

BILAGA I

**LISTA ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR, DJURSLAG,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA FÖR DE
VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLEN**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande/innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Frekvens och administreringssätt</u>
Österrike	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Belgien	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Tyskland	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Frankrike	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Irland	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall

Italien	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol UK	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Polen	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol UK	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Portugal	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol UK	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Spanien	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol UK	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Nederländerna	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol UK	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall
Storbritannien	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol UK	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvätska, lösning	300 mg/ml	Nötkreatur	Intramuskulär injektion 20 mg/kg kroppsvikt (1 ml/15 kg) administreras två gånger med 48 timmars intervall

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL**

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DE VETENSKAPLIGA SLUTSATSERNA

1. Inledning

Fenflor innehåller florfenikol, som är ett antibiotikum med brett spektrum och i första hand bakteriostatisk effekt. Det har en mängd aktiviteter, inklusive många gramnegativa och grampositiva organismer. Produkten presenteras som en injektionslösning som innehåller 300 mg florfenikol per ml injektionsvätska och är avsedd för behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur som orsakas av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*.

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande framfördes farhågor för att Fenflor 300 mg/ml injektionsvätska för nötkreatur kan utgöra en potentiellt allvarlig miljörisk. Farhågor framfördes särskilt om de uppgifter om frekvensen av luftvägsinfektioner hos nötkreatur (BRD) i en smittad hjord som innehavaren av godkännandet för försäljning ställt till förfogande var tillräckliga, och därför framfördes invändningar mot förslaget att avvika från det standardvärde på 50 procent som anges i CVMP:s *Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL6 and GL38* (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) som riktvärde för andelen smittade djur vid beräkning av förväntad effektkoncentration i jorden (PEC_{soil}). Det värde för PEC_{soil} som blir resultatet avgör om en fas II-bedömning av miljörisker är nödvändig.

2. Diskussion

Bedömning av miljörisker görs som en process i två faser. I den första fasen fastställs miljöexponeringens omfattning på grundval av veterinärläkemedlets avsedda användning. Man utgår från att veterinärmedicinska läkemedel med begränsad användning och begränsad miljöexponering kommer att ha en begränsad inverkan på miljön. I fas I identifieras veterinärmedicinska läkemedel för vilka det krävs en utförligare bedömning av miljörisker. Om så är lämpligt går bedömningen vidare till den andra fasen där produktens öde och effekt fastställs och en riskbedömning för relevant del av miljön genomförs. Denna process beskrivs i riktlinjedokumentet för VICH fas I och fas II (*VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I; Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products — Phase I* (CVMP/VICH/592/98-FINAL) och *VICH GL 38 (Environmental impact assessment for veterinary medicinal products – Phase II* (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

I fas I görs beräkning av initial PEC i jord när mer än ett ”litet antal djur” behandlas. Det kan vara möjligt att få fram andelen djur i hjorden som behandlas från uppgifter i akten, som t.ex. fältundersökningsdata, eller från den vetenskapliga litteraturen. När sådana uppgifter inte är tillgängliga används de standardvärden som anges i tabell 2 i CVMP:s riktlinje till stöd för riktlinjedokumentet för VICH (*Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL6 and GL38 – EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1* – kallas även Tekniskt vägledningsdokument (*Technical Guidance Document, TGD*)).

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll uppgifter för att visa att andelen djur som kommer att behandlas för luftvägsinfektioner hos nötkreatur (BRD) är mindre än standardvärdet 50 procent som anges i ovannämnda riktlinje från CVMP (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Till stöd för argumentet att bedömning av miljörisker kan fullföljas i fas I tillhandahöll innehavaren av godkännandet för försäljning även en studie av nedbrytning av gödsel, utförd enligt de kriterier som anges i ovannämnda riktlinje från CVMP.

2.1 Frekvens av BRD (luftvägsinfektioner hos nötkreatur)

CVMP granskade bibliografiska uppgifter om frekvensen av BRD i flera EU-länder och om andelen djur som hade behandlats terapeutiskt och förebyggande.

I CVMP:s riktlinje om miljökonsekvensbeskrivningar för veterinärmedicinska läkemedel till stöd för riktlinjedokumentet för VICH GL6 och GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) sägs att det kan vara möjligt att få fram andelen djur i hjorden som behandlas från uppgifter i akten, som t.ex. fältundersökningsdata, eller från den vetenskapliga litteraturen. När sådana uppgifter inte är tillgängliga används de standardvärden som anges i riktlinjerna.

