

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHŮ LÉČIVÝCH LÁTEK
VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÝCH DRUHŮ, ZPŮSOBŮ
PODÁNÍ, ŽADATELŮ V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyslený název přípravku</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Živočišné druhy</u>	<u>Doporučená dávka</u>
Belgie	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANĚLSKO	Unisol 10% perorální roztok	Perorální roztok	100 mg/ml	Kuřata a krůty	50 ml přípravku na 100 litrů vody nebo 10 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti a den. Léčba by měla pokračovat minimálně 3 dny. Při léčbě salmonelózy by léčba měla být prodloužena na 5 dní.
Česká republika	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANĚLSKO	Unisol 10% perorální roztok	Perorální roztok	100 mg/ml	Kuřata a krůty	50 ml přípravku na 100 litrů vody nebo 10 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti a den. Léčba by měla pokračovat minimálně 3 dny. Při léčbě salmonelózy by léčba měla být prodloužena na 5 dní.
Irsko	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANĚLSKO	Unisol 10% perorální roztok	Perorální roztok	100 mg/ml	Kuřata a krůty	50 ml přípravku na 100 litrů vody nebo 10 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti a den. Léčba by měla pokračovat minimálně 3 dny. Při léčbě salmonelózy by léčba měla být prodloužena na 5 dní.
Německo	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANĚLSKO	Unisol 10% perorální roztok	Perorální roztok	100 mg/ml	Kuřata a krůty	50 ml přípravku na 100 litrů vody nebo 10 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti a den. Léčba by měla pokračovat minimálně 3 dny. Při léčbě salmonelózy by léčba měla být prodloužena na 5 dní.
Polsko	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANĚLSKO	Unisol 10% perorální roztok	Perorální roztok	100 mg/ml	Kuřata a krůty	50 ml přípravku na 100 litrů vody nebo 10 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti a den. Léčba by měla pokračovat minimálně 3 dny. Při léčbě salmonelózy by léčba měla být prodloužena na 5 dní.

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÝCH ZÁVĚRŮ

1. Úvod

Unisol 10% perorální roztok obsahuje jako účinnou složku 100 mg enrofloxacinu v 1 ml přípravku. Enrofloxacin je syntetická látka s širokým antimikrobiálním spektrem, která patří do skupiny fluorochinolinových antibiotik. Přípravek je určen k léčbě onemocnění respiračního a trávicího traktu bakteriálního nebo mykoplazmového původu u kuřat a krůt.

Během decentralizovaného postupu byly vyjádřeny obavy, že přípravek Unisol 10% perorální roztok může představovat potenciální závažné riziko pro životní prostředí, pokud jde sinice a suchozemské rostliny. Zpochybňována byla především adekvátnost poskytnutých údajů, pokud jde o hodnocení rizik pro životní prostředí s ohledem na tyto dva body.

2. Hodnocení rizika pro životní prostředí

Žadatel o registraci poskytl pro přípravek Unisol 10% perorální roztok hodnocení rizik pro životní prostředí, které obecně dodržovalo zavedené postupy a doporučení. Předložená zpráva o hodnocení rizik pro životní prostředí vychází z nových studií, které byly zahájeny žadatelem o registraci, a z bibliografických údajů získaných z odborných časopisů.

Hodnocení rizik pro životní prostředí fáze I, které dodržovalo doporučené postupy VICH, mělo za výsledek stanovení předpokládaných koncentrací v životním prostředí (PEC) v půdě pro přípravek Unisol 10% perorální roztok pro kuřata brojlerů (10 mg/kg těl. hmot. po 5 dní) nad 100 µg/kg, a tudíž vyžadovalo další hodnocení fáze II. Vypočtené hodnoty pro menší druhy krůt nebyly v tomto posuzovacím řízení dále brány v úvahu, protože riziko bude v každém případě nižší.

