

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA VETERINÁRNEHO LIEKU,
DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITEĽ ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII /ŽIADATEĽ V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Vymyslený názov lieku</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Sila</u>	<u>Druh zvierat'a</u>	<u>Dávkovanie a spôsob podávania</u>
Rakúsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Belgicko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Nemecko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Francúzsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Írsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Taliansko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane	Fenflor 300 mg/ml solution	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg);

	Sneyd Park, Bristol United Kingdom	for injection for cattle				podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Poľsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Portugalsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Španielsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Holandsko	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe
Veľká Británia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekčný roztok	300 mg/ml	Hovädzi dobytok	Intramuskulárna injekcia 20 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/15 kg); podáva sa dvakrát v 48-hodinovom odstupe

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV**

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÝCH ZÁVEROV

1. Úvod

Fenflor obsahuje florfenikol, čo je širokospektrálne, hlavne bakteriostatické antibiotikum, so širokou aktivitou vrátane účinku na mnohé gramnegatívne a grampozitívne organizmy. Liek je dostupný vo forme injekčného roztoku obsahujúceho 300 mg florfenikolu na ml injekčného roztoku a je určený na terapeutickú liečbu infekcií dýchacej sústavy hovädzieho dobytku spôsobených organizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*.

Počas postupu vzájomného uznávania vznikli výhrady, že Fenflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre životné prostredie. Výhrady vznikli najmä v súvislosti s primeranosťou údajov, ktoré predložil rozhodnutia o registrácii, o výskyte respiračného ochorenia hovädzieho dobytku (bovine respiratory disease – ďalej len „BRD“) v infikovanom stáde. V dôsledku toho vznikli námietky týkajúce sa návrhu odchýliť sa od nezávisle priradenej hodnoty 50 % uvedenej v smernici výboru CVMP o posudzovaní vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky na podporu smerníc VICH GL6 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) ako hodnoty pomeru infikovaných zvierat použitej pri výpočte predpokladanej koncentrácie v životnom prostredí v pôde (Predicted Environmental Concentration – ďalej len „PEC_{pôda}“). Hodnota výslednej PEC_{pôda} určuje, či je potrebné uskutočniť II. fázu posudzovania rizík pre životné prostredie.

2. Diskusia

Posudzovanie rizík pre životné prostredie sa vykonáva v dvojfázovom procese. V prvej fáze sa rozsah environmentálnej expozície určuje na základe plánovaného použitia veterinárneho lieku. Predpokladá sa, že veterinárne lieky s obmedzeným použitím a obmedzenou environmentálnou expozíciou budú mať obmedzený vplyv na životné prostredie. V prvej fáze sa určia veterinárne lieky, ktoré si vyžadujú rozsiahlejšie posudzovanie rizík pre životné prostredie. V prípade potreby posudzovanie pokračuje v druhej fáze, v ktorej sa určuje eliminácia a účinky lieku a posúdi sa riziko pre príslušný priestor životného prostredia. Tento celkový proces je opísaný v smerniciach VICH pre I. a II. fázu (VICH, predmet GL6 (I. fáza ekotoxicity; smernica pre posudzovanie vplyvov na životné prostredie (EIAS) pre veterinárne lieky – I. fáza (CVMP/VICH/592/98-Konečné znenie) a VICH GL 38 (Posudzovanie vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky – II. fáza (CVMP/VICH/790/03-Konečné znenie)).

V prvej fáze sa výpočet pôvodnej PEC v pôde vykoná, keď sa lieči väčší ako „malý počet zvierat“. Percento liečených zvierat v stáde možno získať z informácií v dokumentácii, ako sú napríklad údaje z terénnych skúšok, alebo z odbornej literatúry. Keď takéto informácie nie sú dostupné, majú sa použiť nezávisle priradené hodnoty uvedené v tabuľke smernice výboru CVMP na podporu smerníc VICH (smernica pre posudzovanie vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky na podporu smerníc VICH GL6 a GL38 – EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – ktoré je tiež známe ako dokument technického poučenia – TGD).

