

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM OG STYRKE FOR
DET VETERINÆRMEDICINSKE PRODUKT, DYREARTER, INDGIVELSESVej,
ANSØGER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Handelsnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyrearter</u>	<u>Anbefalet dosis</u>
Belgien	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANIEN	Unisol 10 % Oral Opløsning	Oral opløsning	100 mg/ml	Kyllinger og kalkuner	50 ml af produktet pr. 100 liter vand eller 10 mg af det aktive stof pr. kg legemsvægt pr. dag. Behandlingen skal fortsætte i mindst 3 dage. Til behandling af salmonellose bør behandlingen forlænges til 5 dage.
Tjekkiet	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANIEN	Unisol 10 % Oral Opløsning	Oral opløsning	100 mg/ml	Kyllinger og kalkuner	50 ml af produktet pr. 100 liter vand eller 10 mg af det aktive stof pr. kg legemsvægt pr. dag. Behandlingen skal fortsætte i mindst 3 dage. Til behandling af salmonellose bør behandlingen forlænges til 5 dage.
Tyskland	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANIEN	Unisol 10 % Oral Opløsning	Oral opløsning	100 mg/ml	Kyllinger og kalkuner	50 ml af produktet pr. 100 liter vand eller 10 mg af det aktive stof pr. kg legemsvægt pr. dag. Behandlingen skal fortsætte i mindst 3 dage. Til behandling af salmonellose bør behandlingen forlænges til 5 dage.
Irland	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANIEN	Unisol 10 % Oral Opløsning	Oral opløsning	100 mg/ml	Kyllinger og kalkuner	50 ml af produktet pr. 100 liter vand eller 10 mg af det aktive stof pr. kg legemsvægt pr. dag. Behandlingen skal fortsætte i mindst 3 dage. Til behandling af salmonellose bør behandlingen forlænges til 5 dage.
Polen	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANIEN	Unisol 10 % Oral Opløsning	Oral opløsning	100 mg/ml	Kyllinger og kalkuner	50 ml af produktet pr. 100 liter vand eller 10 mg af det aktive stof pr. kg legemsvægt pr. dag. Behandlingen skal fortsætte i mindst 3 dage. Til behandling af salmonellose bør behandlingen forlænges til 5 dage.

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DE FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning

Unisol 10% Oral Opløsning indeholder 100 mg enrofloxacin som aktivt stof pr. 1 ml produkt. Enrofloxacin er et syntetisk, bredspektret antimikrobielt stof, som tilhører fluoroquinolon-gruppen af antibiotika. Produktet er beregnet til behandling af sygdomme i luftvejene og fordøjelseskanalen af bakteriel eller mycoplasma oprindelse hos kyllinger og kalkuner.

Under den decentraliserede procedure blev der yttret betænkeligheder med hensyn til, om Unisol 10 % Oral Opløsning kan udgøre en potentielt alvorlig miljørisiko med hensyn til risikoen for blågrønalger og terrestriske planter. Der blev i særdeleshed sat spørgsmålstegn ved, om de fremlagte data var tilstrækkelige med hensyn til miljørisikovurderingen på disse to områder.

2. Vurdering af miljørisikoen

Ansøgeren fremlagde en miljørisikovurdering for Unisol 10 % Oral Opløsning, som i store træk fulgte de fastlagte retningslinjer og anbefalinger. Den indsendte miljørisikovurderingsrapport er baseret på nye undersøgelser, som ansøgeren har iværksat, og på bibliografiske data fra peer review- bedømte tidsskrifter.

Ved fase I-miljørisikovurderingen efter VICH-retningslinjerne fremkommer PECs (Predicted Environmental Contrations) i jord for Unisol 10 % Oral Opløsning til slagtekyllinger (10 mg/kg legemsvægt/dag i 5 dage) over 100 µg/kg, som dermed krævede en fase II-vurdering. Beregningerne for de mindre arter af kalkuner blev ikke yderligere overvejet i denne indbragte sag, da risikoen under alle omstændigheder vil være lavere.

2.1. Undersøgelser af miljømæssig skæbne

2.1.1 Metabolisme og udskillelse

Ciprofloxacin er enrofloxacins hovedmetabolit. Da ciprofloxacin kun udgør 2 % af det totale resultat af enrofloxacin-metabolismen hos kyllinger, antages det, at en potentiel risiko for metabolitter dækkes ved at anvende den totale restmetode, under forudsætning af at hele dosis udskilles som det oprindelige stof eller som metabolitter med en toksicitet, som er den samme som det oprindelige stof.

2.1.2 Jordens adsorption og desorption

En undersøgelse publiceret i peer review-bedømt litteratur (Nowara et al 1997)¹, har vist, at enrofloxacin og andre fluoroquinoloner i høj grad adsorberes i jord med et højt indhold af lerminerale af montmorillonit og kaolinit, hvilket grundlæggende sker via elektrostatiske interaktioner mellem ioniserede carboxylerede grupper af fluoroquinoloner og ombyttelige kationer i lerlagene.