2.1. Studie osudu látky v životním prostředí

2.1.1 Metabolismus a vylučování

Hlavním metabolitem enrofloxacinu je ciprofloxacin. Jelikož ciprofloxacin představuje u kuřat pouze 2 % z celkového výstupu metabolismu enrofloxacinu, předpokládá se, že hodnocení zahrne jakékoli možné riziko metabolitů, použije-li se přístup celkového rezidua, který předpokládá, že celá dávka je vyloučena jako mateřská sloučenina nebo jako metabolity s toxicitou podobnou této mateřské sloučenině.

2.1.2 Půdní adsorpce a desorpce

Studie publikovaná v odborné a veřejně dostupné literatuře (Nowara a kol. 1997)¹ naznačila, že enrofloxacin a další fluorochinolony jsou silně adsorbovány půdami s vysokým obsahem jílovitých minerálů montmorilonitu a kaolinitu, v zásadě pomocí elektrostatických interakcí mezi ionizovanými karboxylovanými skupinami fluorochinolonů a směnitelných kationů v jílovitých vrstvách.

Hodnota K_{oc} byla vypočtena jako 110 885 l/kg (geometrický průměr).

¹ Nowara A, Burhenne J, Spiteller M. 1997. Binding of fluoroquinolone carboxylic acid derivatives to clay minerals. J Agric Food Chem: 45, 1459-63.

2.1.3 Degradace v půdě

Odbourávání neznačeného enrofloxacinu bylo zkoumáno v souladu s pokyny OECD 307 na čtyřech půdách s různým obsahem organického uhlíku a jílu a s různými hodnotami pH.

Vlastnosti půdy a výsledné hodnoty DT50 a DT90 byly: DT50: 141, 103, 99 a 149 dní; DT90: 469, 342, 330 a 495 dní.

Test probíhal podle doporučených postupů testování, aniž by se od nich nějak výrazně odchýlil, a byl prováděn v souladu se správnou laboratorní praxí. Počet typů půd a rozdíly mezi nimi jsou považovány za přijatelné. Rozdíly mezi jednotlivými hodnotami DT50 a DT90 jsou relativně malé. Posuzuje-li se nejhorší možná situace, pak by pro další hodnocení měla být používána nejvyšší hodnota DT50 (např. výpočty PEC_{půdní hladina}). Pokud je zvolen méně konzervativní přístup, lze použít průměrnou hodnotu všech čtyř hodnot DT50, tj. 121 dní.

Výbor sice shledal, že návrh studie měl určité nedostatky, ale shodl se na tom, že její výsledky lze použít pro výpočty PEC.

2.2 Výpočet hodnot PEC

2.2.1 PEC_{půdní hladina}

Za použití současných doporučených postupů je vypočtená hodnota PEC_{půdní hladina} 542,9 µg/kg. Je-li použit geometrický průměr z hodnot DT50 ze všech čtyř typů půd, je hodnota PEC_{půdní hladina} 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{podzemní voda} (PEC_{gw})

Výsledná hodnota (PEC_{gw}) je 0,057 µg/l, což je pod kritickou prahovou hodnotou 0,1 µg/l.

Výbor CVMP se celkově shodl na tom, že enrofloxacin pravděpodobně nepředstavuje pro podzemní vody významné riziko.

2.2.3 PEC_{povrchová voda} (PEC_{sw})

Použijí-li se pokyny výboru CVMP pro hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí, které jsou podpořeny pokyny VICH GL6 a GL38, činí odhad hodnoty PEC_{povrchová voda} 0,019 µg/l.

2.3. Studie účinku a výpočet hodnot PNEC

2.3.1 Řasy

Studie převzatá z veřejně dostupné literatury, Robinson a kol. (2005)², se zabývala toxicitou enrofloxacinu pro řasy *Microcystis aeruginosa* (řasa patřící mezi sinice) a *Pseudokirchneriella subcapitata* (původně *Selenastrum capricornutum*, zelená řasa). Hodnoty EC50 pro *M. aeruginosa* a *P. subcapitata* byly 49, respektive 3 100 µg/l. Při použití hodnotícího faktoru 100 dostaneme výslednou hodnotu PNEC pro řasy 0,49 µg/l.

