

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA ZA UPORABO
V VETERINARSKI MEDICINI, ŽIVALSKIH VRST, POTI UPORABE ZDRAVILA,
IMETNIKOV/PREDLAGATELJEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Jakost</u>	<u>Živalska vrsta</u>	<u>Pogostost in pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Belgija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Danska	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Nemčija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Francija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Grčija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.

Irska	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Italija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Portugalska	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Španija	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Nizozemska	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.
Združeno kraljestvo	Virbac S.A. 1ere avenue 2065 m L.I.D. 06516 Carros Cedex FRANCE	Shotaflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Raztopina za injiciranje	300 mg/ml	Govedo	Intramuskularno injiciranje 20 mg/kg telesne mase (1 ml/15 kg), ki se daje dvakrat v razmiku 48 ur.

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENIH ZAKLJUČKOV

1. Uvod

Zdravilo Shotaflor vsebuje florfenikol, ki je širokospektralni, primarno bakteriostatični antibiotik s širokim spektrom delovanja, vključno z mnogimi gramnegativnimi in grampozitivnimi organizmi. Zdravilo je na voljo kot raztopina za injiciranje, ki vsebuje 300 mg florfenikola na ml raztopine za injiciranje in je namenjeno terapevtskemu zdravljenju okužb dihalnih poti pri govedu, ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* in *Histophilus somni*.

Med postopkom z medsebojnim priznavanjem so se pojavili zadržki, da lahko zdravilo Shotaflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za uporabo pri govedu pomeni možno resno tveganje za okolje. Zadržki so se pojavili zlasti glede primernosti podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom o pojavnosti respiratorne bolezni goveda v okuženi čredi, posledično pa so se pojavili ugovori na predlog odklona od privzete vrednosti 50 %, ki je določena v smernici CVMP o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL6 in GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) kot vrednost za delež okuženih živali, ki se uporabi za izračun predvidene okoljske koncentracije v tleh (PKO_{tla}). Vrednost izračunane PKO_{tla} določa, ali je potrebna II. faza ocene tveganja za okolje.

2. Razprava

Ocena tveganja za okolje se izvede v dveh fazah. V prvi fazi se glede na predvideno uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini določi obseg izpostavljenosti okolju. Predpostavlja se, da bodo imela zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki imajo omejeno uporabo in omejeno izpostavljenost okolju, omejen vpliv na okolje. V I. fazi se opredelijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki zahtevajo obsežnejšo oceno tveganja za okolje. Kadar je to potrebno, se ocenjevanje nadaljuje z drugo fazo, pri kateri se določita obnašanje in vpliv zdravila ter se izvede ocena tveganja za ustrezni del okolja. Celoten postopek je opisan v I. in II. fazi smernic VICH (predmet VICH GL6 (Ekotoksičnost faza I; Smernica o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje (PVO) – I. faza (CVMP/VICH/592/98-FINAL) in VICH GL 38 (Presoja vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje – II. faza (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

V I. fazi se izračuna začetna vrednost PKO v tleh, kadar se zdravi več kot „manjše število živali“. Delež zdravljenih živali v čredi je lahko na voljo iz informacij v dokumentaciji, kot so podatki terenskih preskušanj ali podatki iz znanstvene literature. Kadar tovrstne specifične informacije niso na voljo, je treba uporabiti privzete vrednosti, navedene v razpredelnici 2 smernice CVMP v podporo smernicama VICH (Smernica o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL6 in GL38 – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – prav tako znane kot dokumenti tehničnih smernic (TGD)).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, da bi dokazal, da je odstotek črednih živali, ki jih bodo zdravili zaradi respiratorne bolezni goveda, manjši od privzete vrednosti 50 %, ki je navedena v zgoraj omenjenih smernici CVMP (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo trditvi, da bi lahko oceno tveganja za okolje zaključili v I. fazi, prav tako predložil študijo razkroja v gnoju, ki je bila izvedena v skladu z merili, določenimi v zgoraj omenjeni smernici CVMP.

2.1 Pojavnost respiratorne bolezni goveda

CVMP je pregledal bibliografske podatke o pojavnosti respiratorne bolezni goveda v več državah EU in o odstotku živali, ki so jih zdravili terapevtsko in preventivno.

Smernica CVMP o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL6 in GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) nakazuje, da je delež zdravljenih živali v čredi lahko na voljo iz informacij v dokumentaciji, kot so podatki terenskih preskušanj ali podatki iz znanstvene literature. Kadar tovrstne specifične informacije niso na voljo, se uporabijo privzete vrednosti, podane v smernici.