Koc blev beregnet til 110.885 l kg⁻¹(geometrisk gennemsnit).

2.1.3 Jordnedbrydning

Ikke-mærket enrofloxacins nedbrydning blev undersøgt i overensstemmelse med OECD's retningslinje 307 i fire jordtyper med forskelligt indhold af organisk kul og ler og med forskellige pH-værdier.

Jordens karakteristika og de følgende DT50- og DT90-værdier var: DT50: 141, 103, 99 og 149 dage; DT90: 469, 342, 330 og 495 dage.

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

Testen følger uden større afvigelser den anbefalede test-retningslinje og blev foretaget i overensstemmelse med GLP. Antallet og variationen i jordtyperne betragtes som acceptable. Forskellen i DT50- og DT90-værdier er relativt lille. Hvis man antager en worst-case-situation, bør den højeste DT50 anvendes til yderligere bedømmelse (f.eks. PEC_{jord-plateau}-beregninger). Hvis man benytter en mindre konservativ metode, kan det geometriske gennemsnit af de fire DT50-værdier anvendes, dvs. 121 dage.

Udvalget anerkendte, at der var mangler ved undersøgelsens form, men var enig om, at resultaterne kan anvendes til PEC-beregninger.

2.2 Beregning af PEC-værdier

2.2.1 PEC_{jord-plateau}

Når de aktuelle retningslinjer benyttes, er den beregnede PEC_{jord-plateau} 542,9 µg/kg. Hvis den geometriske middelværdi af DT50-værdierne fra de fire jordtyper anvendes, er PEC_{jord-plateau} 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{grundvand} (PEC_{gv})

Den fremkomne PEC_{gv}-værdi er 0,057 µg/l, hvilket er under den kritiske udløsningsværdi på 0,1 µg/l.

Generelt var CVMP enige om, at det er usandsynligt, at enrofloxacin udgør nogen signifikant risiko for grundvand.

2.2.3 PEC_{overfladevand} (PEC_{ov})

Ved anvendelse af CVMP's retningslinje for miljøkonsekvensvurdering af veterinærmedicinske lægemidler (Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products) i kombination med VICH-retningslinjen GL6 og GL38) fremkommer et estimat for PEC_{overfladevand} på 0,019 µg/l.

2.2 Effektundersøgelser og beregninger af PNEC-værdier

2.3.1 Alger

En publiceret undersøgelse, Robinson et al. (2005)², undersøgte enrofloxacins toksicitet for algerne *Microcystis aeruginosa* (cyanobakterier eller blågrønalger) og *Pseudokirchneriella subcapitata* (tidligere *Selenastrum capricornutum*, grønalger). EC50-værdierne for *M. aeruginosa* og *P. subcapitata* var henholdsvis 49 og 3.100 µg/l. Ved en vurderingsfaktor på 100 fremkommer en PNEC-værdi på 0,49 µg/l for alger.

Antibiotika er sandsynligvis toksisk for alger og cyanobakterier. Det er en væsentlig årsag til, at EU (EMA/CVMP) har gjort det obligatorisk at teste cyanobakterier for alle antibiotika. Data for grønalger overvejes ikke yderligere, da disse var mere end 50 gange mindre følsomme over for enrofloxacin.

Undersøgelsen af Robinson et al 2005 er generelt en velrapporteret faglig undersøgelse, som er publiceret i et veletableret, internationalt peer review-bedømt tidsskrift.

Imidlertid overholder data for testen af cyanobakterien *Microcystis aeruginosa* ikke de validitetskriterier, som kræves i OECD's retningslinje 201. Variationskoefficienten (CoV) er ikke opgivet, men 95 % konfidensintervallets relativt smalle område omkring de estimerede EC50-værdier indikerer kvalitativt en acceptabel variation i data. Det er usandsynligt, at vækstraterne har været eksponentielle, og derfor er det sandsynligt, at testen er blevet udført med en sensitivitet, som ikke er optimal. Forholdet mellem målte parametre og biomassens tørstofvægt skulle have været rapporteret.

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

I betragtning af usikkerheden med hensyn til enrofloxacin's skæbne og nedbrydning under testforløbet kan CVMP ikke støtte anvendelse af de nominelle koncentrationer til fastlæggelse af EC50-værdier. Det fremgår ikke klart, i hvilket omfang der kan være forekommet en populationsgenfinding ved afslutningen af testperioden.

Med de eksisterende nedbrydningsdata ville det være nødvendigt at anvende en tidsvægtet gennemsnitsmetode.

Den geometriske gennemsnitskoncentration under eksponering blev anvendt til at estimere et mere realistisk effektmål sammenlignet med de nominelle koncentrationer, som også er foreslået i OECD 201. Der er kun to tilgængelige datapunkter, dvs. undersøgelsens start og afslutning, hvor der desværre ikke er rapporteret nogen nøjagtig koncentrationsgenfinding (mindre end 20 %).

EC50 baseret på den indledende eksponeringskoncentration kan estimeres til 51,45 µg/l, når man går ud fra en EC50 på 49 µg/l baseret på den nominelle startkoncentration (svarende til 100 % genfinding) og en indledende gennemsnitlig genfinding på 105 % af den nominelle koncentration.