Antibiotika jsou pravděpodobně pro řasy a sinice toxická. To je hlavní důvod, proč je v EU (rozhodnutím EMEA/CVMP) testování sinic pro všechna antibiotika povinné. Údaje pro zelené řasy nebyly brány v potaz, protože tyto řasy jsou k enrofloxacinu více než 50krát méně citlivé.

² Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ. 2005. Toxicity of Fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Env. Toxicol Chem* 24: 423-430.

Studie z roku 2005 autorů Robinson a kol. je obecně dobře popsána vědecká zpráva, která byla publikována v dobře zavedeném mezinárodním odborném časopise. Údaje z testování sinice *Microcystis aeruginosa* nicméně nesplňují kritéria validity vyžadovaná doporučenými pokyny OECD č. 201. Koeficient odchylky (CoV) nebyl uveden, ale relativně úzké rozpětí 95% intervalu spolehlivosti okolo odhadovaných hodnot EC50 kvalitativně naznačuje přijatelnou odchylku v údajích. Míra růstu pravděpodobně nebyla exponenciální, takže testy byly prováděny pravděpodobně za suboptimální citlivosti. Měla by být také zveřejněna korelace mezi měřenými parametry a suchou hmotností biomasy.

Vzhledem k proměnlivosti osudu a odbourávání enrofloxacinu v průběhu testu nemůže výbor CVMP podpořit, aby byly tyto přibližné koncentrace použity pro stanovení hodnot EC50. Není zřejmé, do jaké míry se může populace na konci období testování regenerovat. Pro existující údaje o odbourávání je nezbytné používat přístup založený na časově váženém průměru.

Geometrická průměrná koncentrace během expozice byla použita k odhadu míry účinku, který je realističtější než odhad získaný při použití přibližných koncentrací, jak je také navrženo v pokynech OECD č. 201. K dispozici byly pouze dva referenční body, tj. začátek a konec studie, kde bohužel nebyla hlášena žádná zřetelná úroveň regenerace (méně než 20 %).

Hodnotu EC50, která vychází z výchozí expoziční koncentrace, lze odhadnout na 51,45 µg/l, vezme-li se v úvahu hodnota EC50 49 µg/l, jež vychází z původní počáteční koncentrace (rovnající se 100% regeneraci), a počáteční průměrná regenerace 105 % původní koncentrace.

Hodnotu EC50, která vychází z výchozí expoziční koncentrace, lze odhadnout na 4,9 µg/l, vezme-li se v úvahu hodnota EC50 49 µg/l, která vychází z původní počáteční koncentrace (rovnající se 100% regeneraci), a počáteční průměrná regenerace 10 % původní koncentrace. Geometrický průměr těchto dvou hodnot EC50 je 15,9 µg/l.

Výbor CVMP na závěr usoudil, že odhadovat přesné hodnoty PNEC pro sinice na základě studie Robinson a kol. 2005 není možné. Pro sinice proto nebyl odvozen žádný faktor rizika (PEC/PNEC).

2.3.2 Bezobratlí žijící ve vodě (*Daphnia magna*)

Robinson a kol. (2005)² studovali toxicitu enrofloxacinu pro organismus *Daphnia magna* (hrotnatka velká).

Ačkoliv se tato studie neřídí doporučenými postupy OECD, její výsledky dostatečně prokazují, že enrofloxacin pravděpodobně nepředstavuje pro vodní bezobratlé riziko. Konzervativní hodnota PNEC tedy může být stanovena na 10 µg/l. Pokud se použije tato hodnota PNEC a hodnota PEC_{sw} stanovená výše (0,019 µg/l), pro vodní bezobratlé může být stanoven faktor rizika na méně než 0,01.

2.3.3 Ryby

Robinson a kol. (2005)² studovali toxicitu enrofloxacinu pro organismus *Pimephales promelas* (střevle).

Ačkoliv se tato studie neřídí doporučenými postupy OECD, její výsledky dostatečně prokazují, že enrofloxacin pravděpodobně nepředstavuje pro ryby riziko. Konzervativní hodnota PNEC tedy může být stanovena na 10 µg/l. Pokud se použije tato hodnota PNEC a hodnota PEC_{sw} stanovená výše (0,019 µg/l), pro ryby může být stanoven faktor rizika na méně než 0,01.

