

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK VE
VETERINÁRNÍM LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÝCH DRUHŮ, ZPŮSOBŮ
PODÁNÍ, ŽADATELŮ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Žadatel/Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyslený název</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Živočišný druh</u>	<u>Frekvence a způsob podání</u>
Rakousko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Belgie	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Německo	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Francie	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) dvou dávkách po 48 hodinách
Irsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Itálie	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách

Polsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Portugalsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Španělsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Nizozemsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách
Spojené království	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekční roztok	300 mg/ml	Skot	Intramuskulární injekce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (1 ml/15 kg) ve dvou dávkách po 48 hodinách

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÝCH ZÁVĚRŮ

1. Úvod

Přípravek Fenflor obsahuje florfenikol, což je širokospektré primárně bakteriostatické antibiotikum s širokou účinností, včetně účinnosti proti gram-negativním a gram-pozitivním organismům. Přípravek je dodáván ve formě injekčního roztoku s obsahem 300 mg florfenikolu na ml injekčního roztoku a je určen k léčbě infekcí dýchacích cest u skotu, které jsou způsobeny bakteriemi *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*.

Během postupu vzájemného uznávání se objevily obavy, že přípravek Fenflor 300 mg/ml injekční roztok pro skot může představovat možné závažné riziko pro životní prostředí. Vznesené výhrady se týkaly především toho, zda údaje o incidenci bovinní respirační choroby u skotu (BRD) v rámci nakaženého stáda, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci, jsou dostatečné, a následně byly vzneseny námitky proti návrhu odchýlit se od standardní hodnoty 50 %, což je hodnota používaná při výpočtu předpokládané koncentrace v životním prostředí pro půdu ($PEC_{p\ddot{u}da}$), která představuje podíl nakažených zvířat. Tato hodnota je stanovena v pokynech CVMP pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí v souladu s pokyny VICH GL6 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 – Rev.1). Výsledná hodnota koncentrace $PEC_{p\ddot{u}da}$ určuje, zda se vyžaduje hodnocení rizika pro životní prostředí fáze II, či nikoliv.

2. Diskuse

Hodnocení rizika pro životní prostředí se provádí jako proces, který má dvě fáze. V první fázi je na základě zamýšleného použití veterinárního léčivého přípravku stanoven rozsah expozice životního prostředí. Předpokládá se, že veterinární léčivé přípravky s omezeným užíváním a omezenou expozicí životního prostředí budou mít pouze omezený dopad na životní prostředí. Ve fázi I se zjišťuje, které veterinární léčivé přípravky vyžadují rozsáhlejší hodnocení rizika pro životní prostředí. V případě potřeby pokračuje hodnocení druhou fází, kde je stanoven další osud přípravku a jeho účinky a je provedeno hodnocení rizika pro příslušnou součást životního prostředí. Celý tento proces je popsán v pokynech VICH fáze I a fáze II (oddíl GL6 VICH (Ekotoxikita fáze I; Pokyny pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí (EIAS) – fáze I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) a GL 38 VICH (Hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí – fáze II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

Ve fázi I se provádí výpočet počáteční koncentrace PEC v půdě, je-li léčeno větší než „malé množství zvířat“. Podíl zvířat ve stádě, která jsou léčena, lze získat z informací uvedených v dokumentaci, jako jsou údaje z terénních studií nebo z vědeckých publikací. Není-li tato specifická informace dostupná, měly by se použít standardní hodnoty, které jsou uvedeny v tabulce 2 v pokynech CVMP v souladu s pokyny VICH (Pokyny pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí v souladu s pokyny VICH GL6 a GL38 – EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – také známé jako technické pokyny – TGD).

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje, které mají prokázat, že podíl zvířat, která budou v rámci stáda léčena na bovinní respirační chorobu u skotu, je menší než standardní hodnota 50 % uvedená v pokynech CVMP zmíněných výše (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Aby držitel rozhodnutí o registraci odůvodnil své tvrzení, že by hodnocení rizika pro životní prostředí mohlo být dokončeno ve fázi I, poskytl dále studii degradace v mrvě, která byla provedena v souladu s kritérii uvedenými ve výše zmíněných pokynech CVMP.

2.1 Incidence BRD (bovinní respirační choroby)

CVMP přezkoumal bibliografické informace týkající se incidence BRD v několika státech EU a také podílu zvířat, které byly léčeny terapeuticky a preventivně.

Pokyny CVMP pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí v souladu s pokyny VICH GL6 a GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) stanoví, že údaj o podílu zvířat v stádu, které jsou léčeny, lze získat z informací uvedených v dokumentaci, jako jsou údaje z terénních studií nebo z vědeckých publikací. Není-li tato specifická informace dostupná, použijí se standardní hodnoty uvedené ve zmíněných pokynech.

