

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO
MEDICAMENTO VETERINÁRIO, ESPÉCIES-ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO,
TITULAR/REQUERENTE DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Espécies-alvo</u>	<u>Frequência e via de administração</u>
Áustria	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um 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	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um 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	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Alemanha	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
França	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Grécia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48

						horas
Irlanda	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Itália	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Portugal	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Espanha	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Países Baixos	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas
Reino Unido	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Solução injectável	300 mg/ml	Bovinos	Injecção intramuscular 20 mg/kg de peso corporal (1 ml/15 kg) a administrar duas vezes com um intervalo de 48 horas

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução

O Shotaflor contém florfenicol, um antibiótico essencialmente bacteriostático de largo espectro, com um nível de actividade que inclui vários organismos Gram-negativos e Gram-positivos. O medicamento é apresentado como solução injectável contendo 300 mg de florfenicol por ml de solução injectável, destinando-se ao tratamento terapêutico de infecções do tracto respiratório de bovinos causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

Durante o procedimento de reconhecimento mútuo, foram manifestadas preocupações segundo as quais o Shotaflor 300 mg/ml solução injectável para bovinos pode representar um risco grave potencial para o ambiente. Em particular, foram identificadas preocupações quanto à adequação dos dados fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado sobre a incidência da doença respiratória dos bovinos (DRB) nos efectivos de explorações infectadas e, como consequência, foram levantadas objecções à proposta de desvio do valor assumido de 50 % especificado na norma orientadora do CVMP para a avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as directrizes GL6 e GL38 da VICH (*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*) como o valor da proporção de animais infectados utilizado nos cálculos da Concentração Ambiental Prevista no Solo (CAP_{solo}). O valor da CAP_{solo} resultante determina se uma avaliação do risco ambiental de Fase II é ou não necessária.

2. Discussão

A avaliação do risco ambiental é executada num processo composto por duas fases. Na primeira fase, o nível de exposição ambiental é determinado com base na utilização prevista do medicamento veterinário. Assume-se que medicamentos veterinários com uma utilização limitada e uma exposição ambiental limitada terão um impacto limitado sobre o ambiente. A Fase I identifica medicamentos veterinários que requerem uma avaliação mais exaustiva do risco ambiental. Caso seja apropriado, a avaliação prossegue para a segunda fase, em que o destino e os efeitos do medicamento são determinados e é efectuada uma avaliação do risco em relação ao compartimento ambiental relevante. Este processo geral encontra-se descrito nas normas orientadoras da VICH para avaliações de Fase I e 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)* e *VICH GL 38 (Environmental impact assessment for veterinary medicinal products - Phase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL))*).

Na Fase I, o cálculo da CAP inicial no solo é executado quando é tratado mais do que um “pequeno número de animais”. A proporção de animais tratados no efectivo de uma exploração poderá estar disponível a partir da informação contida no dossiê como, por exemplo, nos dados de ensaios de campo ou a partir da literatura científica. Quando esta informação específica não se encontra disponível, devem ser utilizados os valores predefinidos do Quadro 2 da norma orientadora do CVMP que complementa as normas orientadoras da VICH (*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* – também conhecida como Documento de Orientação Técnica – DOT).

O titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu dados que tinham por objectivo demonstrar que a percentagem de animais que serão tratados num efectivo em relação à Doença Respiratória dos Bovinos (DRB) é inferior ao valor a assumir de 50 % indicado na norma orientadora do CVMP acima referida (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Para apoiar o argumento de que a avaliação do risco ambiental poderia ser concluída na Fase I, o titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu também um estudo de degradação no estrume, o qual foi executado de acordo com os critérios estabelecidos na norma orientadora do CVMP acima mencionada.

2.1 Incidência da DRB (Doença Respiratória dos Bovinos)

O CVMP reviu a informação bibliográfica sobre a incidência da DRB em vários Estados-Membros da UE, e sobre a percentagem de animais que foram tratados terapêutica e preventivamente.

A norma orientadora do CVMP para a avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as directrizes GL6 e GL38 da VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) indica que a proporção de animais tratados no efectivo de uma exploração poderá estar disponível a partir da informação contida no dossiê como, por exemplo, nos dados de ensaios de campo ou a partir da literatura científica. Quando esta informação específica não se encontra disponível, são aplicados os dados predefinidos constantes na norma orientadora.