2.3.4 Mikroorganismy

Účinek enrofloxacinu na přeměnu dusíku půdními organismy byl zkoumán v souladu s pokyny OECD č. 216 a testovací metodou EU C.21.

Bylo zjištěno, že hodnota NOEC pro testovanou hlinitopísčitou půdu je 2,9 mg enrofloxacinu na kg půdy (suché hmoty). Bylo odhadnuto, že hodnota EC50 pro přeměnu dusíku je nad 29 mg/kg půdy. Z těchto údajů lze usuzovat, že pro životní prostředí nebude existovat riziko při koncentracích 10krát vyšších, než je hodnota PEC_{půda} (542,9 µg/kg).

2.3.5 Rostliny

Byl proveden test růstu suchozemských rostlin v souladu s doporučenými pokyny OECD č. 208.

Byl zkoumán účinek enrofloxacinu na vývoj a růst semen suchozemských rostlin. Byly použity následující testovací druhy: *Cucumis sativus* (okurka), *Lactuca sativa* (salát), *Phaseolus aureus* (fazol), *Avena sativa* (pšenice), *Triticum aestivum* (pšenice) a *Secale cereale* (žito).

Semena byla umístěna do přírodní písčité půdy, která obsahovala předmět testování v koncentracích 10; 31,6; 100; 316 a 1000 mg enrofloxacinu/kg suché půdy (okurka, salát, fazol, oves a pšenice), resp. 3; 12; 48; 192 a 768 mg enrofloxacinu/kg suché půdy (žito).

Nebyl pozorován žádný účinek na vývoj sazenic odvíjející se od koncentrace enrofloxacinu, a to včetně nejvyšší testované koncentrace. Růst (čerstvá hmotnost na základ rostliny) všech druhů však byl enrofloxacinem významně inhibován. U všech testovaných druhů se objevoval zřejmý účinek odvíjející se od koncentrace a hodnoty EC50 a NOEC byly zjištěny v rozmezí od 124 do 435, respektive méně než 10 až 100 mg/kg. Žito bylo nejcitlivějším druhem s hodnotou EC50 124 mg/kg.

Test probíhal podle doporučených postupů testování, aniž by se od nich nějak výrazně odchýlil, a byl prováděn v souladu se správnou laboratorní praxí. Byla splněna veškerá kritéria validity doporučených postupů. Navrhované hodnoty EC50 jsou přijatelné a mohou být použity k odvození hodnoty PNEC 1,24 mg/kg (1 240 µg/kg). Pokud se použije hodnota PNEC a hodnota PEC_{půda} stanovená výše (542,9 µg/l), pro rostliny může být stanoven faktor rizika 0,44.

Byla rovněž poskytnuta studie Boxall a kol. (2006)³, převzatá z veřejně dostupné literatury. Tato studie nebyla dále brána v úvahu, protože nebyla dostatečně podrobná. Přednost byla dána nově provedené studii, která hodnotila účinek enrofloxacinu na vývoj a růst suchozemských rostlin.

2.3.6 Žížaly

Byl proveden test reprodukce žížal v souladu s pokyny OECD č. 222.

Test byl proveden podle doporučených postupů testování, aniž by se od nich nějak výrazně odchýlil, a byl prováděn v souladu se správnou laboratorní praxí. Byla splněna všechna kritéria validity doporučených postupů. Navrhované hodnoty NOEC jsou přijatelné a mohou být použity k odvození hodnoty PNEC 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Pokud se použije hodnota PNEC a hodnota PEC_{půda} stanovená výše (542,9 µg/l), pro žížaly může být stanoven faktor rizika hluboko pod hodnotou 1.

³ Boxall ABA, Johnson P, Smith EJ, Sinclair CJ, Stutt E, Levy LS. Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants. *J Agric Food Chem.* 2006;54, 2288-97

2.4 Charakterizace rizika

Charakterizace rizika se vypočítá z faktoru rizika (RQ), který by měl být menší než 1 na všech taxonomických úrovních, aby bylo možné usoudit, že enrofloxacin nepředstavuje riziko pro životní prostředí.

