

I PRIEDAS

**VETERINARINIŲ VAISTŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMO,
PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIŲ, VARTOJIMO BŪDŲ IR
PAREIŠKĖJŲ/RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Pareiškėjas/Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Sugulvotas pavadinimas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Paskirties gyvūnų rūšys</u>	<u>Dažnumas ir vartojimo būdas</u>
Austrija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Belgija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Vokietija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Prancūzija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Airija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Italija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką

Lenkija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Portugalija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Ispanija	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Nyderlandai	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką
Jungtinė Karalystė	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injekcinis tirpalas	300 mg/ml	Galvijai	20 mg/kg kūno svorio (1 ml/15 kg) injekcija į raumenis du kartus, darant 48 val. pertrauką

II PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS KEISTI PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKĄ, ŽENKLINIMĄ IR INFORMACINĮ LAPELĮ**

BENDRA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

1. Įvadas

Fenflor sudėtyje yra florfenikolio, kuris yra plataus veikimo spektro, pirmiausia bakteriostatinis antibiotikas, veikiantis daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų organizmų. Preparatas tiekiamas kaip injekcinis tirpalas, kurio sudėtyje yra 300 mg florfenikolio/1 ml injekcinio tirpalo, ir yra skirtas *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni* sukeltų galvijų kvėpavimo takų infekcijų terapiniam gydymui.

Savitarpio pripažinimo procedūros metu buvo susirūpinta, kad Fenflor 300 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams gali kelti rimtą pavojų aplinkai. Visų pirma, buvo susirūpinta dėl rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų apie galvijų kvėpavimo takų ligų paplitimą užsikrėtusioje bandoje pakankamumo, ir todėl kilo prieštaravimų dėl pasiūlymo nukrypti nuo numatytosios 50 % vertės, kuri nustatyta Gairėse dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo, remiančiose VICH gaires GL6 ir GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.1), kaip vertė, atitinkanti užsikrėtusių gyvulių skaičių, naudojamą prognozuojamai koncentracijai aplinkoje (dirvožemyje) apskaičiuoti. Atsižvelgiant į gautos prognozuojamos koncentracijos aplinkoje (dirvožemyje) vertę, sprendžiama, ar reikalingas II etapo rizikos aplinkai vertinimas.

2. Diskusija

Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas dviem etapais. Per pirmąjį etapą, remiantis veterinarinio vaisto paskirtimi, nustatomas kontakto su aplinka mastas. Daroma prielaida, kad riboto vartojimo ir ribotą kontaktą su aplinka turintys veterinariniai vaistai turės ribotą poveikį aplinkai. Pirmojo etapo metu nustatoma, kuriems veterinariniams vaistams reikia nuodugnesnio rizikos aplinkai vertinimo. Jei reikia, vertinimas tęsiamas per antrąjį etapą, kurio metu nustatomas preparato išlikimas aplinkoje ir poveikis bei atliekamas rizikos atitinkamai aplinkos terpei vertinimas. Visas šis procesas aprašytas VICH I etapo ir II etapo gairėse (VICH Tema GL6 (Ekotoksiškumas, I etapas; Gairės dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo – I etapas (CVMP/VICH/592/98-GALUTINIS) ir VICH GL38 (Veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimas – II etapas (CVMP/VICH/790/03- GALUTINIS)).

Per pirmąjį etapą atliekamas pradinės prognozuojamos koncentracijos aplinkoje (dirvožemyje) apskaičiavimas, kai gydomas „nedidelis gyvulių skaičius“. Gydomų gyvulių skaičių bandoje galima sužinoti iš dokumentuose pateikiamos informacijos, pvz., gamybinių bandymų duomenų, arba iš mokslinės literatūros. Kai tokios specifinės informacijos nėra, reikia naudoti numatytąsias vertes, kurios pateikiamos CVMP gairių, remiančių VICH gaires (Gairės dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo, remiančių VICH gaires GL6 ir GL38 – EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.1 – taip pat žinomos kaip Techninių rekomendacijų dokumentas), 2 lentelėje.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė duomenis, siekdamas įrodyti, kad bandos gyvulių, kurie bus gydomi nuo galvijų kvėpavimo takų ligų, procentas yra mažesnis už pirmiau minėtose CVMP gairėse (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.1) pateiktą numatytąją 50 % vertę.

