

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY
WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO, GATUNKÓW ZWIERZĄT,
DRÓG PODANIA, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH POSIADAJĄCYCH
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/WNIOSKODAWCÓW W
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Moc</u>	<u>Gatunki zwierząt</u>	<u>Częstotliwość i droga podawania</u>
Austria	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Belgia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Niemcy	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Francja	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Irlandia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Włochy	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.

Polska	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Portugalia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Hiszpania	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Holandia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.
Wielka Brytania	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Roztwór do wstrzykiwań	300 mg/ml	Bydło	Wstrzyknięcie domięśniowe 20 mg/kg masy ciała (1 ml/15 kg) do podawania 2 x w odstępie 48-godzinny.

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI INFORMACYJNEJ

OGÓLNE PODSUMOWANIE WNIOSKÓW NAUKOWYCH

1. Wprowadzenie

Preparat Fenflor zawiera florfenikol, który jest antybiotykiem głównie bakteriostatycznym o szerokim spektrum działania, obejmującym wiele organizmów gram-ujemnych i gram-dodatnich. Produkt jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierającego 300 mg florfenikolu w 1 ml roztworu i jest wskazany w leczeniu zakażeń układu oddechowego u bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Podczas procedury wzajemnego uznania wniesiono zastrzeżenia, że preparat Fenflor 300 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla środowiska. W szczególności stwierdzono, że przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dane dotyczące częstości występowania zakażeń dróg oddechowych u bydła (bovine respiratory disease – BRD) w zakażonym stadzie są nieodpowiednie, i w rezultacie zgłoszono zastrzeżenia do propozycji odstąpienia od domyślnej wartości 50% określonej w wytycznych CVMP uzupełniających wytyczne VICH GL6 i GL38 (Ocena wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-popr.1) jako odsetek zakażonych zwierząt, którą wykorzystuje się w obliczeniach przewidywanego stężenia w środowisku w glebie (PEC_{gleba}). Na podstawie ustalonej wartości wskaźnika PEC_{gleba} określa się, czy wymagana jest faza II oceny ryzyka dla środowiska naturalnego.

2. Dyskusja

Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego jest procesem dwufazowym. W fazie pierwszej, na podstawie zakładanego stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, określany jest rozmiar narażenia środowiskowego. Zakłada się, że weterynaryjne produkty lecznicze o ograniczonym stosowaniu i ograniczonym narażeniu środowiskowym będą miały ograniczony wpływ na środowisko. W fazie I wyłaniane są weterynaryjne produkty lecznicze, które wymagają szerzej zakrojonej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego. W razie konieczności przeprowadzana jest druga faza oceny, w której określa się przeznaczenie i wpływ produktu oraz ocenia się ryzyko w odpowiednich działach środowiska. Proces ten opisany jest w wytycznych VICH dotyczących oceny fazy I i fazy II (VICH Topic GL6 [Faza I ekotoksyczności; Wytyczne w sprawie oceny wpływu na środowisko (EIAS) weterynaryjnych produktów leczniczych – faza I [CVMP/VICH/592/98-wersja ostateczna]) i VICH GL 38 (Ocena wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko – faza II [CVMP/VICH/790/03-wersja ostateczna])).

Podczas fazy I dokonywane są obliczenia wstępnego PEC w glebie, w przypadku leczenia więcej niż „małej liczby zwierząt”. Odsetek leczonych zwierząt w stadzie może być określony na podstawie informacji zawartych w dokumentacji, takich jak dane z badania terenowego, lub na podstawie informacji z literatury naukowej. Jeśli brak jest tak dokładnych informacji, należy zastosować wartości domyślne podane w Tabeli 2 wytycznych CVMP uzupełniających wytyczne VICH (Wytyczne w sprawie oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko, uzupełniające wytyczne VICH GL6 i GL38 – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-popr. 1 – znane także jako wytyczne techniczne – TGD).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawił dane, które wskazują, że odsetek zwierząt w stadzie, które będą leczone z powodu chorób dróg oddechowych u bydła (BRD) jest niższy niż domyślna wartość 50% podana w wyżej wspomnianych wytycznych CVMP (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-popr.1).

Na poparcie argumentu, że ocena ryzyka dla środowiska naturalnego może być zakończona na fazie I, podmiot odpowiedzialny przedstawił także badanie rozpadu w podściółce, które zostało przeprowadzone zgodnie z wymogami wyżej wspomnianych wytycznych CVMP.

2.1 Częstość występowania BRD (choroby dróg oddechowych u bydła)

CVMP dokonał przeglądu danych bibliograficznych dotyczących częstości występowania BRD w wielu państwach członkowskich UE i odsetków zwierząt, które były leczone i poddane profilaktyce.

Zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko, uzupełniającymi wytyczne VICH GL6 i GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-popr.1), odsetek leczonych zwierząt w stadzie może być określony na podstawie informacji pochodzących z dokumentacji, takich jak dane z badania terenowego, lub na podstawie informacji z literatury naukowej. Jeśli tak dokładne informacje nie są dostępne, stosuje się wartości domyślne podane w wytycznych.

