμβάνει προκαθορισμένες τιμές για το ποσοστό των υπό θεραπεία ζώων ενός κοπαδιού που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ΠΠΣ_{εδάφους}. Το έγγραφο καθοδήγησης επιτρέπει επίσης τη χρήση εναλλακτικών τιμών, εφόσον τεκμηριώνονται δεόντως. Στη συγκεκριμένη περίπτωση υποβλήθηκαν αρκετές μελέτες με σκοπό να καταδείξουν ότι τα ποσοστά των υπό θεραπεία ζώων σε ένα κοπάδι δεν είναι μεγαλύτερα από 38% για τη θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε βοοειδή, οι οποίες προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*.

Λαμβάνοντας ως ποσοστό των υπό θεραπεία ζώων ενός κοπαδιού το 38%, η μέγιστη τιμή ΠΠΣ_{εδάφους} υπολογίστηκε σε 88,6 μg/kg. Καθώς η τιμή αυτή είναι μικρότερη από την τιμή ενεργοποίησης των 100 μg/kg για τη φάση II, δεν απαιτείται εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης II.

Συνεπώς, η CVMP κρίνει ότι οι ενστάσεις που εγέρθηκαν από τη Γερμανία και τις Κάτω Χώρες δεν πρέπει να εμποδίσουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Ο φάκελος που υποβλήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής κρίνεται ότι ικανοποιεί τις απαραίτητες απαιτήσεις σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (όπως ορίζεται στο άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε με την οδηγία 2004/28/EK) λαμβανομένου υπόψη ότι το προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε βοοειδή, οι οποίες προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*. Η CVMP κρίνει ότι η θεραπευτική ένδειξη που έχει λάβει επί του παρόντος έγκριση στο κράτος μέλος αναφοράς δεν καθιστά σαφή τα όρια της εγκεκριμένης χρήσης, καθώς η υφιστάμενη διατύπωση θα μπορούσε να παρερμηνευθεί ως επιτρέπουσα τη χρήση του προϊόντος για την προληπτική και θεραπευτική αντιμετώπιση όλων των νόσων που προκαλούνται από ευαίσθητα στη φλορφενικόλη βακτήρια.

Ως εκ τούτου, η CVMP εισηγείται ότι οι ακόλουθες δύο προτάσεις της θεραπευτικής ένδειξης πρέπει να συνδυαστούν ως εξής:

«Νόσοι που προκαλούνται από βακτήρια ευαίσθητα στη φλορφενικόλη: θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε βοοειδή, οι οποίες προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*»

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ
ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού, με την ακόλουθη τροποποίηση:

Παράγραφος 4.2 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και Παράγραφος 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης:

«Νόσοι που προκαλούνται από βακτήρια ευαίσθητα στη φλορφενικόλη: θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε βοοειδή, οι οποίες προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*».