V tem primeru so bile predložene številne *publikacije za utemeljitev deleža živali, zdravljenih zaradi respiratorne bolezni goveda znotraj črede*. Podatke, ki so na voljo o pojavnosti respiratorne bolezni goveda znotraj čred v EU, lahko povzamemo na naslednji način:

- Klavna teleta: Nizozemska – 19,8 %, Belgija – 13,3 % (Catry et al, 2009¹).
- Teletina za prodajo: Združeno kraljestvo – 75 % (Miller et al, 1980²).
- Teleta pitanci: Španija – 31,5 %, Združeno kraljestvo – 13–15 % (Martin et al, 2007³).
- Teleta krav molznic: Švedska – 2,2–53,3 % (Svensson et al 2006⁴).
- Komercialne kmetije (več pasem in starosti): Francija – 15,7 %, Nemčija – 20,3 %, Italija – 15,2 %, Španija – 17,1 % (Godinho et al, 2005⁵).
- Teleta mlečnih kmetij: Italija – 28,9 % (Makoshey et al, 2008⁶).

V zvezi z deležem črede, ki bo zdravljen, so opazili, da je pojavnost bolezni in posledično zdravljenje težko ločiti. Pri pojavnosti se upoštevajo število bolnih živali na začetku študije in vse dodatne živali, ki zbolijo v opazovanem obdobju.

Iz zgoraj navedenih podatkov lahko zaključimo, da je pojavnost respiratorne bolezni goveda znotraj čred v EU na splošno nižja od 50 %. Delež pojavnosti, kot ga je ugotovil Martin *et al*, 2007, so izpopolnili tako, da so vključili živali, ki so pred študijo kazale klinične znake respiratorne bolezni goveda, zaradi česar se je pojavnost povečala na 37,7 %. Ob upoštevanju popolnosti podatkov je CVMP menil, da predstavlja to število konservativno oceno celotne pojavnosti respiratorne bolezni govedi znotraj čred v 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 WM, Harkness JW, Richards MS, Pritchard DG. Epidemiological studies of calf respiratory disease in a large commercial veal unit. *Res Vet Sci*. 1980 maj;28(3):267-74.

³ Martin G., Partida E., Villalobos P., López C., López-Guerrero C. in 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. in 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. in 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. in Cvirani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica*. **56**:485-493.

Ker je zdravilo Shotaflor 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo indicirano le za zdravljenje (tj. indicirano je le za uporabo pri klinično bolnih živalih in ne za preventivno uporabo), se je ugotovilo, da je v tem primeru primerno uporabiti pojavnost bolezni znotraj črede kot delež živali, ki so zdravljene.

CVMP je zaključil, da so predloženi zadostni dokazi, da delež zdravljenih živali v čredi ne bo višji od 38 % za zdravljenje okužb dihalnih poti pri govedu, ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* in *Histophilus somni*, in da podatki upravičujejo uporabo vrednosti 38 % kot deleža zdravljenih živali v čredi za izračun PKO_{tla} .

2.2 IZRAČUN PKO_{tla}

PKO_{tla} so za vsako posamezno vrsto goveda (teleta, krave molznice, govedo, staro 0–1 leta, govedo, starejše od 2 let) izračunali s pomočjo 38 % kot deleža zdravljene črede v skladu z naslednjo formulo (iz smernice CVMP o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL6 in GL38 – EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

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

PKO_{tla} začetni	=	Predvidena okoljska koncentracija v tleh [$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$]
D	=	Dnevni odmerek zdravilne učinkovine [$\text{mg} \cdot \text{kg}_{\text{tm}}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]
Ad	=	Trajanje zdravljenja v dnevih [d]
BW	=	Telesna masa živali [kg_{tm}] (glejte razpredelnico 3 v smernici)
P	=	Menjava živali na mesto in leto [$\text{mesto}^{-1} \cdot \text{leto}^{-1}$] (glejte razpredelnico 3 v smernici)
170	=	Meja širjenja dušika v EU [$\text{kg N} \cdot \text{ha}^{-1}$]
Fh	=	Delež zdravljene črede [vrednost med 0 in 1] (glejte razpredelnico 2 v smernici)
1500	=	Specifična masa suhe prsti [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$]
10000	=	Površina 1 hektar [$\text{m}^2 \cdot \text{ha}^{-1}$]
0,05	=	Globina prodiranja v tla [m]
N_y	=	Proizvodnja dušika v enem letu na mesto [$\text{kg} \cdot \text{N} \cdot \text{mesto}^{-1} \cdot \text{leto}^{-1}$] (glejte razpredelnico 3 v smernici)
H	=	Koeficient nastanitve je 1 za živali, ki so nastanjene celo leto, ali 0,5 za živali, ki so nastanjene le po 6 mesecev (glejte razpredelnico 3 v smernici)
1000	=	Faktor menjave [$1000 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$]

Tele	$PKO_{tla} = \frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} \times 1000 =$	86,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$
------	---	------------------------------

Govedo (0–1 leta)	$PKO_{tla} = \frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} \times 1000 =$	76,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
-------------------	---	------------------------------

Govedo (> 2 let)	$PKO_{tla} = \frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} \times 1000 =$	88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
------------------	---	------------------------------

Krava molznica	$PKO_{tla} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} \times 1000 =$	48,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$
----------------	---	------------------------------

Vse izračunane vrednosti PKO_{tla} so nižje od sprožitvene vrednosti 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za II. fazo, pri čemer je bil najvišji izračunani PKO_{tla} (88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) pri govedu, starejšem od 2 let.

