

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS DE LOS
MEDICAMENTOS VETERINARIOS, Y DE LAS ESPECIES ANIMALES, VÍAS DE
ADMINISTRACIÓN Y SOLICITANTES O TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Solicitante o titular de la autorización de comercialización.</u>	<u>Denominación de fantasía</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Dosis</u>	<u>Especie de destino</u>	<u>Frecuencia y vía de administración</u>
Austria	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Bélgica	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Dinamarca	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Alemania	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Francia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Grecia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas

						horas
Ireland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Italia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Portugal	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
España	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Países Bajos	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas
Reino Unido	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solución inyectable	300 mg/ml	Ganado vacuno	Inyección intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) administrada dos veces con un intervalo de 48 horas

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

RESUMEN GENERAL DE LAS CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción

Shotaflor contiene florfenicol, un antibiótico de amplio espectro principalmente bacteriostático que es activo frente a numerosos microorganismos, entre ellos muchos grampositivos y gramnegativos. El producto se presenta en forma de solución inyectable que contiene 300 mg de florfenicol por ml y está indicado para el tratamiento terapéutico de las infecciones de las vías respiratorias en ganado vacuno causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

Durante el procedimiento de reconocimiento mutuo, se suscitó la preocupación de que Shotaflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado vacuno pudiera presentar un riesgo grave potencial para el medio ambiente. En concreto, se plantearon cuestiones relacionadas con la idoneidad de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización sobre la incidencia de enfermedad respiratoria bovina (ERB) en un rebaño infectado y, en consecuencia, se formularon objeciones respecto a la propuesta de desviarse del valor por defecto del 50% especificado en la directriz del CVMP (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL8 and GL38*, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) como valor de la proporción de animales infectados utilizado en el cálculo de la concentración medioambiental prevista en el suelo (PEC_{suelo}). El valor obtenido de la PEC_{suelo} determinará la necesidad de realizar una evaluación del riesgo medioambiental en fase II.

2. Discusión

La evaluación del riesgo medioambiental es un proceso que consta de dos fases. En la primera fase se determina el grado de exposición medioambiental basándose en el uso previsto del medicamento veterinario. Se da por supuesto que los medicamentos veterinarios con un uso limitado y una exposición medioambiental limitada tendrán una repercusión limitada en el medio ambiente. En la fase I se identifican los medicamentos veterinarios que requieren una evaluación del riesgo medioambiental más exhaustiva. Si procede, se pasa a la segunda fase, en la que se determinan el destino y los efectos del producto y se lleva a cabo una evaluación del riesgo para el compartimento medioambiental pertinente. Este proceso general se describe en las directrices VICH para la fase I y la fase II (VICH Topic GL6 (*Ecotoxicity Phase I; Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products — Phase I* (CVMP/VICH/592/98-FINAL) y VICH GL 38 (*Environmental impact assessment for veterinary medicinal products - Phase II* (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

En la fase I, el cálculo de la PEC inicial en el suelo se realiza cuando se administra tratamiento a más de un «número reducido de animales». La proporción de animales del rebaño que reciben tratamiento se puede obtener de la información contenida en el expediente, como los datos de estudios de campo o la bibliografía científica. Cuando no se disponga de este tipo de información específica, se utilizarán los valores por defecto que se indican en la Tabla 2 de la directriz del CVMP que complementa las directrices VICH (*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*), también conocido como Documento de Orientación Técnica - TGD).

El titular de la autorización de comercialización presentó datos para demostrar que el porcentaje de animales del rebaño que recibirán tratamiento para la enfermedad respiratoria bovina (ERB) es inferior al valor por defecto del 50% que se indica en la directriz del CVMP antes mencionada (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Con el fin de apoyar el argumento de que la evaluación del riesgo medioambiental puede completarse en la fase I, el titular de la autorización de comercialización presentó también un estudio de la degradación del estiércol, realizado de conformidad con los criterios establecidos en la directriz del CVMP antes mencionada.

2.1 Incidencia de la enfermedad respiratoria bovina (ERB)

El CVMP examinó la información bibliográfica sobre la incidencia de la ERB en varios países de la UE y sobre el porcentaje de animales que han recibido tratamiento terapéutico y preventivo

En la directriz del CVMP (*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) se indica que la proporción de animales del rebaño que reciben tratamiento puede obtenerse de la información contenida en el expediente, como los datos de estudios de campo, o de la bibliografía científica. Cuando no se dispone de este tipo de información específica, se aplican los valores por defecto citados en la directriz.

