

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
DIERGENEESMIDDEL, DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN/AANVRAGER IN DE
LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiernaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoorten</u>	<u>Frequentie van toediening en toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
België	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Denemarken	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Duitsland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Frankrijk	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Griekenland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van

						48 uur
Ierland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Italië	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Portugal	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Spanje	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Nederland	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur
Verenigd Koninkrijk	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Oplossing voor injectie	300 mg/ml	Runderen	Intramusculaire injectie 20 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/15 kg) tweemaal toe te dienen met een tussenpoos van 48 uur

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding

Shotaflor bevat florfenicol, een breedspectrum, voornamelijk bacteriostatisch antibioticum met een werking tegen diverse bacteriesoorten, waaronder een groot aantal gramnegatieve en grampositieve organismen. Het geneesmiddel wordt gepresenteerd als een oplossing voor injectie met 300 mg florfenicol per ml oplossing voor injectie en is bedoeld voor de therapeutische behandeling van luchtweginfecties bij runderen veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*.

Tijdens de procedure van wederzijdse erkenning was er bezorgdheid over de mogelijkheid dat Shotaflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen een potentieel ernstig risico voor het milieu kan vormen. Er werden in het bijzonder bedenkingen geuit ten aanzien van de adequaatheid van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde gegevens over de incidentie van luchtwegaandoeningen bij runderen (bovine respiratory disease, BRD) binnen een geïnfecteerde kudde. Daarom werd er bezwaar gemaakt tegen het voorstel om af te wijken van de standaardwaarde van 50 % zoals gespecificeerd in het CVMP-richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" (milieueffectbeoordeling van diergeneesmiddelen ter ondersteuning van de VICH-richtsnoeren GL6 en GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1)) als de waarde voor het aantal geïnfecteerde dieren voor de berekening van de Predicted Environmental Concentration in de bodem (PECbodem). De waarde van de resulterende PECbodem bepaalt of er een fase-II-beoordeling van het milieurisico vereist is.

2. Discussie

De beoordeling van het milieurisico wordt uitgevoerd als een proces bestaand uit twee fasen. In de eerste fase wordt de mate van blootstelling van het milieu bepaald op grond van het bedoelde gebruik van het diergeneesmiddel. Aangenomen wordt dat diergeneesmiddelen met een beperkt gebruik en beperkte blootstelling van het milieu een beperkte invloed hebben op het milieu. Fase I identificeert diergeneesmiddelen waarvoor een uitgebreidere beoordeling van het milieurisico noodzakelijk is. Indien aangewezen volgt de tweede fase van de beoordeling, waarbij de afbraak en de effecten van het geneesmiddel worden bepaald en een risicobeoordeling voor het betreffende milieucompartiment wordt uitgevoerd. Dit volledige proces wordt beschreven in de VICH-richtsnoeren voor fase I en II (VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I; Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) en VICH GL 38 (Environmental impact assessment for veterinary medicinal products – phase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL))).

In fase I wordt de berekening van de initiële PEC in de bodem uitgevoerd wanneer meer dan "een klein aantal dieren" wordt behandeld. Het percentage dieren in de kudde dat wordt behandeld, kan achterhaald worden uit informatie in het dossier, zoals gegevens uit veldonderzoek of uit de wetenschappelijke literatuur. Wanneer deze specifieke informatie niet beschikbaar is, moeten de standaardwaarden worden aangehouden zoals weergegeven in tabel 2 van het CVMP-richtsnoer ter ondersteuning van de VICH-richtsnoeren (richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" – EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – ook wel de technische richtsnoeren (Technical Guidance Document) genoemd).

De vergunninghouder legde gegevens over met het doel aan te tonen dat het percentage dieren van de kudde dat zal worden behandeld voor luchtwegaandoeningen bij runderen (BRD), lager is dan de standaardwaarde van 50 % die in het bovengenoemde CVMP-richtsnoer (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) wordt vermeld.

Ter ondersteuning van het argument dat de beoordeling van het milieurisico in fase I kon worden voltooid, overhandigde de vergunninghouder daarnaast een onderzoek naar mestafbraak, dat was uitgevoerd overeenkomstig de in het bovengenoemde CVMP-richtsnoer omschreven criteria.

2.1 Incidentie van BRD (luchtwegaandoeningen bij runderen)

Het CVMP bestudeerde bibliografische informatie over de incidentie van BRD in een aantal EU-landen en over het percentage dieren dat therapeutisch en preventief is behandeld.

Het CVMP-richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) geeft aan dat het aantal behandelde dieren in de kudde achterhaald kan worden uit de informatie in het dossier, zoals gegevens uit veldonderzoek of uit de wetenschappelijke literatuur. Wanneer dergelijke specifieke informatie niet voorhanden is, worden de standaardwaarden in het richtsnoer aangehouden.