Norėdamas pagrįsti argumentą, kad rizikos aplinkai vertinimą galima užbaigti per I etapą, rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė skilimo mėšle tyrimą, atliktą pagal pirmiau minėtose CVMP gairėse išdėstytus kriterijus.

2.1 Galvijų kvėpavimo takų ligų paplitimas

CVMP peržiūrėjo bibliografinę informaciją apie galvijų kvėpavimo takų ligų paplitimą keliose ES šalyse bei terapiškai ir profilaktiškai gydytų gyvulių procentą.

CVMP Gairėse dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo, remiančiose VICH gaires GL6 ir GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.1), nurodoma, kad gydomų gyvulių skaičių bandoje galima sužinoti iš dokumentuose pateikiamos informacijos, pvz., gamybinių bandymų duomenų, arba iš mokslinės literatūros. Kai tokios specifinės informacijos nėra, naudojamos gairėse pateiktos numatytosios vertės.

Šiuo atveju, siekiant pagrįsti nuo galvijų kvėpavimo takų ligų gydomų gyvulių skaičių bandoje, buvo pateikti keli leidiniai. Apie kvėpavimo takų ligų paplitimą ES galvijų bandose turimus duomenis galima apibendrinti taip:

- Veršienai skerdžiami veršeliai: Nyderlanduose – 19,8 %, Belgijoje – 13,3 % (Catty ir kiti, 2009¹).
- Komercinė veršelių banda: Jungtinėje Karalystėje – 75 % (Miller ir kiti, 1980²).
- Jautienai skerdžiami veršeliai: Ispanijoje – 31,5 %, Jungtinėje Karalystėje – 13–15 % (Martin ir kiti, 2007³).
- Pieniniai veršeliai: Švedijoje – 2,2–53,3 % (Svensson ir kiti, 2006⁴).
- Komerciniai ūkiai (kelių skirtingų rūšių ir amžiaus galvijai): Prancūzijoje – 15,7 %, Vokietijoje – 20,3 %, Italijoje – 15,2 %, Ispanijoje – 17,1 % (Godinho ir kiti, 2005⁵).
- Pieno ūkio veršeliai: Italijoje – 28,9 % (Makoshey ir kiti, 2008⁶).

Atsižvelgiant į gydomų gyvulių skaičių bandoje, buvo pažymėta, kad sunku atsieti ligos paplitimą nuo tolesnio gydymo. Nustatant ligos paplitimą, atsižvelgiama į sergančių gyvulių skaičių tyrimo pradžioje ir visų papildomai stebėjimo laikotarpiu susirgusių gyvulių skaičių.

Iš pirmiau pateiktų duomenų galima padaryti išvadą, kad kvėpavimo takų ligų paplitimas ES galvijų bandose paprastai nesiekia 50 %. Martin'o ir kitų stebėtas paplitimo dažnis 2007 m. buvo patikslintas, įskaičiuojant gyvulius, turėjusius klinikinių galvijų kvėpavimo takų ligų požymių iki tyrimo, todėl paplitimas išaugo iki 37,7 %. Atsižvelgdamas į turimų duomenų visumą, CVMP nusprendė, kad šis skaičius yra nuosaikus bendro kvėpavimo takų ligų paplitimo ES galvijų bandose įvertinimas.

Kadangi Fenflor 300 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams skirtas tik gydymui (t.y. tik kliniškai sergantiems gyvuliams gydyti, bet ne profilaktikai), buvo nuspręsta, kad šiuo atveju, nustatant gydomų gyvulių skaičių, tinka naudoti ligos paplitimą bandoje.

CVMP padarė išvadą, jog buvo pateikta pakankamai įrodymų, kad gyvulių skaičius, kuriems taikomas terapinis gydymas nuo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni* sukeltų galvijų kvėpavimo takų infekcijų, bandoje neviršytų 38 %, ir kad, remiantis pateiktais duomenimis, šių 38 % kaip vertės, atitinkančios gydomų gyvulių skaičių bandoje, naudojimas prognozuojamai koncentracijai aplinkoje (dirvožemyje) apskaičiuoti yra pagrįstas.