Neste caso, foram fornecidas várias publicações consubstanciando a proporção de animais tratados em relação à DRB num efectivo. Os dados disponíveis sobre a incidência da DRB em efectivos de explorações na UE podem ser resumidos da seguinte forma:

- Vitelos de criação: Países Baixos – 19,8 %, Bélgica – 13,3 % (Catry *et al*, 2009¹).
- Unidade de produção comercial de vitelos: Reino Unido – 75 % (Miller *et al*, 1980²).
- Vitelos de engorda: Espanha – 31,5 %, Reino Unido – 13-15 % (Martin *et al*, 2007³).
- Vitelas para a produção de leite: Suécia – 2,2-53,3 % (Svensson *et al* 2006⁴).
- Explorações comerciais (várias raças e idades): França – 15,7 %, Alemanha – 20,3 %, Itália – 15,2 %, Espanha – 17,1 % (Godinho *et al*, 2005⁵).
- Vitelas de explorações para a produção de leite: Itália – 28,9 % (Makoshey *et al*, 2008⁶).

No que respeita à proporção a tratar de um efectivo, foi notado que a incidência da doença e a terapêutica subsequente são difíceis de distinguir. A incidência tem em consideração o número de animais doentes no início do estudo e todos os animais adicionais que ficam doentes durante o período de observação.

A partir dos dados acima referidos é possível concluir que a incidência de DRB nos efectivos de explorações na UE é, em geral, abaixo dos 50 %. A taxa de incidência observada por Martin *et al*, 2007 foi refinada de modo a incluir animais que apresentavam sinais clínicos de DRB antes do estudo, tendo como resultado um aumento da incidência para 37,7 %. Tendo em consideração o conjunto dos

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 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.

dados, o CVMP considerou que este valor representa uma estimativa conservadora da taxa de incidência geral da DRB nos efectivos de explorações na UE.

Dado que Shotaflor 300 mg/ml solução injectável para bovinos apenas está indicado para o tratamento (i.e. apenas está indicado para utilização em animais clinicamente doentes e não para utilização preventiva) considerou-se que, neste caso, era adequado utilizar a incidência da doença no efectivo como proporção de animais tratados.

O CVMP concluiu que tinha sido fornecida evidência adequada que demonstra que a proporção de animais tratados num efectivo não será superior a 38 % no caso do tratamento terapêutico de infecções do tracto respiratório em bovinos causadas por em *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, e que os dados justificam a utilização deste valor de 38 % correspondente à proporção de animais tratados num efectivo, no cálculo da CAP_{solo}.

2.2 CÁLCULO DA CAP_{solo}

A CAP_{solo} relativa a cada tipo de gado bovino (vitelos, vacas leiteiras, bovinos 0-1 ano, bovinos com mais de 2 anos) foi calculada utilizando o valor de 38 % para a proporção de animais tratados num efectivo, de acordo com a fórmula seguinte (especificada na norma orientadora do CVMP para a avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras GL6 e GL38 da VICH – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

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

CAP _{solo inicial}	=	Concentração Ambiental Prevista no Solo [µg.kg ⁻¹]
D	=	Dose diária da substância activa [mg.kg _{pc} ⁻¹ .d ⁻¹]
Ad	=	Número de dias do tratamento [d]
BW	=	Peso corporal do animal [kg _{pc}] (ver Quadro 3 da norma orientadora)
P	=	Taxa de rotação de animais por local por ano [local ⁻¹ .a ⁻¹] (ver Quadro 3 da norma orientadora)
170	=	Limite de aplicação de azoto na UE [kg N.ha ⁻¹]
Fh	=	Fracção tratada do efectivo [valor entre 0 e 1] (ver Quadro 2 da norma orientadora)
1500	=	Densidade aparente do solo seco [kg.m ⁻³]
10 000	=	Área de 1 hectare [m ² .ha ⁻¹]
0,05	=	Profundidade de penetração no solo [m]
Ny	=	Azoto produzido num ano por local [kg.N. local ⁻¹ .a ⁻¹] (ver Quadro 3 da norma orientadora)
H	=	Factor alojamento: 1 para animais alojados durante todo o ano ou 0,5 para animais alojados apenas durante 6 meses (ver Quadro 3 da norma orientadora)
1000	=	Factor de conversão [1000 µg.mg ⁻¹]

Vitelos	CAP _{solo} =	$\frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1}$	=	86,8 µg/kg
---------	-----------------------	---	---	------------

Bovinos (0 – 1 ano)	CAP _{solo} =	$\frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5}$	=	76,6 µg/kg
---------------------	-----------------------	---	---	------------

Bovinos (> 2 anos)	CAP _{solo} =	$\frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5}$	=	88,6 µg/kg
--------------------	-----------------------	---	---	------------

Vacas leiteiras	CAP _{solo} =	$\frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38 \times 1000}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5}$	=	48,8 µg/kg
-----------------	-----------------------	---	---	------------

Todos os valores calculados da CAP_{solo} encontram-se abaixo do valor de referência que desencadeia a Fase II, de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, tendo o valor mais elevado de CAP_{solo} (88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) sido determinado para bovinos com mais de 2 anos de idade.