2.3 Razkroj ostankov v gnoju

V skladu s smernico CVMP o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL6 in GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) je za dokaz popolnega razkroja potrebna popolna mineralizacija ali prisotnost razkrojnih produktov, ki vsi skupaj predstavljajo 5 % celotnega odmerka ali manj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je priložil študijo, ki dokazuje, da se florfenikol razkroja hitro, s časom razkroja DT_{50} 14 ur (izračunanim z Arrheniusovo enačbo za ekstrapolacijo iz DT_{50} 5 ur, merjeno pri 20 °C namesto pri 10 °C, kot priporoča smernica CVMP). DT_{50} so ponovno izračunali v skladu z bifaznim modelom. V prvi fazi je bil izračunani DT_{50} 4 ure, medtem ko je bil v drugi fazi 12 ur.

Koncentracije florfenikola so bile do 2. dne pod mejo kvantifikacije (0,4 mg/kg), do 27. dne pa pod mejo zaznavnosti (0,1 mg/kg). Vsi drugi možni razkrojni produkti florfenikola so bili do 2. dne pod mejo zaznavnosti.

Meja kvantifikacije znaša 11 % (0,4/3,6) odmerka, dodanega gnoju, meja zaznavnosti pa znaša 2,7 % (0,1/3,6) odmerka, dodanega gnoju. Zato so zaključili, da bodo vsi razkrojni produkti, ki jih je mogoče ekstrahirati, do 27. dne predstavljali manj kot 5 % odmerka. Vendar pa so ob koncu študije (27 dni) 64 % odmerka sestavljali ostanki, ki jih ni bilo mogoče ekstrahirati.

Kot posledica naslednjih slabosti, ugotovljenih pri tej študiji, rezultatov niso mogli sprejeti:

- vrsta in biološka aktivnost vezanih ostankov ni znana,
- vrsta vezave ni znana,
- možnost sproščanja v okolje ni bila raziskana.

Glede na to, da CVMP meni, da II. faza ocene tveganja za okolje ni potrebna za to vlogo (saj so vrednosti izračunanih PKO_{tla} nižje od sprožitvene vrednosti), pa študija razkroja v gnoju ni ključna za oceno tveganja za okolje.

3. Zaključki in priporočila

Smernica CVMP o presoji vplivov zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL8 in GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) podaja privzete vrednosti za delež živali v zdravljeni čredi, ki ga uporabimo pri izračunu PKO_{tla} . Smernica prav tako dovoljuje uporabo drugih vrednosti, če so te primerno utemeljene. V tem primeru so predložili številne študije, da bi dokazali, da delež zdravljenih živali v čredi ne bo višji od 38 % za terapevtsko zdravljenje okužb dihalnih poti pri govedu, ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* in *Histophilus somni*.

Z uporabo vrednosti 38 % kot deleža zdravljenih živali v čredi je bila izračunana najvišja vrednost PKO_{tla} 88,6 µg/kg. Ker je ta vrednost nižja od sprožitvene vrednosti za II. fazo, ki znaša 100 µg/kg, II. faza ocene tveganja za okolje ni potrebna.

CVMP zato meni, da ugovori Nemčije in Nizozemske ne smejo preprečiti odobritve dovoljenja za promet z zdravilom. Dokumentacija, predložena v napotitvenem postopku, izpolnjuje potrebne zahteve glede ocene tveganja za okolje (kot je določeno v členu 12(3)(j) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena z Direktivo 2004/28/ES), ob upoštevanju, da se zdravilo uporablja le za terapevtsko zdravljenje okužb dihalnih poti pri govedu, ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* in *Histophilus somni*. CVMP meni, da terapevtska indikacija, kot je trenutno odobrena v referenčni državi članici, ne določa jasno omejitve odobrene uporabe, saj bi obstoječe besedilo lahko razlagali, kot da dovoljuje uporabo zdravila za preventivno in terapevtsko zdravljenje vseh bolezni, ki jih povzročajo za florfenikol občutljive bakterije.

CVMP zato priporoča, da se dva stavka o terapevtski indikaciji združita na naslednji način:

„Bolezni, ki jih povzročajo za florfenikol občutljive bakterije: terapevtsko zdravljenje okužb dihalnih poti pri govedu, ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* in *Hisophilus somni*“.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, sprejete med postopkom koordinacijske skupine, z naslednjim dopolnilom:

poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 4 navodila za uporabo:

„Bolezni, ki jih povzročajo za florfenikol občutljive bakterije: terapevtsko zdravljenje okužb dihalnih poti pri govedu, ki jih povzročajo Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida in Hisophilus somni“.