

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVNE,  
LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER, INDGIVELSESVej,  
ANSØGER/INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I  
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelsen</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyreart</u>	<u>Doseringshyppighed og indgivelsesvej</u>
Østrig	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Belgien	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Danmark	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Tyskland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Frankrig	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Grækenland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Irland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum

Italien	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Portugal	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Spanien	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Nederlandene	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum
Det Forenede Kongerige	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Injektionsvæske, opløsning	300 mg/ml	Kvæg	Intramuskulær injektion 20 mg/kg legemsvægt (1 ml/15 kg), indgives to gange med 48 timers mellemrum

## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGSSEDLEN**

## SAMLET RESUMÉ AF DE FAGLIGE KONKLUSIONER

### 1. Indledning

Shotaflor indeholder florfenicol, som er et bredspektret primært bakteriostatisk antibiotikum med en række virkeområder, herunder mange gramnegative og grampositive organismer. Produktet foreligger som injektionsvæske, opløsning, med et indhold af 300 mg florfenicol per ml injektionsvæske, opløsning, og det er beregnet til terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*.

Under den gensidige anerkendelsesprocedure blev der ytret betænkeligheder med hensyn til, om Shotaflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg kan udgøre en potentielt alvorlig miljörisiko. Der blev især givet udtryk for betænkeligheder over, hvorvidt der var fremlagt tilstrækkelige data af indehaveren af markedsføringstilladelsen om forekomsten af bovin luftvejssygdom i en inficeret besætning. Som følge heraf blev der gjort indsigelser mod forslaget om at afvige fra standardværdien på 50 % som angivet 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 værdien for andelen af inficerede dyr til brug i beregningen af  $PEC_{soil}$  (PEC-værdier i jord (Predicted Environmental Concentration)). Værdien af den beregnede  $PEC_{soil}$  afgør, hvorvidt en fase II-miljörisikovurdering er påkrævet.

### 2. Drøftelse

Miljörisikovurderingen udføres i to faser. I den første fase afgøres omfanget af påvirkningen af miljøet på baggrund af den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet. Det antages, at veterinærlægemidler med begrænset anvendelse og begrænset påvirkning af miljøet har en begrænset indvirkning på miljøet. I fase I identificeres de veterinærlægemidler, der kræver en mere omfattende miljörisikovurdering. Om nødvendigt fortsætter vurderingen til anden fase, hvor produktets videre skæbne og virkninger fastlægges, og en risikovurdering for det relevante delmiljø udføres. Det samlede forløb er beskrevet i VICH-retningslinjerne for fase I og fase II (VICH Topic GL6 (økotoksicitet fase I, "Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products" - fase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL)) og VICH GL38 ("Environmental impact assessment for veterinary medicinal products" - fase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL))).

I fase I udføres beregningen af den indledende PEC i jord, hvis mere end "et mindre antal dyr" behandles. Andelen af dyr i besætningen, der behandles, kan være tilgængelig blandt oplysningerne i dokumentationen, såsom data fra feltundersøgelser, eller fra faglitteraturen. Hvis sådanne specifikke oplysninger ikke er tilgængelige, bør standardværdierne i tabel 2 i CVMP's retningslinje ("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 - også kendt som det teknisk vejledende dokument - TGD) anvendes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde data med det formål at vise, at den procentvise andel af dyr i en besætning, der vil blive behandlet for bovin luftvejssygdom, er mindre end standardværdien på 50 %, som fremgår af den ovennævnte CVMP-retningslinje (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Med henblik på at understøtte argumentet om, at miljörisikovurderingen kunne fuldføres i fase I, har indehaveren af markedsføringstilladelsen også fremlagt en undersøgelse af nedbrydning i gødning, som er udført i overensstemmelse med de kriterier, der er fastsat i den ovennævnte CVMP-retningslinje.

## 2.1 Forekomsten af bovin luftvejssygdom

CVMP har vurderet bibliografiske oplysninger om forekomsten af bovin luftvejssygdom i flere EU-lande samt om den procentuelle andel af dyr, der er blevet behandlet terapeutisk og forebyggende.

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) indikerer, at andelen af dyr i besætningen, der bliver behandlet, kan være tilgængelig blandt oplysningerne i dokumentationen, såsom data fra feltundersøgelser, eller fra faglitteraturen. Hvis sådanne specifikke oplysninger ikke er tilgængelige anvendes standardværdierne i retningslinjen.