¹ Catty .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 Makoschey B., Munoz Bielsa J., Oliviero L., Roy O., Pillet F., Dufe D., Valla G. and Cvirani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. Acta Veterinaria Hungarica. 56:485-493.

2.2 PROGNOZUOJAMOS KONCENTRACIJOS APLINKOJE (DIRVOŽEMYJE) APSKAIČIAVIMAS

Prognozuojama koncentracija aplinkoje (dirvožemyje) kiekvienai galvijų rūšiai (veršeliams, pieninėms karvėms, 0–1 metų amžiaus galvijams, vyresniems kaip 2 metų amžiaus galvijams) buvo apskaičiuota naudojant 38 % kaip gydomų gyvulių skaičių bandoje pagal šią formulę (iš CVMP Gairių dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo, remiančių VICH gaires GL6 ir GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.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}	=	Prognozuojama koncentracija aplinkoje (dirvožemyje) [µg.kg ⁻¹]
D	=	Veikliosios medžiagos dienos dozė [mg. kg _{kūno svorio} ⁻¹ .d ⁻¹]
Ad	=	Gydymo dienų skaičius [d]
BW	=	Gyvulio kūno svoris [kg _{kūno svorio}] (žr. gairių 3 lentelę)
P	=	Gyvulių apyvartos rodiklis vietoje per metus [vieta ⁻¹ .m ⁻¹] (žr. gairių 3 lentelę)
170	=	ES azoto sklaidos riba [kg N.ha ⁻¹]
Fh	=	Gydomų gyvulių dalis bandoje [vertė tarp 0 ir 1] (žr. gairių 2 lentelę)
1500	=	Sauso dirvožemio tūrinis tankis [kg.m ⁻³]
10000	=	1 hektaro plotas [m ² .ha ⁻¹]
0,05	=	Skvarbos dirvožemyje gylis [m]
Ny	=	Per metus vietoje pagaminamas azotas [kg.N. vieta ⁻¹ .m ⁻¹] (žr. gairių 3 lentelę)
H	=	Gyvenimo sąlygų koeficientas visus metus laikomiems gyvuliams (1) arba tik 6 mėnesius laikomiems gyvuliams (0,5) (žr. gairių 3 lentelę)
1000	=	Konversijos koeficientas [1000 µg.mg ⁻¹]

Veršeliai	PEC _{soil} =	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times 10 \times 1}$	=	86,8 µg/kg
-----------	-----------------------	---	---	------------

Galvijai (0–1 metų)	PEC _{soil} =	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5}$	=	76,6 µg/kg
---------------------	-----------------------	---	---	------------

Galvijai (> 2 metų)	PEC _{soil} =	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times 35 \times 0,5}$	=	88,6 µg/kg
---------------------	-----------------------	---	---	------------

Pieninės karvės	PEC _{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 µg/kg
-----------------	-----------------------	---	---	------------

Visos apskaičiuotos prognozuojamų koncentracijų aplinkoje (dirvožemyje) vertės yra mažesnės nei kritinė 100 µg/kg vertė, kurią nustačius reikėtų II etapo rizikos aplinkai vertinimo; didžiausia prognozuojama koncentracija aplinkoje (dirvožemyje) (88,6 µg/kg) nustatyta vyresniems kaip 2 metų amžiaus galvijams.

2.3 Likučių skilimas mėšle

Remiantis CVMP Gairėmis dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo, remiančių VICH gaires GL6 ir GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.1), visišką skilimą galima įrodyti, jei įvyksta visiška mineralizacija arba jei skilimo produktai sudaro 5 % visos dozės arba mažiau.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė tyrimą, siekdamas įrodyti, kad florfenikolis skyla greitai, o jo pusėjimo trukmė yra 14 valandų (apskaičiuota naudojant Arrhenius lygtį, siekiant ekstrapoliuoti iš 5 valandų pusėjimo trukmės, išmatuotos 20°C, o ne 10°C temperatūroje, kaip rekomenduojama CVMP gairėse). Toliau pusėjimo trukmė buvo perskaičiuota pagal bifazinį modelį. Pirmosios fazės metu buvo nustatyta 4 valandų pusėjimo trukmė, o antrosios fazės metu ji siekė 12 valandų.