En este caso, se presentó una serie de publicaciones que sustentaban la proporción de animales tratados por ERB en un rebaño. Los datos disponibles sobre la incidencia de ERB en los rebaños en la UE pueden resumirse del modo siguiente:

- Terneros para engorde: Países Bajos - 19,8%, Bélgica - 13,3% (Catry y cols., 2009¹).
- Unidad comercial de carne de ternera: Reino Unido - 75% (Miller y cols., 1980²).
- Terneros para matanza: España - 31,5%, Reino Unido - 13-15% (Martin y cols., 2007³).
- Terneros de raza lechera: Suecia - 2,2-53,3% (Svensson y cols., 2006⁴).
- Explotaciones comerciales (distintas razas y edades): Francia - 15,7%, Alemania - 20,3%, Italia - 15,2%, España - 17,1% (Godinho y cols., 2005⁵).
- Terneros de explotaciones lecheras: Italia - 28,9% (Makoshe y cols., 2008⁶).

En cuanto a la proporción del rebaño que tiene que tratarse, se observó que la incidencia de la enfermedad y su tratamiento posterior son difíciles de disociar. La incidencia tiene en cuenta el número de animales enfermos al inicio del estudio y todos los animales adicionales que enferman durante el periodo de observación.

De los datos anteriores puede concluirse que la incidencia de ERB en los rebaños de la UE es, generalmente, inferior al 50%. La tasa de incidencia observada por Martin y cols., 2007 se mejoró con la inclusión de los animales que presentaban signos clínicos de ERB antes del estudio, con el consiguiente aumento de la incidencia al 37,7%. Tras examinar la totalidad de los datos, el CVMP

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 Makoschey 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.

consideró que esa cifra representaba una estimación conservadora de la tasa de incidencia global de ERB en los rebaños de la UE.

Puesto que Shotaflor 300 mg/ml solución inyectable para ganado vacuno está indicado sólo con fines terapéuticos (es decir, sólo para animales con manifestaciones clínicas de enfermedad y no para uso preventivo), se consideró que, en este caso, era apropiado utilizar la incidencia de la enfermedad en el rebaño como la proporción de animales tratados.

El CVMP llegó a la conclusión de que los datos presentados eran suficientes para demostrar que la proporción de animales tratados en un rebaño no superaría el 38% para el tratamiento terapéutico de infecciones de las vías respiratorias en ganado vacuno causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* y que los datos justificaban el uso de ese porcentaje del 38% como valor de la proporción de animales tratados en un rebaño en el cálculo de la PEC_{suelo}.

2.2 CÁLCULO DE LA PEC_{suelo}

La PEC_{suelo} para cada tipo de vacuno (terneros, vacas lecheras, vacuno de 0-1 años, vacuno de más de 2 años) se ha calculado utilizando el 38% como valor de la proporción del rebaño tratado y aplicando la fórmula siguiente de la directriz del CVMP (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL6 and GL38 - EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1*).

$$PEC_{suelo\ inicial} = \left(\frac{D \times Ad \times PC \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

PEC _{suelo inicial}	=	Concentración medioambiental prevista en el suelo [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Dosis diaria del principio activo [$\text{mg.kg}_{\text{pc}}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Número de días de tratamiento [d]
PC	=	Peso corporal del animal [kg_{pc}] (véase la tabla 3 de la directriz.)
P	=	Tasa de rotación de animales por explotación y año [$\text{explotación}^{-1}.\text{y}^{-1}$] (véase la tabla 3 de la directriz)
170	=	Límite de propagación del nitrógeno en la UE [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	Fracción de rebaño tratada [valor entre 0 y 1] (véase la tabla 2 de la directriz)
1500	=	Densidad aparente de suelo seco [kg.m^{-3}]
10000	=	Superficie de 1 hectárea [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Profundidad de penetración en el suelo [m]
Ny	=	Nitrógeno producido en un año por explotación [$\text{kg.N. explotación}^{-1}.\text{y}^{-1}$] (véase la tabla 3 de la directriz)
H	=	Factor de estabulación de 1 para animales estabulados durante todo el año o de 0,5 para animales estabulados durante sólo 6 meses (véase la tabla 3 de la directriz)
1000	=	Factor de conversión [$1000 \mu\text{g.mg}^{-1}$]

Terneros	PEC _{suelo inicial} =	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} =$	86,8 $\mu\text{g/kg}$
Vacuno (0-1 año)	PEC _{suelo inicial} =	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} =$	76,6 $\mu\text{g/kg}$
Vacuno (> 2 años)	PEC _{suelo inicial} =	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} =$	88,6 $\mu\text{g/kg}$
Vacas lecheras:	PEC _{suelo inicial} =	$\frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} =$	48,8 $\mu\text{g/kg}$

Todos los valores de la PEC_{suelo} calculados son inferiores al valor de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ que justifica la fase II; la PEC_{suelo} más alta (88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) se calculó para vacuno de más de 2 años de edad.