I det här fallet angavs ett antal publikationer för att dokumentera andelen djur i en hjord som behandlades för BRD. Tillgängliga uppgifter om frekvensen av BRD i hjordar inom EU kan sammanfattas enligt följande:

- Gödkalvar: Nederländerna – 19,8 %, Belgien – 13,3 % (Catry m.fl., 2009) ⁽¹⁾.
- Kommersiella enheter för produktion av kalvkött: Storbritannien – 75 % (Miller m.fl., 1980) ⁽²⁾.
- Kalvar till köttproduktion: Spanien – 31,5 %, Storbritannien – 13–15 % (Martin m.fl., 2007) ⁽³⁾.
- Kalvar av mjölkras: Sverige – 2,2–53,3 % (Svensson m.fl., 2006) ⁽⁴⁾.
- Kommersiella jordbruk (flera stammar och åldrar): Frankrike – 15,7 %, Tyskland – 20,3 %, Italien – 15,2 %, Spanien – 17,1 % (Godinho m.fl., 2005) ⁽⁵⁾.
- Kalvar från mjölkgårdar: Italien – 28,9 % (Makoshey m.fl., 2008) ⁽⁶⁾.

Det konstaterades att det är svårt att skilja på sjukdomsfrekvens och därpå följande terapi i förhållande till andelen av en hjord som behandlas. Frekvensen tar hänsyn till antalet sjuka djur vid studiens början och alla ytterligare djur som blir sjuka under observationsperioden.

Av ovan angivna uppgifter framgår att frekvensen för BRD i hjordar inom EU i allmänhet ligger under 50 procent. Det frekvenstal som observerades av Martin m.fl. förfinades 2007 till att inkludera djur som visat kliniska tecken på BRD innan studien började, med resultatet att frekvensen höjdes till 37,7 procent. Med hänsyn till uppgifterna i deras helhet anser CVMP att denna siffra är en konservativ bedömning av den samlade frekvensen för BRD i hjordar inom EU.

⁽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):267–274.

⁽³⁾ Martin G., Partida E., Villalobos P., López C., López-Guerrero C. och 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. och 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. och 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. och Cavarani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. 56:485–493.

Eftersom Fenflor 300 mg/ml injektionsvätska för nötkreatur endast är indicerat för behandling (dvs. det är endast indicerat för användning på kliniskt sjuka djur, men inte för förebyggande behandling) ansågs det, i det här fallet, lämpligt att använda sjukdomsfrekvensen inom hjorden som mått på andelen behandlade djur.

CVMP kom fram till att tillfredsställande belägg hade lämnats för att visa att andelen behandlade djur i en hjord inte skulle vara högre än 38 procent för terapeutisk behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur på grund av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni* och att uppgifterna motiverade att denna siffra på 38 procent används som värde för andelen djur i en hjord vid beräkningar av PEC_{soil} .

2.2 Beräkning av PEC_{soil}

PEC_{soil} för varje slag av nötkreatur (kalvar, mjölkkor, nötkreatur 0–1 år, nötkreatur över 2 år) har beräknats med 38 procent som värde för andelen djur i den behandlade hjorden enligt följande formel (från CVMP:s riktlinje om miljökonsekvensbeskrivningar för veterinärmedicinska läkemedel till stöd för riktlinjedokumentet för VICH GL6 och GL38 – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

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

$PEC_{soil\ initial}$	=	Förväntad effektkoncentration i jord [$\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$]
D	=	Daglig dos av den aktiva substansen [$\text{mg}/\text{kg}_{bw}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]
Ad	=	Antal behandlingsdagar [d]
BW	=	Djurets kroppsvikt [kg_{bw}] (se tabell 3 i riktlinjerna)
P	=	Djurens omsättningstakt per plats och per år [$\text{place}^{-1} \cdot \text{y}^{-1}$] (se tabell 3 i riktlinjerna)
170	=	EU:s gräns för spridning av kväve [$\text{kg N} \cdot \text{ha}^{-1}$]
Fh	=	Del av hjord som behandlas [värde mellan 0 och 1] (se tabell 2 i riktlinjerna)
1 500	=	Skrymdensitet för torr jord [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$]
10 000	=	Yta av 1 hektar [$\text{m}^2 \cdot \text{ha}^{-1}$]
0,05	=	Penetrationsdjup i jorden [m]
Ny	=	Kväve producerat under ett år per plats [$\text{kg} \cdot \text{N} \cdot \text{place}^{-1} \cdot \text{y}^{-1}$] (se tabell 3 i riktlinjen)
H	=	Stallningsfaktor (<i>Housing factor</i>) antingen 1 för djur som står i stall under hela året eller 0,5 för djur som bara står i stall under 6 månader (se tabell 3 i riktlinjerna)
1 000	=	Omräkningsfaktor [$1\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$]

Kalv	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 10 \times 1} \times 1000 =$	86,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Nötkreatur (0–1 år)	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} \times 1000 =$	76,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Nötkreatur (> 2 år)	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} \times 1000 =$	88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Mjölkcor	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} \times 1000 =$	48,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Alla beräknade värden för PEC_{soil} ligger under utlösningvärdet för fas II som är 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Det högsta värdet för PEC_{soil} (88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) har beräknats för nötkreatur som är äldre än 2 år.