V tomto případě bylo poskytnuto několik publikací, které dokládají podíl zvířat léčených v rámci stáda na bovinní respirační chorobu u skotu. Dostupné údaje o incidenci BRD v rámci stáda v EU lze shrnout následovně:

- telata chovaná pro produkci telecího masa: Nizozemsko – 19,8 %, Belgie – 13,3 % (Cattray a kol., 2009¹).
- Komerční odchovna telat: Spojené království – 75 % (Miller a kol., 1980²).
- Telata chovaná pro produkci hovězího masa: Španělsko – 31,5 %, Spojené království – 13–15% (Martin a kol., 2007³).
- Telata chovaná pro produkci mléka: Švédsko – 2,2–53,3 % (Svensson a kol., 2006⁴).
- Komerční farmy (několik různých chovů a různé stáří zvířat): Francie – 15,7 %, Německo – 20,3 %, Itálie – 15,2 %, Španělsko – 17,1 % (Godinho a kol., 2005⁵).
- Telata na mléčných farmách: Itálie – 28,9 % (Makoshey a kol., 2008⁶).

Pokud jde o podíl léčených zvířat ve stádu, bylo konstatováno, že je obtížné oddělovat incidenci onemocnění a následnou léčbu. Incidence bere v úvahu počet nemocných zvířat na začátku studie a všechna další zvířata, která onemocní během období sledování.

Z údajů uvedených výše lze učinit závěr, že incidence bovinní respirační choroby u skotu v rámci stáda je v EU obecně nižší než 50 %. Údaj o incidenci uvedené v publikaci Martin a kol., 2007 byl zpřesněn tak, aby zahrnoval také zvířata, která vykazovala klinické příznaky BRD před začátkem studie, a výsledkem tohoto zpřesnění byl nárůst incidence na 37,7 %. Po zvážení všech údajů dospěl

¹ Cattray 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 Cavirani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. 56:485-493.

CVMP k názoru, že tato hodnota představuje konzervativní odhad celkové incidence bovinní respirační choroby u skotu v rámci stáda v EU.

Jelikož přípravek Fenflor 300 mg/ml, injekční roztok, určený pro skot je indikován pouze pro léčbu (tzn. je indikován pouze pro použití u klinicky nemocných zvířat, nikoli pro preventivní použití), předpokládalo se, že v tomto případě je vhodné jako podíl léčených zvířat použít incidenci onemocnění v rámci stáda.

CVMP dospěl k závěru, že byl poskytnut dostatek důkazů, které dokládají, že pro léčbu infekcí dýchacího ústrojí u skotu, které jsou způsobeny bakteriemi Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida a Histophilus somni, nebude podíl zvířat léčených v rámci stáda větší než 38 %, a že tyto údaje odůvodňují, proč lze k výpočtu koncentrace $PEC_{půda}$ použít údaj 38 % jako hodnotu podílu zvířat léčených v rámci stáda.

2.2 VÝPOČET $PEC_{půda}$

Při výpočtu koncentrace $PEC_{půda}$ pro každý druh skotu (telata, dojnice, skot ve věku 0–1 rok, skot starší 2 let) byla použita hodnota 38 %, jež odpovídá části léčeného stáda, a to podle následujícího vzorce (z pokynů CVMP pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí v souladu s pokyny VICH GL6 a GL38 – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

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

$PEC_{půda\ výchozí}$	=	předpokládaná koncentrace v životním prostředí v půdě [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	denní dávka účinné látky [$\text{mg.kg}_{bw}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	počet dní léčby [d]
BW	=	tělesná hmotnost zvířete [kg_{bw}] (viz tabulka 3 v pokynech)
P	=	míra meziročního obratu zvířat na jedno místo a rok [$\text{místo}^{-1}.\text{rok}^{-1}$] (viz tabulka 3 v pokynech)
170	=	limit EU pro šíření dusíku [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	část stáda, která byla léčena [hodnota mezi 0 a 1] (viz tabulka 2 v pokynech)
1500	=	objemová hustota suché půdy [kg.m^{-3}]
10000	=	plocha 1 hektaru [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	hloubka průniku do půdy [m]
Ny	=	vyprodukovaný dusík na jedno místo a rok [$\text{kg N.místo}^{-1}.\text{rok}^{-1}$] (viz tabulka 3 v pokynech)
H	=	faktor ustájení buď 1 pro zvířata ustájená v průběhu celého roku, nebo 0,5 pro zvířata ustájená pouze 6 měsíců v roce (viz tabulka 3 v pokynech)
1000	=	převodní koeficient [$1000 \mu\text{g.mg}^{-1}$]

Tele	$PEC_{půda} = \frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} =$	86,8 $\mu\text{g/kg}$
Skot (0–1 rok)	$PEC_{půda} = \frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} =$	76,6 $\mu\text{g/kg}$
Skot (> 2 roky)	$PEC_{půda} = \frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} =$	88,6 $\mu\text{g/kg}$
Dojnice	$PEC_{půda} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} =$	48,8 $\mu\text{g/kg}$

Všechny vypočtené hodnoty koncentrace $PEC_{půda}$ se nacházejí pod hraniční hodnotou pro fázi II 100 $\mu\text{g/kg}$, přičemž nejvyšší koncentrace $PEC_{půda}$ (88,6 $\mu\text{g/kg}$) byla vypočtena pro skot starší 2 let.