2.3 Degradación de residuos en el estiércol

Según la directriz del CVMP (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guideline GL6 and GL38*, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), la degradación completa se tiene que demostrar bien por mineralización total, bien por la presencia de productos de degradación que representen en total un 5% o menos de la dosis total.

El titular de la autorización de comercialización presentó un estudio para demostrar que el florfenicol se degrada con rapidez, con un TD_{50} de 14 horas (calculado utilizando la ecuación de Arrhenius para extrapolar un TD_{50} de 5 horas medido a 20 °C en lugar de a 10 °C, como se recomienda en la directriz del CVMP). El TD_{50} se volvió a calcular de acuerdo con un modelo bifásico. En la primera fase, se calculó un TD_{50} de 4 horas, mientras que en la segunda fase fue de 12 horas.

Las concentraciones de florfenicol estuvieron por debajo del límite de cuantificación (0,4 mg/kg) el día 2 y por debajo del límite de detección (0,1 mg/kg) el día 27. Todos los otros posibles productos de degradación de florfenicol estuvieron por debajo del límite de detección el día 2.

El límite de cuantificación es equivalente al 11% de la dosis añadida al estiércol (0,4/3,6) y el límite de detección es equivalente al 2,7% (0,1/3,6) de la dosis añadida al estiércol. Por tanto, se concluyó que todos los productos de degradación extraíbles representarían menos del 5% de la dosis el día 27. No obstante, al final del estudio (27 días) el 64% de la dosis correspondía a residuos no extraíbles.

No se pudieron aceptar los resultados debido a las siguientes deficiencias observadas en este estudio:

- No se conoce la naturaleza ni la actividad biológica de los residuos fijos.
- No se conoce la naturaleza de la unión.
- No se ha investigado la posibilidad de liberación al medio ambiente.

No obstante, dado que el CVMP considera innecesaria una evaluación del riesgo medioambiental de fase II para esta solicitud (puesto que los valores calculados para la PEC_{suelo} están por debajo del valor que justifica la fase II), el estudio de degradación del estiércol no es fundamental para la evaluación del riesgo medioambiental.

3. Conclusiones y recomendaciones

La directriz del CVMP (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL8 and GL38*, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) proporciona valores por defecto de la proporción de animales de un rebaño que reciben tratamiento para usarse en el cálculo de la PEC_{suelo} . El documento de orientación permite también el uso de otros valores siempre que se justifiquen debidamente. En este caso, se presentaron varios estudios para demostrar que la proporción de animales tratados en un rebaño no sería superior al 38% para el tratamiento terapéutico de infecciones respiratorias en ganado vacuno causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

Con un valor del 38% para la proporción de animales tratados en un rebaño, se calculó un valor máximo de la PEC_{suelo} de 88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Dado que este valor es inferior al que justifica la necesidad de una fase II (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), no es necesario realizar una evaluación del riesgo medioambiental de fase II.

El CVMP considera, por tanto, que las objeciones planteadas por Alemania y los Países Bajos no deben impedir la concesión de una autorización de comercialización. Considera asimismo que el expediente presentado en el procedimiento de arbitraje cumple los requisitos necesarios con respecto a la evaluación del riesgo medioambiental (según se establece en la letra j del apartado 3 del artículo 12 de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE), siempre que el producto se utilice únicamente para el tratamiento terapéutico de infecciones de las vías respiratorias en ganado vacuno causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. El CVMP

considera que la indicación terapéutica autorizada actualmente en el Estado miembro de referencia no aclara las limitaciones del uso aprobado, puesto podría interpretarse que el texto actual permite el uso del producto para el tratamiento preventivo y terapéutico de todas las enfermedades causadas por bacterias sensibles al florfenicol.

Por consiguiente, el CVMP recomienda que se combinen las dos frases de la indicación terapéutica según se indica a continuación:

«Enfermedades causadas por bacterias sensibles al florfenicol: tratamiento terapéutico de infecciones de las vías respiratorias en ganado vacuno causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Hisophilus somnii*.»

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y PROSPECTO

El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación, con la siguiente modificación:

Sección 4.2 del RCP y Sección 4 del prospecto:

«Enfermedades causadas por bacterias sensibles al florfenicol: tratamiento terapéutico de infecciones de las vías respiratorias en ganado vacuno causadas por Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida e Histophilus somnio.»