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil údaje s cieľom dokázať, že percento zvierat v stáde, ktoré budú liečené na respiračné ochorenie hovädzieho dobytku (BRD), je nižšie ako nezávisle priradená hodnota 50 % nachádzajúca sa v uvedenom smernic výboru CVMP (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na podporu argumentu, že posudzovanie rizík pre životné prostredie by sa malo ukončiť v I. fáze, predložil tiež degradačnú štúdiu v hnoji, ktorá sa uskutočnila v súlade s kritériami uvedenými v uvedenom smernic výboru CVMP.

2.1 Výskyt BRD (respiračné ochorenie hovädzieho dobytku)

Výbor CVMP preskúmal bibliografické informácie o výskyte BRD v niekoľkých krajinách EÚ a o percente zvierat, ktoré boli liečené terapeuticky a preventívne.

Zo smernice výboru CVMP pre posudzovanie vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky na podporu smerníc VICH GL6 a GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) vyplýva, že percento liečených zvierat v stáde možno získať z informácií v dokumentácii, ako sú napríklad údaje z terénnych skúšok, alebo z odbornej literatúry. Keď takéto informácie nie sú dostupné, platia nezávisle priradené hodnoty uvedené v smernici.

V tomto prípade bolo predložených niekoľko publikácií na odôvodnenie percenta zvierat v stáde liečených na BRD. Dostupné údaje o výskyte BRD v stádach v rámci EÚ je možné zhrnúť takto:

- Teľatá na teľacie mäso: Holandsko – 19,8 %, Belgicko – 13,3 % (Catry a kol. 2009¹).
- Komerčný chov teliat: Spojené kráľovstvo – 75 % (Miller a kol. 1980²).
- Teľatá na hovädzie mäso: Španielsko – 31,5 %, Spojené kráľovstvo – 13 – 15 % (Martin a kol. 2007³).
- Teľatá na mlieko: Švédsko – 2,2 – 53,3 % (Svensson a kol. 2006⁴).
- Komerčné farmy (niekoľko plemien a vekových skupín): Francúzsko – 15,7 %, Nemecko – 20,3 %, Taliansko – 15,2 %, Španielsko – 17,1 % (Godinho a kol. 2005⁵).
- Teľatá z mliečnej farmy: Taliansko – 28,9 % (Makoshey a kol. 2008⁶).

V súvislosti s percentom stáda, ktoré má byť liečené, sa konštatovalo, že výskyt ochorenia a následná liečba sú ťažko oddeliteľné. Údaje o výskyte zohľadňujú počet chorých zvierat na začiatku štúdie a všetky ďalšie zvieratá, ktoré ochorejú počas doby sledovania.

Na základe hore uvedených údajov sa môže vyvodiť záver, že výskyt BRD v stádach v rámci EÚ je zvyčajne nižší ako 50 %. Miera výskytu, ktorú pozoroval Martin a kol. (2007), bola upravená tak, aby zahŕňala zvieratá s klinickými príznakmi BRD pred štúdiom, čo malo za následok, že sa výskyt ochorenia zvýšil na 37,7 %. So zreteľom na celkové údaje výbor CVMP usúdil, že toto číslo predstavuje konzervatívny odhad celkovej miery výskytu BRD v stádach v rámci EÚ.

Keďže Fenflor 300 mg/ml injekčný roztok pre hovädzi dobytok je indikovaný len na liečbu (t. j. je indikovaný len na použitie u klinicky chorých zvierat, nie na preventívne použitie), usúdilo sa, že v tomto prípade je vhodné použiť výskyt ochorenia v stáde ako percento liečených zvierat.

¹ Catry .B, Duchateau L, Van de Ven J, Laevens H, Opsomer, G., Haesebrouck F, DE Kruijff, 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.