Florfenikolio koncentracijos buvo mažesnės už kiekybinio apskaičiavimo ribą (0,4 mg/kg) 2 dieną ir mažesnės už aptikimo ribą (0,1 mg/kg) 27 dieną. Visų kitų galimų florfenikolio skilimo produktų koncentracija buvo mažesnė už aptikimo ribą 2 dieną.

Kiekybinio apskaičiavimo riba lygi 11 % į mėšlą įterptos dozės (0,4/3,6), o aptikimo riba lygi 2,7 % į mėšlą įterptos dozės (0,1/3,6). Todėl buvo padaryta išvada, kad visi ekstrahuojami skilimo produktai 27 dieną sudarytų mažiau kaip 5 % dozės. Tačiau tyrimo pabaigoje (27 dienos) 64 % dozės sudarė neekstrahuojami likučiai.

Dėl toliau išvardytų nustatytų šio tyrimo trūkumų jo rezultatai buvo nepriimtini:

- sujungtųjų likučių pobūdis ir biologinis aktyvumas nežinomas,
- susijungimo pobūdis nežinomas,
- išsiskyrimo į aplinką galimybė nebuvo ištirta.

Tačiau, atsižvelgiant į CVMP nuomonę, kad paraiškoje nurodomam vaistui nereikia II etapo rizikos aplinkai vertinimo (nes apskaičiuotos prognozuojamos koncentracijos aplinkoje (dirvožemyje) vertės yra mažesnės už kritinę vertę, skilimo mėšle tyrimas nėra itin svarbus vertinant riziką aplinkai).

3. Išvados ir rekomendacijos

CVMP Gairėse dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo, remiančiose VICH gaires GL8 ir GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Red.1), pateikiamos gydomų gyvulių skaičiaus bandoje numatytosios vertės, naudojamos prognozuojamai koncentracijai aplinkoje (dirvožemyje) apskaičiuoti. Rekomendaciniame dokumente numatyta, jog galima naudoti ir kitas vertes, jeigu jų naudojimas tinkamai pagrindžiamas. Šiuo atveju buvo pateikti keli tyrimai, siekiant įrodyti, kad gyvulių skaičius, kuriems taikomas terapinis gydymas nuo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni* sukeltų galvijų kvėpavimo takų infekcijų, bandoje neviršytų 38 %.

Naudojant 38 % vertę kaip gydomų gyvulių skaičių bandoje, buvo apskaičiuota 88,6 µg/kg prognozuojama koncentracija aplinkoje (dirvožemyje). Kadangi tai yra mažiau nei kritinė 100 µg/kg vertė, II etapo rizikos aplinkai vertinimo nereikia.

Todėl CVMP mano, kad Vokietijos ir Nyderlandų iškelti prieštaravimai neturėtų sutrukdyti suteikti rinkodaros teisę. Manoma, jog kreipimosi procedūros metu pateikti dokumentai atitinka būtinus rizikos aplinkai vertinimo reikalavimus (kaip nustatyta Direktyvos 2001/82/EB, iš dalies pakeistos Direktyva 2004/28/EB, 12 straipsnio 3 dalies (j) punkte), jei preparatas vartojamas tik *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni* sukeltų galvijų kvėpavimo takų infekcijų terapiniam gydymui. CVMP mano, kad šiuo metu referencinėje valstybėje narėje patvirtinta terapinė indikacija neaiškiai nustatomi preparato patvirtinto vartojimo apribojimai, nes pagal dabartinę formuluotę galima suprasti, kad preparatas gali būti vartojamas visų florfenikoliui jautrių bakterijų sukeltų ligų profilaktikai ir terapiniam gydymui.

Todėl CVMP rekomenduoja sujungti du terapinę indikaciją nurodančius sakinius taip:

„Florfenikoliui jautrių bakterijų sukeltos ligos: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni* sukeltų galvijų kvėpavimo takų infekcijų terapinis gydymas“.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA IR INFORMACINIS LAPELIS

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklینimas ir informacinis lapelis yra galutiniai variantai, gauti atlikus koordinavimo grupės procedūrą:

Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius ir informacinio lapelio 4 skyrius:

„Florfenikoliui jautrių bakterijų sukeliamos ligos: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ir *Histophilus somni* sukeliamų galvijų kvėpavimo takų infekcijų terapinis gydymas.“