

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO DEL
MEDICINALE VETERINARIO, DELLA SPECIE ANIMALE, DELLA VIA DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE/TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI
MEMBRI**

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Specie animale</u>	<u>Modalità e via di somministrazione</u>
Austria	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Belgio	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Germania	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Francia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Irlanda	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Italia	Gosmore Ltd	Fenflor 300	Soluzione per	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di

	9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	mg/ml solution for injection for cattle	iniezione			20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Polonia	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Portogallo	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Spagna	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Paesi Bassi	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza
Regno Unito	Gosmore Ltd 9 Pitch and Pay Lane Sneyd Park, Bristol United Kingdom	Fenflor 300 mg/ml solution for injection for cattle	Soluzione per iniezione	300 mg/ml	Bovini	Iniezione intramuscolare di 20 mg/kg di peso corporeo (1 ml/15 kg) da somministrare due volte a 48 ore di distanza

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO
DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E
DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

SINTESI GENERALE DELLE CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione

Fenflor contiene florfenicolo, un antibiotico ad ampio spettro con azione principalmente batteriostatica ed uno spettro d'attività che include molti organismi Gram-negativi e Gram-positivi. Il prodotto si presenta come una soluzione iniettabile contenente 300 mg di florfenicolo per ml di soluzione iniettabile ed è destinato al trattamento terapeutico delle infezioni al tratto respiratorio dei bovini dovute a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

Durante la procedura di mutuo riconoscimento sono stati espressi timori che Fenflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini possa presentare potenzialmente un grave rischio per l'ambiente. Sono stati manifestati dubbi in particolare sull'adeguatezza dei dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto riguarda l'incidenza della sindrome respiratoria bovina (BRD) in allevamenti infetti. Di conseguenza, sono state sollevate obiezioni alla proposta di scostarsi dal valore di riferimento (50%) indicato nella linea guida del CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL6 e GL38 della VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) come valore percentuale di animali infetti da usare nel calcolo della concentrazione ambientale prevista nel suolo (PEC_{suolo}). Il valore di PEC_{suolo} che ne deriva determina se sia o meno necessaria una valutazione del rischio ambientale di fase II.

2. Discussione

La valutazione del rischio ambientale viene eseguita seguendo una procedura a due fasi. Nella prima fase viene determinato il grado di esposizione ambientale secondo l'uso previsto del medicinale veterinario. Si ipotizza che medicinali veterinari caratterizzati da uso limitato e limitata esposizione ambientale esercitino un impatto limitato sull'ambiente. Nel corso della fase I vengono identificati i medicinali veterinari che richiedono una valutazione più approfondita del rischio ambientale, nel cui caso si passa alla fase II, dove si determinano il destino ambientale e gli effetti del prodotto e si effettua una valutazione del rischio per il comparto ambientale interessato. La procedura complessiva è descritta nelle linee guida VICH per la fase I e la fase II (Tematica VICH, GL6 (Ecotossicità fase I; linea guida sulla valutazione dell'impatto ambientale (EIAS) dei medicinali veterinari - fase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL) e VICH GL 38 (Valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari - fase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)).

Durante la fase I si effettua il calcolo della PEC iniziale nel suolo quando più di un "piccolo numero di animali" è sottoposto a trattamento. La percentuale di animali trattati nell'allevamento può essere dedotta da informazioni contenute nel dossier, ad esempio dati provenienti da prove sul campo, o dalla letteratura scientifica. Se queste specifiche informazioni non sono disponibili si devono usare i valori di riferimento indicati nella Tabella 2 della linea guida del CVMP a sostegno delle linee guida della VICH (linea guida sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL6 e GL38 della VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – nota anche sotto il nome di documento tecnico orientativo - TGD).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati tesi a dimostrare come la percentuale di animali in un allevamento trattati contro la sindrome respiratoria bovina (BRD) sia minore rispetto al valore di riferimento (50%) nella linea guida del CVMP di cui sopra (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

A sostegno della tesi che la valutazione del rischio ambientale può essere completata in fase I, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre fornito uno studio sulla degradazione del letame, condotto secondo i criteri stabiliti dalla linea guida del CVMP sopra menzionata.

2.1 Incidenza della BRD (Sindrome respiratoria bovina)

Il CVMP ha passato in rassegna i dati bibliografici concernenti l'incidenza della BRD in diversi paesi dell'Unione europea e la percentuale di animali trattati a scopo terapeutico e preventivo.

La linea guida del CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL6 e GL38 della VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) suggerisce che la percentuale di animali trattati in un allevamento può essere dedotta da informazioni contenute nel dossier, ad esempio dati provenienti da prove sul campo, o dalla letteratura scientifica. Qualora tale informazione specifica non sia disponibile, si applicano i valori di riferimento indicati nella linea guida.