Výbor CVMP dospel k záveru, že bol poskytnutý dostatočný dôkaz, že percento liečených zvierat v stáde by nemalo prevýšiť 38 % pre terapeutickú liečbu infekcií dýchacej sústavy hovädzieho dobytku spôsobených organizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*, a že tieto údaje odôvodňujú použitie čísla 38 % ako hodnoty pre percento liečených zvierat v stáde na výpočet $PEC_{pôda}$.

2.2 VÝPOČET $PEC_{pôda}$

Hodnota $PEC_{pôda}$ pre každý typ hovädzieho dobytku (teľatá, dojnice, hovädzí dobytok vo veku 0-1 rok, hovädzídobytok vo veku viac ako 2 roky) sa vypočítala s použitím hodnoty 38 % ako percenta zvierat liečených v stáde podľa nasledujúceho vzorca (na základe smernice výboru CVMP pre posudzovanie vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky na podporu smerníc VICH GL6 a GL38 - EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

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

$PEC_{pôda}$ na začiatku	=	Predpokladaná koncentrácia v životnom prostredí v pôde [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Denná dávka účinnej zložky [$\text{mg.kg}_{\text{telesnej hmotnosti}}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Počet dní liečby [d]
BW	=	Telesná hmotnosť zvierat'a [$\text{kg}_{\text{telesnej hmotnosti}}$] (pozri tabuľku 3 smernice)
P	=	Miera premeny u zvierat'a na miesto a rok [$\text{miesto}^{-1}.\text{r}^{-1}$] (pozri tabuľku 3 smernice)
170	=	Limit Eú pre rozptyl dusíka [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	Frakcia liečeného stáda [hodnota 0 až 1] (pozri tabuľku 2 smernice)
1 500	=	Objemová hmotnosť suchej pôdy [kg.m^{-3}]
10 000	=	Plocha 1 hektár [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0,05	=	Hĺbka preniknutia do pôdy [m]
Ny	=	Dusík vytvorený za jeden rok na mieste [$\text{kg.N. miesto}^{-1}.\text{r}^{-1}$] (pozri tabuľku 3 smernice)
H	=	Faktor ustajnenia: buď 1 pre zvieratá ustajnené počas celého roka, alebo 0,5 pre zvieratá ustajnené len na 6 mesiacov (pozri tabuľku 3 smernice)
1000	=	Faktor konverzie [$1000 \mu\text{g.mg}^{-1}$]

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

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

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

Dojnica	$PEC_{pôda} =$	$\frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} \times 1000 = 48,8 \mu\text{g/kg}$
---------	----------------	---

Všetky vypočítané hodnoty $PEC_{pôda}$ sú nižšie, ako je spúšťacia hodnota z II. fázy $100 \mu\text{g/kg}$ s najvyššou vypočítanou hodnotou $PEC_{pôda}$ ($88,6 \mu\text{g/kg}$) pre hovädzí dobytok starší ako 2 roky.

2.3 Degradácia rezíduí v hnoji

Podľa smernice výboru CVMP pre posudzovanie vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky na podporu smernice VICH GL6 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) sa úplný rozpad má dokázať buď na základe celkovej mineralizácie alebo na základe prítomnosti produktov rozpadu, pričom má táto hodnota tvoriť najviac 5 % celkovej dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil štúdiu na dôkaz, že florfenikol sa rozpadá rýchlo, pričom DT_{50} je 14 hodín (vypočítané pomocou Arrheniusovej rovnice ako extrapolácie z DT_{50} 5 hodín, merané pri teplote 20°C namiesto pri teplote 10°C stanovenej v odporúčaní smernice výboru CVMP). Hodnota DT_{50} sa potom prepočítala v súlade s dvojfázovým modelom. V prvej fáze bola vypočítaná hodnota DT_{50} 4 hodiny, kým v druhej fáze to bolo 12 hodín.

Koncentrácie florfenikolu boli na 2. deň nižšie ako hranica kvantifikácie (limit of quantification – ďalej len „LOQ“) (0,4 mg/kg) a na 27. deň nižšie ako hranica detekcie (limit of detection – ďalej len „LOD“) (0,1 mg/kg). Koncentrácie všetkých ďalších potenciálnych produktov rozpadu florfenikolu boli na 2. deň nižšie ako LOD.