In dit stadium werd een aantal publicaties overgelegd ter onderbouwing van het percentage voor BRD behandelde dieren in een kudde. De beschikbare gegevens over de incidentie van BRD in kudden in de EU kan als volgt worden samengevat:

- Vleeskalveren: Nederland – 19,8 %, België – 13,3 % (Catry et al, 2009¹).
- Commerciële kalverhouderij: VK – 75 % (Miller et al, 1980²).
- Vleeskalveren: Spanje – 31,5 %, VK – 13-15 % (Martin et al, 2007³).
- Melkkalveren: Zweden – 2,2-53,3 % (Svensson et al 2006⁴).
- Commerciële veehouderijen (verschillende rassen en leeftijden): Frankrijk – 15,7 %, Duitsland – 20,3 %, Italië – 15,2 %, Spanje – 17,1% (Godinho et al, 2005⁵).
- Kalveren op melkveehouderij: Italië – 28,9 % (Makoshey et al, 2008⁶).

Met betrekking tot het deel van een kudde dat behandeld moet worden, werd opgemerkt dat de ziekte-incidentie en de daaropvolgende behandeling moeilijk te scheiden zijn. De incidentie houdt rekening met het aantal zieke dieren bij aanvang van het onderzoek en alle andere dieren die gedurende de observatieperiode ziek worden.

Uit de bovengenoemde gegevens kan worden geconcludeerd dat de incidentie van BRD in kudden in de EU in het algemeen lager is dan 50 %. Het incidentiepercentage zoals waargenomen door Martin et al. (2007) werd verfijnd met de opname van de dieren die vóór het onderzoek klinische verschijnselen van BRD vertoonden, waarmee de incidentie toenam tot 37,7 %. Rekening houdend met het geheel van gegevens, was het CVMP van oordeel dat dit getal een conservatieve schatting is van het algehele incidentiepercentage in kudden in de 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 W.M., Harkness J.W., Richards M.S., Pritchard D.G. 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. en 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. en 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. en 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. en Cavirani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. 56:485-493.

Aangezien Shotaflor 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen uitsluitend is geïndiceerd voor behandeling (d.w.z. uitsluitend voor toepassing bij klinisch zieke dieren en niet voor preventieve toepassing), werd geoordeeld dat het in dit geval terecht was de ziekte-incidentie binnen de kudde aan te houden als het deel van de dieren dat werd behandeld.

Het CVMP concludeerde dat er adequaat bewijs was overgelegd dat het aantal dieren in een kudde dat therapeutisch werd behandeld voor luchtweginfecties bij rundvee veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni* niet hoger zou zijn dan 38 % en dat de gegevens het gebruik rechtvaardigden van deze 38 % als de waarde voor het behandelde deel van de dieren in een kudde, om aan de hand daarvan de PEC_{bodem} te berekenen.

2.2 BEREKENING van PEC_{bodem}

Met gebruikmaking van 38 % als het behandelde deel van de kudde is de PEC_{bodem} voor elk type rundvee (kalveren, melkvee, runderen 0-1 jaar, runderen ouder dan 2 jaar) berekend aan de hand van de volgende formule (uit het CVMP-richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1):

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

PEC _{bodem initieel}	=	‘Predicted Environmental Concentration’ in de bodem [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Dagdosering van het werkzame bestanddeel [$\text{mg.kg}_{\text{bw}}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Aantal dagen van behandeling [d]
BW	=	Lichaamsgewicht van het dier [kg_{bw}] (zie tabel 3 van het richtsnoer)
P	=	Turnoverpercentage van dieren per plaats per jaar [$\text{plaats}^{-1}.\text{j}^{-1}$] (zie tabel 3 van het richtsnoer)
170	=	EU-stikstofnorm [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	Behandelde deel van de kudde [waarde tussen 0 en 1] (zie tabel 2 van het richtsnoer)
1 500	=	Volumedichtheid van droge grond [kg.m^{-3}]
10 000	=	Gebied van 1 hectare [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0,05	=	Diepte van penetratie in de bodem [m]
Nj	=	Stikstof geproduceerd in één jaar per plaats [$\text{kg.N.plaats}^{-1}.\text{j}^{-1}$] (zie tabel 3 van het richtsnoer)
H	=	Stalfactor 1 voor dieren die het hele jaar op stal staan of 0,5 voor dieren die slechts 6 maanden op stal staan (zie tabel 3 van het richtsnoer)
1 000	=	Conversiefactor [$1\ 000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]

Kalf	PEC _{bodem} =	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1\ 000}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 10 \times 1}$	=	86,8 $\mu\text{g/kg}$
------	------------------------	---	---	-----------------------

Rundvee (0 – 1 jr)	PEC _{bodem} =	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1\ 000}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5}$	=	76,6 $\mu\text{g/kg}$
--------------------	------------------------	---	---	-----------------------

Rundvee (> 2 jr)	PEC _{bodem} =	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1\ 000}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5}$	=	88,6 $\mu\text{g/kg}$
------------------	------------------------	---	---	-----------------------

Melkkoe	PEC _{bodem} =	$\frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1\ 000}{1\ 500 \times 10\ 000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5}$	=	48,8 $\mu\text{g/kg}$
---------	------------------------	---	---	-----------------------

Alle berekende PEC_{bodem}-waarden zijn lager dan de fase-II-triggerwaarde van 100 $\mu\text{g/kg}$, waarbij de hoogste PEC_{bodem} (88,6 $\mu\text{g/kg}$) werd berekend voor runderen ouder dan 2 jaar.