2.3 Nedbrytning av rester i gödsel

Enligt CVMP:s riktlinje om miljökonsekvensbeskrivningar för veterinärmedicinska läkemedel till stöd för riktlinjedokumentet för VICH GL6 och GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), måste fullständig nedbrytning visas antingen genom total mineralisering eller genom att alla nedbrytningsprodukter utgör högst 5 procent av den totala dosen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in en studie som skulle visa att florfenikol bryts ned snabbt, med DT_{50} på 14 timmar (beräknad med Arrhenius ekvation för att extrapolera från en DT_{50} på 5 timmar mätt vid 20 °C i stället för vid 10 °C, så som rekommenderas i CVMP:s riktlinje). DT_{50} beräknades dessutom på nytt i enlighet med en tvåfasig modell. I den första fasen beräknades DT_{50} till 4 timmar, medan det var 12 timmar i den andra fasen.

Koncentrationer av florfenikol låg under kvantifieringsgränsen (LOQ) (0,4 mg/kg) dag 2 och under detektionsgränsen (LOD) (0,1 mg/kg) dag 27. Alla andra potentiella nedbrytningsprodukter av florfenikol låg under LOD dag 2.

LOQ är lika med 11 procent av den dos som tillsätts till gödsel (0,4/3,6), och LOD är lika med 2,7 procent (0,1/3,6) av den dos som tillsätts till gödsel. Därför kom man fram till att alla extraherbara nedbrytningsprodukter skulle utgöra mindre än 5 procent av dosen dag 27. Men i slutet av studien (27 dagar) bildade 64 procent av dosen icke extraherbara rester.

På grund av följande svagheter som identifierats för denna studie kunde resultaten inte accepteras:

- Karaktär och biologisk aktivitet för bundna rester är okänd.
- Bindningens karaktär är okänd.
- Möjligheten av utsläpp till miljön har inte undersökts.

Eftersom CVMP anser att det inte behövs någon fas II-bedömning av miljörisker för den här användningen (då beräknade värden för PEC_{soil} ligger under utlösningssvärdet) är studien av nedbrytning av gödsel emellertid inte central för bedömningen av miljörisker.

3. Slutsatser och rekommendationer

I CVMP:s riktlinje om miljökonsekvensbeskrivningar för veterinärmedicinska läkemedel till stöd för riktlinjedokumentet för VICH GL6 och GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) anges standardvärden för andelen djur i den behandlade hjorden som används för att beräkna PEC_{soil} . Enligt riktlinjedokumentet är det även tillåtet att använda alternativa värden om detta motiveras på lämpligt sätt. I detta fall lämnades ett antal studier in för att visa att andelen behandlade djur i en hjord inte skulle vara större än 38 procent för terapeutisk behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur på grund av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*.

Ett högsta värde för PEC_{soil} på 88,6 µg/kg beräknades med hjälp av värdet 38 procent för andelen behandlade djur i en hjord. Eftersom detta ligger under utlösningssvärdet för fas II på 100 µg/kg behövs det inte någon fas II-bedömning av miljörisker.

CVMP anser därför att de invändningar som framförts av Tyskland och Nederländerna inte bör förhindra att ett godkännande för försäljning beviljas. Den akt som lämnades in under hänskjutningsförfarandet anses uppfylla de nödvändiga kraven vad gäller bedömningen av miljörisker (enligt artikel 12.3 j i direktiv 2001/82/EG, ändrat genom direktiv 2004/28/EG) under förutsättning att produkten endast används för terapeutisk behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur på grund av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*. CVMP anser att den terapeutiska indikation som för närvarande är godkänd i referensmedlemsstaten inte är tillräckligt tydlig vad gäller begränsningarna i den godkända användningen eftersom den nuvarande ordalydelsen skulle kunna tolkas som att det är tillåtet att använda produkten för förebyggande och terapeutisk behandling av alla sjukdomar som orsakas av bakterier känsliga för florfenikol.

CVMP förordar därför att de två meningarna i den terapeutiska indikationen bör kombineras enligt följande:

”Sjukdomar orsakade av bakterier som är känsliga för florfenikol: terapeutisk behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur som orsakas av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*.”

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

Gällande produktresumé, märkning och bipacksedel är slutliga versioner som uppnåtts genom förfarandet med samordningsgruppen med följande ändring:

Avsnitt 4.2 i produktresumén och avsnitt 4 i bipacksedeln:

”Sjukdomar orsakade av bakterier som är känsliga för florfenikol: terapeutisk behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur som orsakas av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*.”