In questo caso sono state fornite pubblicazioni a conferma della percentuale di animali in un allevamento sottoposti a trattamento contro la BRD. I dati disponibili sull'incidenza della BRD in allevamenti dell'Unione europea possono essere riassunti come segue:

- vitelli a carne bianca: Paesi Bassi – 19,8%, Belgio – 13,3% (Catry et al., 2009¹).
- unità di vitelli (commerciale): UK - 75% (Miller et al., 1980²).
- vitelli destinati alla produzione di carne bovina: Spagna – 31,5%, UK - 13-15% (Martin et al., 2007³).
- vitelli in fase di allattamento: Svezia – 2,2-53,3% (Svensson et al., 2006⁴).
- allevamenti commerciali (razze ed età diverse): Francia – 15,7%, Germania – 20,3%, Italia – 15,2%, Spagna – 17,1% (Godinho et al., 2005⁵).
- vitelli presenti in fattorie per la produzione del latte: Italia – 28,9% (Makoshey et al., 2008⁶).

Per quanto riguarda la percentuale di animali da trattare in un allevamento, si è notato che l'incidenza della malattia e conseguente terapia sono difficilmente dissociabili. L'incidenza tiene in considerazione il numero di animali malati all'inizio dello studio e ogni altro animale che si ammala durante il periodo di osservazione.

Dai dati sopra citati si può concludere che l'incidenza della BRD all'interno degli allevamenti presenti nell'Unione europea è in genere inferiore al 50%. Il tasso di incidenza osservato da Martin et al., 2007 è stato affinato in modo da includere animali che presentavano sintomi clinici di BRD prima dello

¹ Catry B., Duchateau L., Van de Ven J., Laevens H., Opsomer G., Haesebrouck F., DE Kruif A. (2009) Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *Journal-of-Veterinary-Pharmacology-and-Therapeutics* 31(5): 479-487.

² Miller WM., Harkness JW., Richards MS., Pritchard DG. (1980) Epidemiological studies of calf respiratory disease in a large commercial veal unit. *Res. Vet. Sci.* 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 Cavarani S. (2008) Field Efficacy of Combination Vaccines Against Bovine Respiratory Pathogens in Calves. *Acta Veterinaria Hungarica* 56:485-493.

studio, con il risultato di far salire l'incidenza al 37,7%. Considerando la totalità dei dati, il CVMP ha ritenuto che tale valore rappresenti una stima conservativa del tasso di incidenza complessivo della BRD negli allevamenti dell'Unione europea.

Poiché Fenflor 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini è indicato unicamente a scopo terapeutico (cioè solo per uso in animali clinicamente malati, e non a scopo preventivo), si è ritenuto che fosse appropriato in questo caso usare la percentuale di animali trattati come espressione dell'incidenza della malattia all'interno di un allevamento.

Il CVMP ha concluso di aver ricevuto prove adeguate a dimostrazione del fatto che nel trattamento terapeutico di infezioni al tratto respiratorio di bovini, dovute a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, la percentuale di animali trattati in un allevamento non supera il 38% e che i dati giustificano l'uso di questo valore (38%) come percentuale di animali trattati da usare nel calcolo della PEC_{suolo} .

2.2 CALCOLO DELLA PEC_{suolo}

La PEC_{suolo} per ciascun tipo di bovino (vitelli, vacche da latte, bovini da 0 a 1 anno di età e bovini di più di 2 anni di età) è stata calcolata usando il valore del 38%, ad indicare la percentuale di animali trattati nell'allevamento, e applicando la formula seguente (tratta dalla linea guida del CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL6 e GL38 della VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1)).

$$PEC_{\text{suolo iniziale}} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

$PEC_{\text{suolo iniz.}}$	=	Concentrazione ambientale prevista nel suolo [$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$]
D	=	Dose giornaliera dell'ingrediente attivo [$\text{mg}\cdot\text{kg}_{\text{bw}}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Durata del trattamento in giorni [d]
BW	=	Peso corporeo dell'animale [kg_{bw}] (vedi Tabella 3 della linea guida)
P	=	Numero degli animali che si avvicinano in un sito per anno [$\text{sito}^{-1}\cdot\text{a}^{-1}$] (vedi Tabella 3 della linea guida)
170	=	Limite dell'UE per la quantità di azoto sparso sul terreno [$\text{kg N}\cdot\text{ha}^{-1}$]
Fh	=	(<i>Fraction of herd</i>) Frazione di animali trattati [valore compreso tra 0 e 1] (vedi Tabella 2 della linea guida)
1500	=	Densità apparente del suolo secco [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$]
10000	=	Area di 1 ettaro [$\text{m}^2\cdot\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Profondità di penetrazione nel suolo [m]
N_y	=	Azoto prodotto in un anno per sito [$\text{kg}\cdot\text{N}\cdot\text{sito}^{-1}\cdot\text{a}^{-1}$] (vedi Tabella 3 della linea guida)
H	=	(<i>Housing factor</i>) Fattore di ricovero: 1 per animali ospitati tutto l'anno o 0,5 per animali ospitati per 6 mesi soltanto (vedi Tabella 3 della linea guida)
1000	=	Fattore di conversione [$1000 \mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$]

Vitelli	$PEC_{\text{suolo}} = \frac{40 \times 1 \times 140 \times 1,8 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 10 \times 1} \times 1000 =$	86,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Bovini (0 – 1 anno)	$PEC_{\text{suolo}} = \frac{40 \times 1 \times 200 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 18 \times 0,5} \times 1000 =$	76,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Bovini (> 2 anni)	$PEC_{\text{suolo}} = \frac{40 \times 1 \times 450 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 35 \times 0,5} \times 1000 =$	88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Vacche da latte	$PEC_{\text{suolo}} = \frac{40 \times 1 \times 425 \times 1 \times 170 \times 0,38}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 60 \times 0,5} \times 1000 =$	48,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Tutti i valori calcolati di PEC_{suolo} sono inferiori al valore soglia di 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ della fase II, col più alto valore di PEC_{suolo} (88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) registrato per bovini di oltre 2 anni di età.