I dette tilfælde blev der forelagt en række publikationer for at dokumentere andelen af dyr, der blev behandlet for bovin luftvejssygdom i en besætning. De tilgængelige oplysninger om tilfælde af bovin luftvejssygdom i besætningerne i EU kan sammenfattes således:

- Slagtekalve: Nederlandene – 19,8 %, Belgien – 13,3 % (Catry et al, 2009<sup>1</sup>).
- Kommercielle kalveenheder: Det Forenede Kongerige – 75 % (Miller et al, 1980<sup>2</sup>).
- Fedekalve: Spanien – 31,5 %, Det Forenede Kongerige - 13-15 % (Martin et al, 2007<sup>3</sup>).
- Mælkekalve: Sverige – 2,2-53,3 % (Svensson et al 2006<sup>4</sup>).
- Kommercielle gårde (flere racer og aldersklasser): Frankrig – 15,7 %, Tyskland – 20,3 %, Italien – 15,2 %, Spanien – 17,1 % (Godinho et al, 2005<sup>5</sup>).
- Kalve fra mælkeproducerende gårde: Italien – 28,9 % (Makoshey et al, 2008<sup>6</sup>).

I forbindelse med andelen af en besætning, der skal behandles, blev det bemærket, at forekomsten af sygdommen og den deraf følgende behandling kan være svære at adskille. Ved forekomsten tages der hensyn til antallet af syge dyr ved undersøgelsens påbegyndelse samt alle de øvrige dyr, der bliver syge i løbet af observationsperioden.

Ud fra de ovenstående data kan det konkluderes, at forekomsten af bovin luftvejssygdom i besætninger i EU generelt ligger under 50 %. Den angivelse af hyppighed, som blev observeret af Martin et al, 2007, blev gjort mere detaljeret ved at medtage dyr, der viste kliniske tegn på bovin luftvejssygdom inden undersøgelsen, hvilket resulterede i, at forekomsten blev øget til 37,7 %. På baggrund af de samlede data mente CVMP, at dette tal udgør et konservativt overslag over den samlede forekomst af bovin luftvejssygdom inden for besætningerne i EU.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

Da Shotaflor 300 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg kun er indiceret til behandling (dvs., at det kun er indiceret til klinisk syge dyr og ikke til forebyggende brug), blev det vurderet, at det i dette tilfælde var passende at anvende sygdomsforekomsten i en besætning som andelen af behandlede dyr.

CVMP konkluderede, at der var fremlagt tilstrækkelig dokumentation til at vise, at andelen af behandlede dyr i en besætning ikke ville overstige 38 % for terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*, og at dataene retfærdiggjorde brugen af de 38 % som værdien for andelen af behandlede dyr i en besætning i forbindelse med beregning af  $PEC_{soil}$ .

## 2.2 BEREGNING AF $PEC_{soil}$

$PEC_{soil}$  for hver kvægttype (kalve, malkekøer, kalve fra nul til et år, kalve over to år) er blevet beregnet på grundlag af 38 % som andelen af dyr i besætningen, der bliver behandlet, efter den følgende formel (fra CVMP's "Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL6 and GL38" - EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

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

$PEC_{soil\ initial}$	=	Predicted Environmental Concentration i jord [ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ]
D	=	Daglig dosis af det aktive stof [ $\text{mg} \cdot \text{kg}_{iv}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]
Ad	=	Antal behandlingsdage [d]
BW	=	Dyrets legemsvægt [ $\text{kg}_{iv}$ ] (se tabel 3 i retningslinjerne.)
P	=	Omsætningsrate per sted per år [ $\text{place}^{-1} \cdot \text{y}^{-1}$ ] (se tabel 3 i retningslinjerne.)
170	=	EU's grænse for spredning af kvælstof [ $\text{kg N} \cdot \text{ha}^{-1}$ ]
Fh	=	Del af besætningen, der er behandlet [værdi mellem nul og en] (se tabel 2 i retningslinjerne.)
1500	=	Rumvægten af tør jord [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]
10000	=	Arealet af en hektar [ $\text{m}^2 \cdot \text{ha}^{-1}$ ]
0.05	=	Penetrationsdybde i jorden [m]
Ny	=	Kvælstof produceret på et år per sted [ $\text{kg} \cdot \text{N} \cdot \text{place}^{-1} \cdot \text{y}^{-1}$ ] (se tabel 3 i retningslinjerne)
H	=	Bygningsfaktor, enten 1 for dyr, der huses hele året, eller 0,5 for dyr, der huses seks måneder om året (se tabel 3 i retningslinjerne.)
1000	=	Omregningsfaktor [ $1000 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$ ]

Kalv	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} =$	86,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Kvæg (nul til et år)	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} =$	76,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Kvæg (> to år)	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} =$	88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Malkeko	$PEC_{soil} =$	$\frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} =$	48,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Alle  $PEC_{soil}$ -værdier beregnet ovenfor ligger under fase II-udløsningsværdien på 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , hvor den højeste  $PEC_{soil}$  (88,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) er beregnet for kvæg over to år.

