

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIA PRODUSULUI MEDICAMENTOS DE UZ VETERINAR,
SPECIILE DE ANIMALE, CALEA DE ADMINISTRARE,
DEȚINĂTORUL/SOLICITANTUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN
STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru</u>	<u>Solicitantul / detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea inventată</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Speciile de animale</u>	<u>Frecvența și calea de administrare</u>
Austria	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injectie intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Belgia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injectie intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Danemarca	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injectie intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Germania	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injectie intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Franța	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injectie intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Grecia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injectie intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la

						interval de 48 de ore
Irlanda	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injecție intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Italia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injecție intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Portugalia	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injecție intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Spania	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injecție intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Țările de Jos	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injecție intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore
Regatul Unit	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflo 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluție injectabilă	300 mg/ml	Bovine	Injecție intramusculară 20 mg/kg de greutate corporală (1 ml/15 kg) care se administrează de două ori la interval de 48 de ore

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE MODIFICĂRII REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI

REZUMAT GENERAL AL CONCLUZIILOR ȘTIINȚIFICE

1. Introducere

Shotafloer conține florfenicol, un antibiotic în principal bacteriostatic cu spectru larg cu un domeniu variat de activitate, care include numeroase organisme gram-negative și gram-pozitive. Produsul se prezintă sub forma unei soluții injectabile care conține 300 mg florfenicol per ml de soluție injectabilă și este destinat tratamentului terapeutic al infecțiilor căilor respiratorii la bovine cauzate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* și *Histophilus somni*.

În cursul procedurii de recunoaștere reciprocă, au fost invocate motive de îngrijorare cu privire la faptul că Shotafloer 300 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine poate prezenta un risc potențial grav pentru mediul înconjurător. În special, au fost invocate motive de îngrijorare cu privire la caracterul adecvat al datelor furnizate de titularul autorizației de introducere pe piață referitoare la incidența bolii respiratorii la bovine (BRB) în rândul unei cirezi infectate și, în consecință, au fost ridicate obiecții la propunerea de abatere de la valoarea implicită de 50% indicată în Orientările Comitetului pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP) privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului, în completarea Orientărilor VICH GL6 și GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) drept valoare a proporției de animale infectate utilizată în calculul Concentrației previzibile în mediu la nivelul solului (CPM_{sol}). Valoarea concentrațiilor CPM_{sol} rezultate determină necesitatea unei evaluări a riscului pentru mediu de fază II.

2. Discuții

Evaluarea riscului pentru mediu se realizează în cadrul unui proces în două faze. În prima fază se stabilește gradul de expunere a mediului pe baza destinației de utilizare a produsului medicamentos de uz veterinar. Se presupune că produsele medicamentoase de uz veterinar cu utilizare limitată și expunere limitată a mediului vor avea un impact limitat asupra mediului. Faza I identifică produsele medicamentoase de uz veterinar care necesită o evaluare mai aprofundată a riscului pentru mediu. Dacă este cazul, evaluarea continuă cu faza a doua în care se stabilesc evoluția și efectele produsului și se efectuează o evaluare a riscului pentru compartimentul de mediu relevant. Acest proces general este descris în Orientările VICH pentru faza I și faza II (VICH Tema GL6 (Ecotoxicitate faza I; Orientări privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului (EIAS) — faza I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) și VICH GL 38 (Evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului – faza II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

În faza I se efectuează calculul concentrației CPM inițiale la nivelul solului când se tratează mai mult decât un „mic număr de animale”. Proporția animalelor din cireadă care sunt tratate poate fi disponibilă din informațiile existente în dosar, cum ar fi date ale studiilor de teren, sau din literatura științifică. Dacă nu sunt disponibile astfel de informații specifice, trebuie utilizate valorile implicite indicate în Tabelul 2 din orientările CVMP în completarea orientărilor VICH (Orientări privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului, în completarea Orientărilor VICH GL6 și GL38 - EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – cunoscute și sub numele de Document de orientare tehnică - DOT).

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat date cu scopul de a demonstra că procentul de animale din cireadă care vor fi tratate pentru boală respiratorie la bovine (BRB) este mai mic decât valoarea implicită de 50% indicată în orientările CVMP menționate mai sus (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

În susținerea argumentului potrivit căruia evaluarea riscului pentru mediu s-ar putea finaliza în faza I, titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat, de asemenea, un studiu privind degradarea în bălegar, care a fost efectuat conform criteriilor expuse în orientările CVMP menționate mai sus.

2.1 Incidența bolii respiratorii la bovine (BRB)

CVMP a examinat informațiile bibliografice referitoare la incidența BRB în mai multe țări UE și la procentul de animale care au fost tratate terapeutic și profilactic.

Orientările CVMP privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului, în completarea Orientărilor VICH GL6 și GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) indică faptul că proporția animalelor din cireadă care sunt tratate poate fi disponibilă din informațiile existente în dosar, cum ar fi date ale studiilor de teren, sau din literatura științifică. Dacă nu sunt disponibile astfel de informații specifice, se aplică valorile implicite indicate în cadrul orientărilor.