2.3 Degradazione dei residui nel letame

Secondo la linea guida del CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL6 e GL38 della VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1), si deve dimostrare la degradazione completa del prodotto per mineralizzazione totale o perché i prodotti di degradazione sono tutti presenti in una quantità pari o inferiore al 5% della dose totale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito uno studio atto a dimostrare che florfenicolo viene degradato rapidamente, con un DT_{50} di 14 ore (calcolato usando l'equazione di Arrhenius per estrapolare il valore DT_{50} di 5 ore misurato a 20°C piuttosto che a 10°C, come raccomandato nella linea guida del CVMP). Il DT_{50} è stato anche ricalcolato applicando un modello bifasico. Il DT_{50} così calcolato risultava pari a 4 ore nella prima fase e a 12 ore nella seconda fase.

Le concentrazioni di florfenicolo registrate erano sotto il limite di quantificazione (LOQ) (0,4 mg/kg) al giorno 2, e sotto il limite di rilevazione (LOD) (0,1 mg/kg) al giorno 27. Tutti i potenziali prodotti di degradazione del florfenicolo erano sotto il limite di rilevazione al giorno 2.

Il valore di LOQ è pari all'11% della dose aggiunta al letame (0,4/3,6) e il LOD è uguale al 2,7% (0,1/3,6) della dose aggiunta al letame. Si è perciò concluso che tutti i prodotti di degradazione estraibili rappresentino al giorno 27 meno del 5% della dose. Tuttavia, alla fine dello studio (27 giorni) il 64% della dose aveva formato residui non estraibili.

Non è stato possibile accettare i risultati dello studio a causa delle debolezze qui sotto elencate:

- non sono note la natura né l'attività biologica dei residui non estraibili (legati);
- non è nota la natura del legame;
- non è stata investigata la possibilità di rilascio nell'ambiente.

Tuttavia, poiché il CVMP ritiene che non sia richiesta per questa applicazione una valutazione di rischio ambientale di fase II (perché i valori calcolati di PEC_{suolo} si trovano al di sotto del valore soglia), lo studio sulla degradazione del letame non è un elemento chiave per la valutazione del rischio ambientale.

3. Conclusioni e raccomandazioni

La linea guida del CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL8 e GL38 della VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) dà valori di riferimento per indicare la percentuale di animali trattati in un allevamento da usare nel calcolo della PEC_{suolo} . Il documento orientativo permette anche l'uso di valori alternativi, se debitamente giustificati. In questo caso sono stati forniti alcuni studi a dimostrazione del fatto che nel trattamento terapeutico delle infezioni del tratto respiratorio nei bovini dovute a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* la percentuale di animali trattati in un allevamento non supererebbe il 38%.

Usando il valore del 38% come percentuale degli animali trattati in un allevamento, è stato calcolato un valore massimo di PEC_{suolo} pari a 88,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Poiché esso risulta inferiore al valore soglia della fase II di 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, non è richiesta alcuna valutazione del rischio di fase II.

Il CVMP ritiene dunque che le obiezioni sollevate dalla Germania e dai Paesi Bassi non debbano costituire un ostacolo alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Il fascicolo, così come è stato presentato nella procedura di deferimento, viene considerato atto a soddisfare i necessari requisiti per la valutazione di rischio ambientale (come previsto all'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), della direttiva 2001/82/CE, modificata dalla direttiva 2004/28/CE) purché il prodotto sia usato unicamente per il trattamento terapeutico delle infezioni del tratto respiratorio dei bovini dovute a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Il CVMP ritiene

che l'indicazione terapeutica attualmente autorizzata nello Stato membro di riferimento non esprima in modo chiaro i limiti dell'uso approvato, perché nella formulazione attuale si potrebbe leggere un permesso a usare il prodotto per trattamenti preventivi e terapeutici di ogni malattia causata da batteri sensibili al florfenicolo.

Il CVMP raccomanda quindi che le due frasi riferite all'indicazione terapeutica siano unite come segue:

“Malattie causate da batteri sensibili al florfenicolo: trattamento terapeutico di infezioni del tratto respiratorio dei bovini causate da *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Hisophilus somni*”

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO**

Per quanto riguarda il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo, le versioni valide sono quelle definitive ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento, con la seguente modifica:

Sezione 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e sezione 4 del foglietto illustrativo:

“Malattie causate da batteri sensibili al florfenicolo: trattamento terapeutico di infezioni del tratto respiratorio dei bovini causate da *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*”.