2.3 Degradação dos resíduos no estrume

De acordo com a norma orientadora do CVMP para a avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as directrizes GL8 e GL38 da VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), é necessário demonstrar a degradação completa, quer pela mineralização total, quer pela presença de produtos de degradação que representem na totalidade 5 % ou menos da dose total.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu um estudo que demonstra que o florfenicol se degrada rapidamente, com um valor de DT_{50} de 14 horas (cálculo efectuado com a equação de Arrhenius para extrapolar a partir de uma DT_{50} de 5 horas medida a 20 °C em vez de a 10 °C, como recomendado na norma orientadora do CVMP). A DT_{50} foi ainda recalculada de acordo com um modelo bifásico. Na primeira fase, o valor de DT_{50} foi calculado como sendo 4 horas e, na segunda fase, como sendo 12 horas.

As concentrações de florfenicol encontravam-se abaixo do limite de quantificação (LOQ) (0,4 mg/kg) no dia 2 e abaixo do limite de detecção (LOD) (0,1 mg/kg) no dia 27. Todos os outros produtos potenciais da degradação do florfenicol se encontravam abaixo do LOD no dia 2.

O LOQ é igual a 11 % da dose adicionada ao estrume (0,4/3,6) e o LOD é igual a 2,7 % (0,1/3,6) da dose adicionada ao estrume. Por conseguinte, concluiu-se que todos os produtos de degradação possíveis de extrair representariam menos do que 5 % da dose no dia 27. No entanto, no final do estudo (27 dias), 64 % da dose constituía resíduos que não era possível extrair.

Não foi possível aceitar os resultados deste estudo devidos as seguintes deficiências identificadas:

- A natureza e a actividade biológica dos resíduos ligados é desconhecida,
- A natureza da ligação é desconhecida,
- A possibilidade de libertação no ambiente não foi investigada.

No entanto, dado que o CVMP considera que não é necessária a avaliação do risco ambiental de Fase II no que respeita a este pedido (porque os valores de CAP_{solo} são inferiores ao valor de referência desencadeante), o estudo de degradação no estrume não é fundamental para a avaliação do risco ambiental.

3. Conclusões e recomendações

A norma orientadora do CVMP para a avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as directrizes GL8 e GL38 da VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) proporciona valores predefinidos a utilizar como proporção de animais tratados num efectivo, para utilização no cálculo da CAP_{solo} . A norma orientadora permite igualmente a utilização de valores alternativos, desde que adequadamente justificados. Neste caso, foram fornecidos vários estudos que demonstram que a proporção de animais tratados num efectivo não será superior a 38 % no tratamento terapêutico de infecções do tracto respiratório em bovinos causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

Utilizando o valor de 38 % para a proporção de animais tratados num efectivo, o valor máximo de CAP_{solo} foi calculado em 88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Dado que este valor se encontra abaixo do valor de referência desencadeante de uma avaliação do risco ambiental de Fase II, nomeadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, essa avaliação não é necessária.

Por conseguinte, o CVMP considera que as objecções levantadas pela Alemanha e pelos Países Baixos não devem impedir a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado. Considera-se que o dossiê, tal como submetido no procedimento de consulta, cumpre os requisitos necessários no que respeita à avaliação do risco ambiental (nos termos do n.º 3, alínea j), do artigo 12.º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2004/28/CE), desde que o medicamento apenas seja utilizado no tratamento terapêutico de infecções do tracto respiratório de bovinos causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. O CVMP considera que a indicação terapêutica actualmente autorizada no Estado-Membro de Referência não torna claras as limitações da utilização aprovada, dado que a redacção existente pode ser interpretada como permitindo a utilização do medicamento no tratamento preventivo e terapêutico de todas as doenças causadas por bactérias susceptíveis ao florfenicol.

Por conseguinte, o CVMP recomenda que as duas frases da indicação terapêutica sejam combinadas como se segue:

“Doenças causadas por bactérias susceptíveis ao florfenicol: tratamento terapêutico de infecções do tracto respiratório de bovinos causadas por em *Mannheimia* em *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*”

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E FOLHETO
INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, com as seguintes alterações:

Secção 4.2 do RCM e secção 4 do Folheto Informativo:

“Doenças causadas por bactérias susceptíveis ao florfenicol: tratamento terapêutico de infecções do tracto respiratório bovinos causadas por em *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*”.