## 2.3 Nedbrydning af restkoncentrationer i gødning

Ifølge CVMP's "Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL6 and GL38" (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) skal der påvises fuldstændig nedbrydning enten ved total mineralisering eller gennem forekomsten af nedbrydningsprodukter, der alle udgør 5 % eller mindre af den samlede mængde.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en undersøgelse for at vise, at florfenicol nedbrydes hurtigt med en  $DT_{50}$  på 14 timer (beregnet ved at anvende Arrhenius' ligning til at ekstrapolere fra en  $DT_{50}$  på fem timer målt ved 20°C frem for ved 10°C, som det anbefales i CVMP's retningslinje).  $DT_{50}$  blev derefter genberegnet i overensstemmelse med en tofaset model. I den første fase blev  $DT_{50}$  beregnet til fire timer, mens den var 12 timer i den anden fase.

Florfenicolkoncentrationerne var under kvantificeringsgrænsen (0,4 mg/kg) på dag to, og under detektionsgrænsen (0,1 mg/kg) på dag 27. Alle andre potentielle nedbrydningsprodukter af florfenicol lå under detektionsgrænsen på dag to.

Kvantificeringsgrænsen svarer til 11 % af den dosis, der er tilsat gødningen (0,4/3,6), detektionsgrænsen svarer til 2,7 % (0,1/3,6) af den dosis, der er tilsat gødningen. Det blev derfor konkluderet, at alle ekstraherbare nedbrydningsprodukter ville udgøre under 5 % af dosis på dag 27. Ved undersøgelsens afslutning (27 dage) bestod 64 % af dosis dog af ikkeekstraherbare restkoncentrationer.

På grund af følgende svagheder, som blev klarlagt under denne undersøgelse, kunne resultaterne ikke accepteres:

- De bundne restkoncentrationers art og biologiske aktivitet kendes ikke.
- Bindingens art kendes ikke.
- Sandsynligheden for frigivelse til miljøet er ikke blevet undersøgt.

Eftersom CVMP vurderer, at en fase II-miljøriskovurdering ikke er påkrævet i forbindelse med denne ansøgning (fordi de beregnede  $PEC_{soil}$ -værdier ligger under udløsningsværdien), er undersøgelsen af nedbrydning i gødning ikke afgørende for miljørisikovurderingen.

## 3. Konklusioner og anbefalinger

CVMP's "Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL8 and GL38" (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) indeholder standardværdier for den andel af dyr i en besætning, der er behandlet, til brug i beregningen af  $PEC_{soil}$ . Det vejledende dokument tillader også brugen af alternative værdier, hvis det er tilstrækkeligt begrundet. I dette tilfælde blev der fremlagt en række undersøgelser for at vise, at andelen af behandlede dyr i en besætning ikke ville overstige 38 % for terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*.

Med denne værdi på 38 % for andelen af behandlede dyr i en besætning blev der beregnet en maksimal  $PEC_{soil}$ -værdi på 88,6 µg/kg. Da dette ligger under fase II-udløsningsværdien på 100 µg/kg, er en fase II-miljøriskovurdering ikke påkrævet.

CVMP vurderer derfor, at de indsigelser, som Tyskland og Nederlandene rejste, ikke bør forhindre udstedelsen af en markedsføringstilladelse. Det dossier, som blev indsendt under indbringelsesproceduren, anses for at opfylde de nødvendige krav med hensyn til miljørisikovurderingen (som fastsat i artikel 12, stk. 3, litra j, i direktiv 2001/82/EF, som ændret ved direktiv 2004/28/EF), forudsat at produktet kun bruges til terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*. CVMP vurderer, at den terapeutiske indikation, som på nuværende tidspunkt er godkendt i referencemedlemsstaten, ikke opstiller tydelige begrænsninger for den godkendte anvendelse, da den

nuværende formulering kunne tolkes, som om produktet er godkendt til forebyggende og terapeutisk behandling af alle sygdomme forårsaget af bakterier, der er følsomme over for florfenicol.

CVMP anbefaler derfor, at de to sætninger om den terapeutiske indikation kombineres på følgende måde:

"Sygdomme forårsaget af bakterier, der er følsomme over for florfenicol: terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*".

**BILAG III**  
**PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL**

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen med følgende ændring:

Produktresuméets punkt 4.2 og indlægssedlens punkt 4:

"Sygdomme forårsaget af bakterier, der er følsomme over for florfenicol: terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*".