W tym przypadku przedstawiono wiele publikacji, aby uzasadnić odsetek zwierząt leczonych z powodu BRD w stadzie. Poniżej zestawiono dostępne dane dotyczące występowania BRD w stadach w UE:

- Cielęta hodowane na cielęcinę: Holandia – 19,8%, Belgia – 13,3% (Catry i wsp., 2009¹).
- Hodowle produkujące cielęcinę: Wielka Brytania – 75% (Miller i wsp., 1980²).
- Cielęta hodowane na wołowinę: Hiszpania – 31,5%, Wielka Brytania – 13–15% (Martin i wsp., 2007³).
- Cielęta mleczne: Szwecja – 2,2–53,3% (Svensson i wsp., 2006⁴).
- Farmy komercyjne (wiele pokoleń i różny wiek): Francja – 15,7%, Niemcy – 20,3%, Włochy – 15,2%, Hiszpania – 17,1% (Godinho i wsp., 2005⁵).
- Cielęta z farm mlecznych: Włochy – 28,9% (Makoshey i wsp., 2008⁶).

W odniesieniu do odsetka zwierząt w stadzie, które mają być leczone, zauważono, że trudno jest oddzielić częstość występowania choroby od późniejszego leczenia. Częstość występowania obejmuje liczbę wszystkich zwierząt chorych na początku badania i wszystkich zwierząt, które zachorowały podczas okresu obserwacji.

Z powyższych danych można wywnioskować, że częstość występowania BRD w stadach w UE wynosi na ogół poniżej 50%. Częstość występowania obserwowana przez Martina i wsp., 2007 została uzupełniona o przypadki zachorowań zwierząt, u których występowały objawy kliniczne BRD przed

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

rozpoczęciem badania, co dało wynik podwyższony do 37,7%. Biorąc pod uwagę ogół danych, CVMP uznał, że ta pozycja odpowiada ostrożnej ocenie ogólnej częstości występowania BRD w stadach w UE.

Ponieważ preparat Fenflor 300 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, jest wskazany wyłącznie w leczeniu (to znaczy jest wskazany tylko do stosowania u klinicznie chorych zwierząt, a nie w profilaktyce), uznano, że w tym przypadku właściwe będzie zastosowanie częstości występowania choroby w stadzie jako odsetka leczonych zwierząt.

CVMP uznał, że przedstawiono odpowiednie dowody, aby wykazać, że odsetek leczonych zwierząt w stadzie nie będzie wyższy niż 38% w przypadku stosowania leczniczego w chorobie dróg oddechowych u bydła wywołanej przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* i że dane te uzasadniają wykorzystanie wartości 38% do obliczeń PEC_{gleba} jako wartości przyjętej za odsetek leczonych zwierząt w stadzie.

2.2 OBLICZENIA PEC_{gleba}

Obliczono wskaźniki PEC_{gleba} dla każdego rodzaju bydła (cielęta, krowy mleczne, bydło w wieku 0-1 rok, bydło w wieku ponad dwóch lat) z zastosowaniem wartości 38% jako odsetka leczonego stada zgodnie z następującym wzorem (z wytycznych CVMP w sprawie oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko, uzupełniających wytyczne VICH GL6 i GL38 – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-popr.1).

$$PEC_{gleba \text{ początkowe}} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times N_y \times H} \right) \times 1000$$

$PEC_{gleba \text{ początkowe}}$	=	przewidywane stężenie w glebie [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	dawka dobową substancji czynnej [$\text{mg.kg}_{\text{mc}}^{-1}.\text{doba}^{-1}$]
Ad	=	liczba dni leczenia [dni]
BW	=	masa ciała zwierzęcia [kg_{mc}] (zob. Tabela 3 w wytycznych)
P	=	stopień obrotu zwierząt w danym miejscu rocznie [$\text{miejsc}^{-1}.\text{r}^{-1}$] (zob. Tabela 3 w wytycznych)
170	=	zakres rozprzestrzeniania azotu w UE [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	leczona część stada [wartość pomiędzy 0 i 1] (zob. Tabela 2 w wytycznych)
1500	=	gęstość suchej gleby [kg.m^{-3}]
10000	=	obszar 1 hektara [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0,05	=	głębokość penetracji do gleby [m]
N_y	=	azot wytworzony w ciągu 1 roku w danym miejscu [$\text{kg.N. miejsce}^{-1}.\text{r}^{-1}$] (zob. Tabela 3 w wytycznych)
H	=	współczynnik hodowlany: 1 dla zwierząt hodowanych przez 1 rok albo 0,5 dla zwierząt hodowanych tylko przez 6 miesięcy (zob. Tabela 3 w wytycznych)
1000	=	współczynnik konwersji [$1000 \mu\text{g.mg}^{-1}$]

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

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

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

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

Wszystkie obliczone wartości wskaźników PEC_{gleba} mają wartość mniejszą niż 100 $\mu\text{g/kg}$, będącą wartością progową, powyżej której potrzebna jest ocena fazy II, z najwyższym wskaźnikiem PEC_{gleba} (88,6 $\mu\text{g/kg}$) dla bydła w wieku ponad dwóch lat.

