

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LE NOM, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE, LES ESPÈCES ANIMALES, LA VOIE
D'ADMINISTRATION, LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ/ LE DEMANDEUR DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Espèces animales</u>	<u>Fréquence et voie d'administration</u>
Allemagne	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Autriche	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Belgique	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Danemark	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Espagne	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
France	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle

Grèce	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Irlande	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Italie	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Pays-Bas	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Portugal	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle
Royaume-Uni	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solution injectable	300 mg/ml	Bovins	Injection intramusculaire de 20mg/kg de poids corporel (1 ml/15 kg) à administrer deux fois à 48 heures d'intervalle

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DES CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction

Shotaflor contient du florfénicol, qui est un antibiotique essentiellement bactériostatique à large spectre d'activité, couvrant notamment de nombreux organismes Gram négatifs et Gram positifs. Le produit est présenté en solution injectable contenant 300 mg de florfénicol par ml de solution injectable et il est destiné au traitement thérapeutique des infections des voies respiratoires chez les bovins, dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*.

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle, des inquiétudes ont été soulevées quant au fait que Shotaflor 300 mg/ml solution injectable pour bovins présente un risque potentiel grave pour l'environnement. En particulier, des craintes ont été exprimées concernant la pertinence des données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sur l'incidence de la maladie respiratoire bovine (MRB) au sein d'un troupeau infecté. En conséquence de quoi des objections ont été soulevées concernant la proposition de s'écarter de la valeur par défaut de 50 %, indiquée dans la note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires complétant les lignes directrices GL6 et GL38 du VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) comme valeur de la proportion d'animaux infectés à utiliser pour le calcul de la concentration prévue dans l'environnement (PEC: Predicted Environmental Concentration) pour le sol. La valeur de la PEC_{sol} qui en résulte détermine si une évaluation de phase II des risques pour l'environnement est requise ou non..

2. Discussion

L'évaluation des risques pour l'environnement est réalisée selon un processus en deux phases. La première phase vise à déterminer le niveau d'exposition de l'environnement sur la base de l'utilisation prévue du médicament vétérinaire. Il est supposé que les médicaments vétérinaires à usage limité et faible exposition de l'environnement auront un impact limité sur l'environnement. La phase I vise à identifier les médicaments vétérinaires qui nécessitent une évaluation plus approfondie des risques pour l'environnement. Si nécessaire, l'évaluation passe à la phase II, au cours de laquelle sont déterminés le devenir et les effets du produit et est réalisée une évaluation des risques pour le compartiment environnemental concerné. Ce processus général est décrit dans les lignes directrices pour les phases I et II du VICH (sujet VICH GL6 (Écotoxicité Phase I: Lignes directrices pour l'évaluation de l'impact sur l'environnement (EIE) pour les médicaments vétérinaires - Phase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) et VICH GL38 (Évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires - Phase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

Au cours de la phase I, le calcul de la PEC initiale dans le sol est réalisé quand plus d'un «petit nombre d'animaux» sont traités. La proportion d'animaux traités dans le troupeau peut être connue à partir d'informations contenues dans le dossier, comme des données d'essais sur le terrain, ou à partir de la documentation scientifique. Lorsque de telles informations spécifiques ne sont pas disponibles, il convient d'utiliser les valeurs par défaut indiquées dans le Tableau 2 de la note explicative du CVMP complétant les lignes directrices du VICH (Note explicative sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires complétant les lignes directrices GL6 et GL38 du VICH - EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 - également appelée document d'orientation technique (TGD: *Technical Guidance Document*)).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données visant à démontrer que le pourcentage d'animaux des troupeaux qui seront traités pour la maladie respiratoire bovine (MRB) est inférieur à la valeur par défaut de 50 % indiquée dans la note explicative du CVMP mentionnée ci-dessus (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Pour étayer l'argument selon lequel l'évaluation des risques pour l'environnement pourrait se terminer à la phase I, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également présenté une étude de décomposition de fumier, qui a été réalisée conformément aux critères fixés dans la note explicative du CVMP mentionnée ci-dessus.

2.1 Incidence de la MRB (maladie respiratoire bovine)

Le CVMP a examiné les informations bibliographiques relatives à l'incidence de la MRB dans plusieurs pays de l'Union européenne (UE) et au pourcentage d'animaux ayant reçu un traitement thérapeutique et préventif.

La note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires complétant les lignes directrices GL6 et GL38 du VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) indique que la proportion d'animaux traités dans le troupeau peut être connue à partir d'informations contenues dans le dossier, comme des données d'essais sur le terrain, ou à partir de la documentation scientifique. Lorsque de telles informations spécifiques ne sont pas disponibles, les valeurs par défaut indiquées dans la note explicative sont appliquées.