LOQ sa rovná 11 % dávky pridanej do hnoja (0,4/3,6) a LOD sa rovná 2,7 % (0,1/3,6) dávky pridanej do hnoja. Preto sa dospelo k záveru, že všetky extrahovateľné produkty rozpadu by na 27. deň mali predstavovať menej ako 5 % dávky. Na konci štúdie (27 dní) však 64 % dávky vytvorilo neextrahovateľné reziduá.

V dôsledku nasledujúcich nedostatkov zistených v štúdiu nebolo možné jej výsledky prijať:

- charakter a biologický účinok viazaných rezíduí nie je známy;
- charakter tejto väzby nie je známy;
- možnosť uvoľnenia do životného prostredia sa neskúmala.

Ale vzhľadom na to, že sa výbor CVMP domnieva, že pre túto žiadosť nie je potrebná II. fáza posudzovania rizík pre životné prostredie (pretože vypočítané hodnoty $PEC_{pôda}$ sú nižšie ako spúšťacia hodnota), štúdia skúmajúca produkty rozpadu v hnoji nie je kľúčová pre posudzovanie rizík pre životné prostredie.

3. Závery a odporúčania

Smernica výboru CVMP pre posudzovanie vplyvov na životné prostredie pre veterinárne lieky na podporu smernice VICH GL8 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) uvádza pre výpočet $PEC_{pôda}$ nezávisle priradené hodnoty pre percento liečených zvierat v stáde. V dokumente tohto smernice tiež povoľuje použitie alternatívnych hodnôt, ak je to riadne opodstatnené. V tomto prípade bolo predložených niekoľko štúdií na dokázanie skutočností, že percento liečených zvierat v stáde by nemalo presahovať 38 % pre terapeutickú liečbu infekcií dýchacej sústavy hovädzieho dobytká spôsobených organizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*.

Pomocou hodnoty 38 % pre percento liečených zvierat v stáde sa vypočítala maximálna hodnota $PEC_{pôda}$ 88,6 µg/kg. Keďže táto hodnota je nižšia ako spúšťacia hodnota z II. fázy 100 µg/kg, uskutočnenie II. fázy posudzovania rizík pre životné prostredie nie je potrebné.

Výbor CVMP preto usudzuje, že námietky, ktoré malo Nemecko a Holandsko, by nemali brániť vydaniu povolenia na uvedenie lieku na trh. Dokumentácia predložená v rámci arbitrážneho konania spĺňa potrebné požiadavky týkajúce sa posudzovania rizík pre životné prostredie (ako je stanovené v článku 12 ods. 3 písm. j) direktívy 2001/82/ES v znení zmien a doplnení direktívy 2004/28/ES) za predpokladu, že liek sa použije len na terapeutickú liečbu infekcií dýchacej sústavy hovädzieho dobytká spôsobených organizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*. Výbor CVMP sa domnieva, že terapeutická indikácia, ktorá je v súčasnosti schválená v referenčnom členskom štáte, nemá jasne vysvetlené obmedzenie schváleného použitia, keďže existujúce znenie umožňuje chybný výklad, že liek možno použiť na preventívnu a terapeutickú liečbu všetkých ochorení zapríčinených baktériami citlivými na florfenikol.

Výbor CVMP preto odporúča spojiť dve vety o terapeutickú indikáciu nasledujúcim spôsobom:

„Ochorenia spôsobené baktériami citlivými na florfenikol: terapeutická liečba infekcií dýchacej sústavy hovädzieho dobytku spôsobených organizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*”.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú konečné verzie, ktoré sa dosiahli počas postupu koordinačnej skupiny s týmito zmenami a doplneniami:

časť 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku a časť 4 v písomnej informácii pre používateľov:

„Ochorenia spôsobené baktériami citlivými na florfenikol: terapeutická liečba infekcií dýchacej sústavy hovädzieho dobytku spôsobených organizmami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*”.