2.3 Rozpad pozostałości w podściółce

Zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko, uzupełniających wytyczne VICH GL6 i GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-popr.1), należy wykazać całkowity rozpad na podstawie całkowitej mineralizacji lub obecności produktów rozpadu razem odpowiadających 5% lub mniejszej części dawki całkowitej.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił badanie, w którym wykazał, że florfenikol ulega szybkiemu rozpadowi, z DT_{50} równym 14 godzinom (obliczonym przy zastosowaniu równania Arrheniusa na podstawie DT_{50} po pięciu godzinach mierzonego w temperaturze 20°C, a nie 10°C – zgodnie z wytycznymi CVMP). DT_{50} był ponownie przeliczony zgodnie z modelem dwufazowym. W pierwszej fazie DT_{50} został obliczony na 4 godziny, natomiast w drugiej fazie wskaźnik ten miał wartość 12 godzin.

Stężenia florfenikolu osiągnęły poziom poniżej granicy oznaczalności (limit of quantification – LOQ) (0,4 mg/kg) przed upływem 2 dni i poniżej granicy wykrywalności (limit of detection – LOD) (0,1 mg/kg) przed upływem 27 dni. Wszystkie inne aktywne składniki rozpadu florfenikolu miały stężenia poniżej LOD do dnia 2.

Wartość LOQ wynosi 11% dawki dodanej do podściółki (0,4/3,6), a wartość LOD jest równa 2,7% (0,1/3,6) dawki dodanej do podściółki. Stwierdzono zatem, że wszystkie dające się wyekstrahować produkty rozpadu będą odpowiadać mniej niż 5% dawki do dnia 27. Jednak na koniec badania (27 dni) 64% dawki odpowiadało pozostałościom niedającym się wyekstrahować.

Z powodu tej wykrytej wady badania, jego wyniki nie mogą zostać zaakceptowane:

- Nieznane są rodzaj i biologiczne działanie związanych pozostałości.
- Nieznany jest rodzaj wiązania.
- Nie zbadano możliwości uwolnienia do środowiska.

Jednakże, biorąc pod uwagę opinię CVMP, zgodnie z którą dla tego wniosku nie ma potrzeby oceny fazy II ryzyka dla środowiska naturalnego (ponieważ obliczone wartości PEC_{gleba} są poniżej wartości progowej), badanie degradacji w podściółce nie jest decydujące podczas oceny ryzyka dla środowiska naturalnego.

3. Wnioski i zalecenia

Wytyczne CVMP w sprawie wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko, uzupełniające wytyczne VICH GL8 i GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-popr.1), zawierają domyślne wartości odsetków leczonych zwierząt w stadzie potrzebne do obliczeń wskaźnika PEC_{gleba} . W dokumencie zawierającym wytyczne zezwala się również na stosowanie alternatywnych wartości, jeśli są odpowiednio uzasadnione. W tym przypadku przedstawiono wiele badań, których wyniki wskazują, że odsetek leczonych zwierząt w stadzie nie będzie większy niż 38% przy stosowaniu leczniczym w chorobach dróg oddechowych u bydła wywołanych *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Przyjmując wartość 38% za odsetek leczonych zwierząt w stadzie, maksymalna obliczona wartość PEC_{gleba} wynosi 88,6 $\mu\text{g/kg}$. Skoro jest ona mniejsza niż wartość 100 $\mu\text{g/kg}$ stanowiąca próg, powyżej którego zaleca się przeprowadzenie oceny fazy II, dalsza ocena ryzyka dla środowiska naturalnego nie jest wymagana.

Dlatego zdaniem CVMP zastrzeżenia wniesione przez Niemcy i Holandię nie powinny stanowić przeszkody dla przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Uznano, że dokumentacja przedstawiona podczas procedury arbitrażu spełnia niezbędne wymagania w odniesieniu do oceny

zagrożenia dla środowiska naturalnego (zgodnie z ustaleniami w artykule 12 ust. 3 lit. j) dyrektywy 2001/82/WE zmienionej dyrektywą 2004/28/WE), pod warunkiem, że produkt będzie stosowany wyłącznie do leczenia chorób dróg oddechowych u bydła wywołanej przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*. CVMP uznaje, że w obecnie zatwierdzonych w referencyjnym państwie członkowskim wskazaniach do stosowania brak jasno wyrażonych ograniczeń w zatwierdzonym stosowaniu, ponieważ istniejące sformułowania mogą być interpretowane jako zezwolenie na stosowanie profilaktyczne i lecznicze produktu we wszystkich chorobach wywołanych przez bakterie wrażliwe na florfenikol.

Dlatego też CVMP zaleca, aby dwa zdania dotyczące wskazania do stosowania zostały zestawione w następujący sposób:

„Choroby wywoływane przez bakterie wrażliwe na florfenikol: leczenie zakażeń dróg oddechowych u bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*”.

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKA
INFORMACYJNA**

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna są ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas procedury grupy koordynacyjnej z następującą zmianą:

Punkt 4.2 ChPL i punkt 4 ulotki informacyjnej:

„Choroby wywoływane przez bakterie wrażliwe na florfenikol: leczenie zakażeń dróg oddechowych u bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*”.