Lze konstatovat, že enrofloxacin nepředstavuje riziko pro vodní bezobratlé, ryby, půdní mikroorganismy a půdní bezobratlé. Modelování vyššího stupně potvrdilo také zanedbatelné riziko kontaminace podzemní vody.

Výbor CVMP se shodl na tom, že žadatel splnil veškeré požadavky na hodnocení toxicity pro rostliny, tj. nové údaje o toxicitě a použití hodnoty PEC_{půdní} hladina vycházející z nových studií degradace.

Výbor CVMP dospěl k závěru, že poskytnuté informace o toxicitě pro sinice jsou nedostačující pro úplnou charakterizaci rizika, protože informace autorů Robinson a kol. 2005, zveřejněné v odborném časopise, neumožňují kompletní hodnocení mj. validity údajů a expoziční koncentrace. Výbor CVMP je však toho názoru, že rozpětí mezi odhadovanou hodnotou PEC_{sw} (0,019 µg/l) a hodnotou EC50 vypočtenou na základě údajů z článku Robinson a kol. (15,9 µg/l), které je vyšší než 800, naznačuje, že expozice sinic, která vyplývá z použití tohoto přípravku, je velice nízká. Toto rozpětí také dále ujišťuje, že aktuální riziko pro sinice je přijatelné. Studie převzatá z veřejně dostupné literatury autorů Knapp a kol. (2005)⁴ naznačuje, že expozice je velmi nízká.

ZDŮVODNĚNÍ DOPORUČENÍ UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Byl poskytnut vyčerpávající soubor údajů, jichž je třeba k hodnocení rizika pro životní prostředí v souladu s pokyny VICH a CVMP. Některé údaje pocházejí z nových studií provedených podle pokynů OECD a v souladu se správnou laboratorní praxí. Tyto studie byly na základě otázek vzešlých z decentralizovaného postupu. Další údaje jsou převzaty z odborných článků, které byly publikovány ve veřejně dostupné literatuře. Z tohoto souboru údajů vyplývá, že enrofloxacin, používaný v souladu s údaji žadatele o registraci, nepředstavuje riziko pro bezobratlé žijící ve sladkých vodách, pro ryby, půdní mikroorganismy, rostliny a bezobratlé žijící v půdě. Modelování vyššího stupně potvrdilo také zanedbatelné riziko kontaminace podzemní vody.

Výbor CVMP na základě nově provedených studií došel k závěru, že žadatel splnil požadavky pro hodnocení toxicity pro rostliny.

Výbor CVMP je toho názoru, že poskytnuté informace o toxicitě pro sinice jsou nedostačující ke splnění úplné charakterizace rizika, protože informace autorů Robinson a kol. 2005, zveřejněné v odborném časopise, neumožňují kompletní hodnocení, např. validity údajů a expoziční koncentrace. Rozpětí mezi odhadovanou hodnotou PEC_{sw} a hodnotou EC50 vypočtenou na základě údajů z článku Robinson a kol. (15,9 µg/l), které je vyšší než 800, však naznačuje, že expozice sinic, která vyplývá z použití tohoto přípravku, je velice nízká. Toto rozpětí také dále ujišťuje, že aktuální riziko pro sinice je přijatelné.

Výbor CVMP proto dospěl k závěru, že výhrady, které vzneslo Německo, by neměly bránit udělení rozhodnutí o registraci a že dokumentace předložená v rámci posuzovacího řízení splňuje nezbytné požadavky, co se týká hodnocení rizika pro sinice a suchozemské rostliny.

⁴ Knapp CW, Cardoza LA, Hawes JN, Wellington EMH, Larive CK, Graham DW. Fate and Effects of Enrofloxacin in Aquatic Systems under Different Light Conditions. *Environmental Science & Technology*. 2005;39:9140-6.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou konečné verze, ke kterým se dospělo v průběhu postupu koordinační skupiny.