În acest caz au fost furnizate o serie de publicații pentru a dovedi proporția animalelor tratate pentru BRB dintr-o cireadă. Datele disponibile privind incidența BRB în rândul cirezilor din UE pot fi centralizate după cum urmează:

- Viței: Țările de Jos – 19,8%, Belgia – 13,3% (Catry et al, 2009¹).
- Unitate comercială de vițel: Regatul Unit – 75% (Miller et al, 1980²).
- Viței de carne: Spania – 31,5%, Regatul Unit - 13-15% (Martin et al, 2007³).
- Viței de lapte: Suedia – 2,2-53,3% (Svensson et al 2006⁴).
- Ferme comerciale (mai multe rase și vârste): Franța – 15,7%, Germania – 20,3%, Italia – 15,2%, Spania – 17,1% (Godinho et al, 2005⁵).
- Viței de lapte de fermă: Italia – 28,9% (Makoshey et al, 2008⁶).

În ceea ce privește proporția dintr-o cireadă care urmează a fi tratată, s-a observat că incidența bolii și terapia ulterioară sunt dificil de disociat. Incidența ia în calcul numărul de animale bolnave de la începutul studiului și toate animalele care s-au îmbolnăvit în plus pe parcursul perioadei de observare.

Pe baza datelor de mai sus, se poate concluziona că incidența BRB în rândul cirezilor din UE este, în general, mai mică de 50%. Rata de incidență observată de Martin *et al*, 2007, a fost îmbunătățită pentru a include animalele care prezentau semne clinice de BRB înainte de studiu, rezultatul fiind o creștere a incidenței până la 37,7%. Având în vedere totalitatea datelor, CVMP a considerat că această cifră reprezintă o estimare moderată a ratei totale de incidență a BRB în rândul cirezilor din UE.

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.

Întrucât Shotaflor 300 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine este indicată exclusiv pentru tratament (respectiv, este indicată doar pentru administrare la animalele bolnave clinic și nu pentru utilizare profilactică), s-a considerat că, în acest caz, era adecvat să se utilizeze incidența bolii din cadrul cirezii ca proporție de animale tratate.

CVMP a concluzionat că au fost furnizate dovezi adecvate pentru a demonstra că proporția animalelor tratate dintr-o cireadă nu este mai mare de 38% pentru tratamentul terapeutic al infecțiilor căilor respiratorii la bovine cauzate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* și *Histophilus somni* și că datele justifică utilizarea acestei cifre de 38% ca valoare a proporției animalelor tratate dintr-o cireadă utilizată în calculul concentrației CPM_{sol} .

2.2 CALCULAREA CONCENTRAȚIEI CPM_{sol}

CPM_{sol} pentru fiecare tip de bovine (viței, vaci de lapte, bovine de 0-1 ani, bovine de peste 2 ani) a fost calculată utilizându-se procentul de 38% ca proporție tratată din cireadă, pe baza următoarei formule (din Orientările CVMP privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului, în completarea Orientărilor VICH GL6 și GL38 - EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

$$CPM_{sol\text{ inițială}} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

$CPM_{sol\text{ inițială}}$	=	Concentrația previzibilă în mediu la nivelul solului [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Doza zilnică din ingredientul activ [$\text{mg.kg}_{bw}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Numărul de zile de tratament [d]
BW	=	Greutatea corporală a animalului [kg_{bw}] (a se vedea Tabelul 3 din orientări.)
P	=	Rata de rotație anuală a animalelor per loc [$\text{loc}^{-1}.\text{an}^{-1}$] (a se vedea Tabelul 3 din orientări)
170	=	Limita UE de răspândire a azotului [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	Fracțiunea tratată din cireadă [valoare între 0 și 1] (a se vedea Tabelul 2 din orientări)
1500	=	Greutatea specifică aparentă a solului uscat [kg.m^{-3}]
10000	=	Arie de 1 hectar [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Adâncimea de penetrare în sol [m]
N_y	=	Azotul produs într-un an per loc [$\text{kg.N. loc}^{-1}.\text{an}^{-1}$] (a se vedea Tabelul 3 din orientări)
H	=	Factor de adăpostire de 1 pentru animale adăpostite pe tot parcursul anului sau de 0,5 pentru animale adăpostite doar 6 luni (a se vedea Tabelul 3 din orientări)
1000	=	Factor de conversie [$1000 \mu\text{g.mg}^{-1}$]

Vițel	$CPM_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} \times 1000 =$	86,8 $\mu\text{g/kg}$
Bovine (0 – 1 ani)	$CPM_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} \times 1000 =$	76,6 $\mu\text{g/kg}$
Bovine (> 2 ani)	$CPM_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} \times 1000 =$	88,6 $\mu\text{g/kg}$
Vacă de lapte	$CPM_{sol} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} \times 1000 =$	48,8 $\mu\text{g/kg}$

Toate valorile CPM_{sol} calculate sunt sub valoarea de declanșare a fazei II de 100 $\mu\text{g/kg}$, valoarea CPM_{sol} maximă (88,6 $\mu\text{g/kg}$) calculată fiind pentru bovine de peste 2 ani.