2.3 Degradace reziduí v mrvě

Podle pokynů CVMP pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí v souladu s pokyny VICH GL6 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) musí být úplná degradace prokázána buď celkovou mineralizací nebo faktem, že všechny rozkladné produkty představují 5 nebo méně procent celkové dávky.

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl studii, aby prokázal, že florfenikol se rychle odbourává a jeho hodnota DT_{50} je 14 hodin (při výpočtu byla použita Arrheniova rovnice, aby bylo možno odvozovat z hodnoty DT_{50} 5 hodin měřené při 20°C spíše než při 10°C, jak je doporučeno v pokynech CVMP). Hodnota DT_{50} byla dále přepočítána podle dvoufázového modelu. V první fázi byla hodnota DT_{50} 4 hodiny, zatímco ve druhé fázi byla 12 hodin.

Koncentrace florfenikolu byly v den 2 pod limitem kvantifikace (LOQ) (0,4 mg/kg) a v den 27 pod limitem detekce (LOD) (0,1 mg/kg). Všechny ostatní možné rozkladné produkty florfenikolu byly pod limitem detekce v den 2.

Hodnota LOQ se rovná 11 % dávky přidané do mrvy (0,4/3,6) a hodnota LOD se rovná 2,7 % (0,1/3,6) dávky přidané do mrvy. Byl proto učiněn závěr, že všechny extrahovatelné rozkladné produkty budou v den 27 činit méně než 5 % dávky. Na konci studie (27 dní) však 64 % této dávky tvořila neextrahovatelná rezidua.

Výsledky této studie nebylo možné přijmout vzhledem k jejím následujícím slabým stránkám:

- povaha a biologická účinnost vázaných reziduí nejsou známy,
- povaha vazby není známa,
- možnost jejich uvolňování do životního prostředí nebyla zkoumána.

Avšak vzhledem k tomu, že CVMP je toho názoru, že hodnocení rizika pro životní prostředí fáze II se pro tuto žádost nevyžaduje (protože vypočtené hodnoty koncentrací $PEC_{půda}$ jsou pod hraniční hodnotou), není studie degradace v mrvě pro hodnocení rizika pro životní prostředí rozhodující.

3. Závěry a doporučení

Pokyny CVMP pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí v souladu s pokyny VICH GL8 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) uvádějí pro podíl zvířat, která jsou v rámci stáda léčena, standardní hodnoty. Tyto hodnoty mají být použity pro výpočet koncentrace $PEC_{půda}$. Tyto pokyny také umožňují použít alternativní hodnoty, jsou-li dostatečně podloženy. V tomto případě bylo poskytnuto několik studií, které měly doložit, že pro léčbu infekcí dýchacího ústrojí u skotu, které jsou způsobeny bakteriemi *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*, nebude podíl léčených zvířat v rámci stáda vyšší než 38%.

Jako podíl léčených zvířat v rámci stáda se ve výpočtech použila hodnota 38 % a maximální hodnota koncentrace $PEC_{půda}$ činila 88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Protože tato hodnota je pod hraniční hodnotou pro fázi II 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, nevyžaduje se hodnocení rizika pro životní prostředí fáze II.

CVMP je tudíž toho názoru, že námitky vznesené Německem a Nizozemskem by neměly bránit udělení rozhodnutí o registraci. Pokud jde o hodnocení rizika pro životní prostředí, splňuje dokumentace předložená v rámci postupu předložení žádosti k posouzení nutné požadavky (jak jsou stanoveny v čl. 12 odst. 3 písm. j) směrnice 2001/82/ES, ve znění směrnice 2004/28/ES), pokud je přípravek používán pouze pro léčbu infekcí dýchacího ústrojí u skotu, které jsou způsobeny bakteriemi *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*. CVMP je toho názoru, že terapeutické indikace tak, jak jsou v současnosti schváleny v referenčním členském státě, dostatečně neobjasňují omezení schváleného použití, protože stávající znění by mohlo být vykládáno tak, že je možné tento přípravek používat k prevenci a léčbě všech onemocnění, která jsou způsobena bakteriemi citlivými na florfenikol.

CVMP proto doporučuje, aby byly dvě věty o terapeutických indikacích spojeny následovně:

„Onemocnění způsobená bakteriemi citlivými na florfenikol: léčba infekcí dýchacího ústrojí u skotu, které jsou způsobeny bakteriemi Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida a Histophilus somni.“

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou konečnými verzemi, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny s následující změnou:

Bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku a bod 4 příbalové informace:

„Onemocnění způsobená bakteriemi citlivými na florfenikol: léčba infekcí dýchacího ústrojí u skotu, které jsou způsobeny bakteriemi *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*.“