2.3 Afbraak van residuen in mest

Conform het CVMP-richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) moet volledige afbraak zijn aangetoond, hetzij door volledige mineralisatie, hetzij door de aanwezigheid van afbraakproducten die alle 5 % of minder van de totale dosis uitmaken.

De vergunninghouder legde een onderzoek over om aan te tonen dat florfenicol snel wordt afgebroken, met een DT50 van 14 uur (berekend met behulp van Arrhenius-vergelijking om te extrapoleren van een DT50 van 5 uur gemeten bij 20 °C in plaats van bij 10 °C, zoals aanbevolen in het CVMP-richtsnoer). De DT50 werd verder herberekend volgens een bifasisch model. In de eerste fase werd de DT50 berekend op 4 uur, terwijl deze in de tweede fase 12 uur bedroeg.

De florfenicolconcentraties waren op dag 2 lager dan de kwantificeringsgrens (LOQ) (0,4 mg/kg) en op dag 27 onder de detectiegrens (LOD) (0,1 mg/kg). Alle andere potentiële afbraakproducten van florfenicol waren op dag 2 lager dan de LOD.

De LOQ is gelijk aan 11 % van de aan mest toegevoegde dosis (0,4/3,6) en de LOD is gelijk aan 2,7 % (0,1/3,6) van de aan mest toegevoegde dosis. Daarom werd er geconcludeerd dat alle extraheerbare afbraakproducten op dag 27 minder dan 5% van de dosis zouden bedragen. Aan het eind van het onderzoek (27 dagen) bestond 64% van de dosis uit niet-extraheerbare residuen.

Vanwege de volgende gesignaleerde zwakke punten van dit onderzoek konden de uitkomsten niet worden geaccepteerd:

- de aard en de biologische activiteit van gebonden residuen is niet bekend;
- de aard van de binding is niet bekend;
- de mogelijkheid van afgifte aan het milieu is niet onderzocht.

Aangezien het CVMP echter van oordeel is dat er geen fase II noodzakelijk is voor de beoordeling van het milieurisico voor deze aanvraag (omdat de berekende PEC_{bodem}-waarden lager zijn dan de triggerwaarde), is het onderzoek naar mestafbraak niet essentieel voor de beoordeling van het milieurisico.

3. Conclusies en aanbevelingen

Het CVMP-richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) vermeldt standaardwaarden voor het percentage behandelde dieren in een kudde die worden gebruikt bij de berekening van PEC_{bodem}. Het richtlijndocument staat ook gebruik van alternatieve waarden toe indien op juiste wijze onderbouwd. In dit geval werd een aantal onderzoeken overgelegd om aan te tonen dat het aantal dieren in een kudde dat therapeutisch werd behandeld voor luchtweginfecties bij runderen veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*, niet hoger zou zijn dan 38 %.

Met 38 % als waarde voor het behandelde deel van de dieren in een kudde, werd een maximale PEC_{bodem}-waarde van 88,6 µg/kg berekend. Aangezien dit lager is dan de fase-II-triggerwaarde van 100 µg/kg, is er geen fase II noodzakelijk voor de beoordeling van het milieurisico.

Het CVMP is daarom van oordeel dat de door Duitsland en Nederland opgeworpen bezwaren geen reden zijn om een handelsvergunning te weigeren. Het dossier zoals overgelegd in de verwijzingsprocedure voldoet aan de noodzakelijke vereisten ten aanzien van de beoordeling van het milieurisico (zoals vastgelegd in artikel 12, lid 3, onder j) van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG), mits het product uitsluitend wordt toegepast voor therapeutische behandeling van luchtweginfecties bij runderen veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*. Het CVMP is van oordeel dat de therapeutische indicatie zoals die op dit moment in de rapporterende lidstaat is goedgekeurd, de beperkingen van de goedgekeurde toepassing niet duidelijk maakt, aangezien de formulering kan worden geïnterpreteerd

als zou toepassing van het geneesmiddel voor zowel preventieve als therapeutische behandeling van alle aandoeningen veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige bacteriën zijn toegestaan.

Het CVMP adviseert dan ook dat de twee zinnen betreffende de therapeutische indicatie als volgt worden gecombineerd:

“Aandoeningen veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige bacteriën: therapeutische behandeling van luchtweginfecties bij runderen veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*.”

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

De geldende samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep, met de volgende wijziging:

Rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken en rubriek 4 van de bijsluiter:

“Aandoeningen veroorzaakt door voor florfenicol gevoelige bacteriën: therapeutische behandeling van luchtweginfecties bij runderen veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*.”