Dans le cas présent, plusieurs *publications ont été présentées pour justifier la proportion d'animaux traités pour une MRB au sein d'un troupeau. Les données disponibles sur l'incidence de la MRB dans des troupeaux de l'UE peuvent être résumées comme suit:*

- Veaux: Pays Bas - 19,8 %, Belgique - 13,3 % (Catry *et al.*, 2009¹).
- Unité commerciale de production de veaux: RU - 75 % (Miller I, 1980²).
- Veaux de boucherie: Espagne - 31,5 %, RU - 13-15 % (Martin *et al.*, 2007³).
- Veaux de vaches laitières: Suède - 2,2-53,3 % (Svensson *et al.*, 2006⁴).
- Fermes commerciales (plusieurs races et âges): France - 15,7 %, Allemagne - 20,3 %, Italie - 15,2 %, Espagne - 17,1 % (Godinho *et al.*, 2005⁵).
- Veaux de fermes laitières: Italie - 28,9 % (Makoshey *et al.*, 2008⁶).

En ce qui concerne la proportion à traiter dans un troupeau, il a été constaté que l'incidence de la maladie et le traitement subséquent sont difficiles à dissocier. L'incidence tient compte du nombre d'animaux malades au début de l'étude et de tous les animaux supplémentaires développant la maladie durant la période d'observation.

Les données ci-dessus permettent de conclure que l'incidence de la MRB dans les troupeaux de l'UE est en général inférieure à 50 %. Le taux d'incidence observé par Martin *et al.* (2007) a été affiné pour inclure les animaux présentant des signes cliniques de MRB avant l'étude, ce qui a entraîné une

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. et Blanco A. (2007) Evaluation of Mass et Selective Metaphylaxis Medication with Florfenicol at Feedlot entry as a tool against Bovine Respiratory Disease Under Commercial Conditions in Spain. *Bovins Practice*. **15**:309-311.

⁴ Svensson C., Hultgren J. et Oltenacu P. (2006) Morbidity in 3-7 month old dairy calves in south-western Sweden, et risk factors for diarrhoea et respiratory disease. *Preventative Veterinary Medicine*. **74**:162-179

⁵ Godinho K., Wolf R., Sherington J., Rowan T., Sunderland S. et Evans N. (2005) Efficacy of tulathromycin in the treatment et prevention of natural outbreaks of bovine respiratory disease in European Bovins. *Veterinary Therapeutics*. **6**:122-135.

⁶ Makoshey B., Munoz Bielsa J., Oliviero L., Roy O., Pillet F., Dufe D., Valla G. et Cvirani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. **56**:485-493.

augmentation de l'incidence à 37,7 %. En prenant en compte la totalité des données, le CVMP a estimé que ce chiffre représente une estimation prudente du taux global d'incidence de la MRB dans les troupeaux de l'UE.

Comme Shotaflor 300 mg/ml de solution injectable pour bovins est indiqué pour le traitement seulement (c.-à-d. qu'il est indiqué uniquement pour une utilisation chez des animaux cliniquement malades et non pour une utilisation préventive), il a été considéré que, dans le cas présent, il était approprié d'utiliser l'incidence de la maladie au sein du troupeau comme proportion d'animaux traités.

Le CVMP a conclu que des preuves adéquates avaient été fournies pour démontrer que la proportion d'animaux traités dans un troupeau ne serait pas supérieure à 38 % pour le traitement thérapeutique des infections des voies respiratoires chez les bovins, dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* et que les données justifiaient l'utilisation de ce chiffre de 38 % comme valeur pour la proportion d'animaux traités dans un troupeau à utiliser pour le calcul de la PEC_{sol} .

2.2 Calcul de la PEC_{sol}

La PEC_{sol} pour chaque type de bovins (veaux, vaches laitières, bovins âgés de 0 à 1 an, bovins de plus de 2 ans) a été calculée en utilisant 38 % comme proportion d'animaux traités dans les troupeaux, à l'aide de la formule suivante (issue de la note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires complétant les lignes directrices GL6 et GL38 du VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1)):

$$PEC_{sol\ initial} = \left(\frac{D \times Ad \times PC \times S \times 170 \times Ft}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times Aa \times H} \right) \times 1000$$

$PEC_{sol\ initial}$	=	concentration prévue dans l'environnement pour le sol [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	dose journalière de composant actif [$\text{mg.kg}_{pc}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	nombre de jours de traitement [j]
PC	=	poids corporel de l'animal [kg_{pc}] (voir tableau 3 de la note explicative)
S	=	taux de rotation des animaux par site et par an [$\text{site}^{-1}.\text{an}^{-1}$] (voir tableau 3 de la note explicative)
170	=	limite de l'apport en azote dans l'UE [kg N.ha^{-1}]
Ft	=	fraction du troupeau traitée [valeur entre 0 et 1] (voir tableau 2 de la note explicative)
1500	=	densité du sol sec [kg.m^{-3}]
10000	=	surface d'un hectare [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0,05	=	profondeur de la pénétration dans le sol [m]
Aa	=	azote produit en un an par site [$\text{kg.N. site}^{-1}.\text{an}^{-1}$] (voir tableau 3 de la note explicative)
H	=	facteur d'hébergement soit de 1 pour les animaux hébergés toute l'année ou de 0,5 pour les animaux hébergés pendant seulement 6 mois (voir tableau 3 de la note explicative)
1000	=	facteur de conversion [$1000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]

Veaux	$PEC_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} =$	86,8 $\mu\text{g/kg}$
Bovins (0 - 1 an)	$PEC_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} =$	76,6 $\mu\text{g/kg}$
Bovins (> 2 ans)	$PEC_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} =$	88,6 $\mu\text{g/kg}$
Vaches laitières	$PEC_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} =$	48,8 $\mu\text{g/kg}$

Toutes les valeurs de PEC_{sol} calculées sont inférieures à la valeur de déclenchement de la phase II, qui est de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, la PEC_{sol} la plus élevée (88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ayant été obtenue pour les bovins âgés de plus de 2 ans.