2.3 Degradarea reziduurilor în bălegar

În conformitate cu Orientările CVMP privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului, în completarea Orientărilor VICH GL6 și GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), degradarea completă trebuie demonstrată fie prin mineralizarea totală, fie prin prezența produșilor de degradare reprezentând în ansamblu 5% sau mai puțin din doza totală.

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat un studiu pentru a demonstra că florfenicol se degradează rapid, cu un timp DT_{50} de 14 ore (calculat prin utilizarea ecuației Arrhenius pentru a extrapola de la un DT_{50} de 5 ore măsurat la 20°C și nu la 10°C, conform recomandărilor din orientările CVMP). DT_{50} a fost recalculat în continuare în conformitate cu un model bifazic. În prima fază, DT_{50} a fost calculat ca fiind de 4 ore, în timp ce, în faza a doua, era de 12 ore.

Concentrațiile de florfenicol au fost sub limita de cuantificare (LC) (0,4 mg/kg) până în ziua 2 și sub limita de detecție (LD) (0,1 mg/kg) până în ziua 27. Toți ceilalți potențiali produși de degradare ai florfenicolului au fost sub LD până în ziua 2.

LC este egală cu 11% din doza adăugată în bălegar (0,4/3,6), iar LD este egală cu 2,7% (0,1/3,6) din doza adăugată în bălegar. Prin urmare, s-a concluzionat că toți produșii de degradare extractibili ar reprezenta mai puțin de 5% din doză până în ziua 27. Cu toate acestea, la sfârșitul studiului (27 de zile), 64% din doză a format reziduuri neextractibile.

Ca urmare a următoarelor puncte slabe identificate în legătură cu acest studiu, rezultatele nu au putut fi acceptate:

- Natura și activitatea biologică a reziduurilor legate nu sunt cunoscute,
- Natura legării nu este cunoscută,
- Posibilitatea de eliberare în mediul înconjurător nu a fost investigată.

Cu toate acestea, având în vedere că CVMP consideră că nu este necesară o evaluare a riscului pentru mediu de fază II pentru această cerere (deoarece valorile CPM_{sol} calculate sunt sub valoarea de declanșare), studiul privind degradarea în bălegar nu este esențial pentru evaluarea riscului pentru mediu.

3. Concluzii și recomandări

Orientările CVMP privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului, în completarea Orientărilor VICH GL8 și GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) furnizează valori implicite pentru proporția animalelor dintr-o cireadă care sunt tratate, utilizate în calculul concentrației CPM_{sol} . Documentul de orientare permite, de asemenea, utilizarea unor valori alternative, dacă acestea sunt justificate în mod corespunzător. În acest caz, au fost furnizate o serie de studii pentru a demonstra că proporția animalelor tratate dintr-o cireadă nu este mai mare de 38% pentru tratamentul terapeutic al infecțiilor căilor respiratorii la bovine cauzate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* și *Histophilus somni*.

Pe baza valorii de 38% pentru proporția animalelor tratate dintr-o cireadă, a fost calculată o valoare CPM_{sol} maximă de 88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Întrucât aceasta este sub valoarea de declanșare a fazei II de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, nu este necesară o evaluare a riscului pentru mediu de fază II.

CVMP consideră, prin urmare, că obiecțiile ridicate de Germania și Țările de Jos nu ar trebui să împiedice acordarea unei autorizații de introducere pe piață. Se consideră că dosarul, astfel cum a fost înaintat în cadrul procedurii de trimitere, îndeplinește cerințele necesare referitoare la evaluarea riscului pentru mediu (așa cum se prevede la articolul 12 alineatul (3) litera (j) din Directiva 2001/82/CE, modificată de Directiva 2004/28/CE), cu condiția ca produsul să fie utilizat exclusiv pentru tratamentul terapeutic al infecțiilor căilor respiratorii la bovine cauzate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* și *Histophilus somni*. CVMP consideră că indicația terapeutică autorizată în prezent în statul membru de referință nu clarifică limitările utilizării aprobate, întrucât

formularea existentă ar putea fi interpretată ca permițând utilizarea produsului pentru tratamentul profilactic și terapeutic al tuturor bolilor cauzate de bacteriile sensibile la florfenicol.

CVMP recomandă, prin urmare, ca cele două fraze de la indicația terapeutică să fie combinate astfel:

„Boli cauzate de bacterii sensibile la florfenicol: tratamentul terapeutic al infecțiilor căilor respiratorii la bovine cauzate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* și *Histophilus somni*.”

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, Etichetarea și Prospectul în vigoare reprezintă versiunile finale realizate în cursul procedurii Grupului de coordonare cu următoarea modificare:

Secțiunea 4.2 din RCP și Secțiunea 4 din Prospect:

„Boli cauzate de bacterii sensibile la florfenicol: tratamentul terapeutic al infecțiilor căilor respiratorii la bovine cauzate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* și *Histophilus somni*.”