2.3 Dégradation des résidus dans le fumier

Conformément à la note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires complétant les lignes directrices GL6 et GL38 du VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), la dégradation complète doit être démontrée soit par la minéralisation totale, soit par la présence de produits de dégradation représentant tous 5 % ou moins de la dose totale.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté une étude pour démontrer que le florfenicol se dégrade rapidement, avec une DT_{50} de 14 heures (calculée en utilisant l'équation d'Arrhénius pour une extrapolation à partir d'une DT_{50} de 5 heures mesurée à 20°C et non à 10°C, comme recommandé dans la note explicative du CVMP). La DT_{50} a de plus été recalculée conformément à un modèle à deux phases. Pour la première phase, le calcul de la DT_{50} avait donné 4 heures, alors qu'elle était de 12 heures pour la seconde phase.

Les concentrations de florfenicol étaient inférieures à la limite de quantification (LQ) (0,4 mg/kg) au jour 2 et inférieure à la limite de détection (LD) (0,1 mg/kg) au jour 27. Tous les autres produits de dégradation potentiels du florfenicol étaient inférieurs à la LD au jour 2.

La LQ est égale à 11 % de la dose ajoutée au fumier (0,4/3,6) et la LD est égale à 2,7 % (0,1/3,6) de la dose ajoutée au fumier. Il a donc été conclu que tous les produits de dégradation extractibles représenteraient moins de 5 % de la dose au jour 27. Cependant, à la fin de l'étude (27 jours), 64 % de la dose formaient des résidus non extractibles.

En raison des faiblesses identifiées ci-dessous pour cette étude, les résultats non pas pu être acceptés:

- la nature et l'activité biologique des résidus liés sont inconnues,
- la nature de la liaison est inconnue,
- la possibilité de rejet dans l'environnement n'a pas été étudiée.

Toutefois, étant donné que le CVMP considère qu'une évaluation de phase II des risques pour l'environnement n'est pas requise pour cette demande (car les valeurs calculées de la PEC_{sol} sont inférieures à la valeur de déclenchement), l'étude de dégradation du fumier n'est pas une étude pivot pour l'évaluation des risques pour l'environnement.

3. Conclusions et recommandations

La note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires complétant les lignes directrices GL6 et GL38 du VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) donne des valeurs par défaut pour la proportion d'animaux traités au sein d'un troupeau, à utiliser pour le calcul de la PEC_{sol} . Le document d'orientation permet également l'utilisation d'autres valeurs, si elles sont correctement justifiées. Dans le cas présent, plusieurs études ont été présentées pour démontrer que la proportion d'animaux traités dans un troupeau ne serait pas supérieure à 38 % pour le traitement thérapeutique des infections des voies respiratoires chez les bovins, dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*.

En utilisant la valeur de 38 % pour la proportion d'animaux traités dans un troupeau, il a été calculé une valeur maximale de la PEC_{sol} de 88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Comme elle est inférieure à la valeur de déclenchement de la phase II, qui est de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, une évaluation de phase II des risques pour l'environnement n'est pas requise.

Le CVMP estime par conséquent que les objections soulevées par l'Allemagne et les Pays Bas ne doivent pas empêcher l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché. Le dossier tel que soumis par la procédure de saisine est considéré comme répondant aux exigences concernant l'évaluation des risques pour l'environnement (établies à l'article 12, paragraphe 3, sous j), de la directive 2001/82/CE, modifiée par la directive 2004/28/CE), sous réserve que le produit soit utilisé uniquement pour le traitement thérapeutique des infections des voies respiratoires chez les bovins, dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*. Le CVMP considère que l'indication thérapeutique actuellement autorisée dans l'État membre de référence n'indique pas clairement les limitations de l'utilisation approuvée, car la formulation existante pourrait être interprétée comme permettant l'utilisation du produit pour le traitement préventif et thérapeutique de toutes les maladies dues à des bactéries sensibles au florfénicol.

En conséquence, le CVMP recommande que les deux phrases de l'indication thérapeutique soient combinées comme suit:

«Maladies dues à des bactéries sensibles au florfénicol: traitement thérapeutique des infections des voies respiratoires chez les bovins, dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*».

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont les versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, avec la modification suivante:

Rubrique 4.2 du RCP et rubrique 4 de la notice:

«Maladies dues à des bactéries sensibles au florfénicol: traitement thérapeutique des infections des voies respiratoires chez les bovins, dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*».