EC50 baseret på den endelige eksponeringskoncentration kan estimeres til 4,9 µg/l, når man går ud fra en EC50 på 49 µg/l baseret på den nominelle startkoncentration (svarende til 100 % genfinding) og en indledende gennemsnitlig genfinding på 10 % af den nominelle koncentration (gennemsnit i området 0 til 20 %). Det geometriske gennemsnit af disse to EC50-værdier er 15,9 µg/l.

CVMP konkluderer, at det ikke er muligt at estimere en nøjagtig PNEC-værdi for cyanobakterier baseret på undersøgelsen fra Robinson et al 2005. Der udledes derfor ingen risikokvotient (PEC/PNEC) for cyanobakterier.

2.3.2 Hvirvelløse vanddyr (*Daphnia magna*)

Robinson et al. (2005)² undersøgte enrofloxacin's toksicitet over for *Daphnia magna* (dafnie).

Selvom resultaterne ikke følger den anbefalede OECD-retningslinje, er resultaterne tilstrækkelige til at påvise, at det ikke er sandsynligt, at enrofloxacin udgør nogen risiko for hvirvelløse vanddyr. Der kunne således fastsættes en konservativ PNEC-værdi på 10 µg/l. Med denne PNEC-værdi og den ovenfor fastlagte PEC_{ov} (0,019 µg/l) kan der fastlægges en risikokvotient på mindre end 0,01 for hvirvelløse vanddyr.

2.3.3 Fisk

Robinson et al. (2005)² undersøgte enrofloxacin's toksicitet over for *Pimephales promelas* (elritse).

Selvom resultaterne ikke følger den anbefalede OECD-retningslinje, er resultaterne tilstrækkelige til at påvise, at det ikke er sandsynligt, at enrofloxacin udgør nogen risiko for fisk. Der kunne således fastsættes en konservativ PNEC-værdi på 10 µg/l. Med denne PNEC-værdi og den ovenfor fastlagte PEC_{ov} (0,019 µg/l) kan der fastlægges en risikokvotient på mindre end 0,01 for hvirvelløse fisk.

2.3.4 Mikroorganismer

Effekten af enrofloxacin på kvælstofomdannelse af jordorganismer blev undersøgt ifølge OECD-retningslinje 216 og EU-testmetode C.21.

NOEC-værdien for den testede fede sandjord blev målt til 2,9 mg enrofloxacin pr. kg jord (tørstof). EC50 for kvælstoftransformation blev estimeret til over 29 mg/kg jord. På basis af disse data kan det konkluderes, at der ikke ville være nogen risiko ved miljøkoncentrationer på 10 gange den ovenfor fastsatte PEC_{jord}-værdi (542,9 µg/kg).

2.3.5 Planter

Der blev fremlagt en test af terrestrisk plantevækst ifølge OECD-retningslinje 208.

Effekten af enrofloxacin på fremkomst og vækst af terrestriske kimplanter blev undersøgt. Der blev anvendt følgende testarter: *Cucumis sativus* (agurk), *Lactuca sativa* (salat), *Phaseolus aureus* (mungbønne), *Avena sativa* (havre), *Triticum aestivum* (hvede) og *Secale cereale* (rug).

Frøene blev lagt i naturligt sandet jord med testproduktet i nominelle koncentrationer på henholdsvis 10, 31,6, 100, 316 og 1000 mg enrofloxacin/kg tør jord (agurk, salat, mungbønne, havre og hvede) og 3, 12, 48, 192 og 768 mg enrofloxacin/kg tør jord (rug).

Enrofloxacin havde ingen koncentrationsafhængig virkning på kimplanternes fremkomst op til den højeste testede koncentration. Væksten for alle de testede arter (på basis af frisk vægt pr. plante) var imidlertid signifikant hæmmet af enrofloxacin. For alle de testede arter opstod en klar koncentrationsafhængig virkning, og der blev fundet EC50- og NOEC-værdier i området henholdsvis 124 til 435 og mindre end 10 til 100 mg/kg. Rug var den mest påvirkelige art med en EC50 på 124 mg/kg.

Plantetesten følger uden større afvigelser den anbefalede test-retningslinje og blev foretaget i overensstemmelse med GLP. Alle retningslinjens validitetskriterier var opfyldt. De foreslåede EC50-værdier er acceptable og kan anvendes til at aflede en PNEC-værdi på 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Med denne PNEC-værdi og den ovenfor fastlagte PECjord (542,9 µg/kg) kan der fastlægges en risikokvotient på 0,44 for planter.

Der blev også fremlagt en undersøgelse fra den åbne litteratur, Boxall et al (2006)³. Undersøgelsen blev ikke taget i betragtning, fordi den ikke var tilstrækkeligt detaljeret. Den nyligt udførte undersøgelse blev foretrukket til bedømmelse af effekten af enrofloxacin på fremkomst og vækst af terrestriske kimplanter.

2.3.6 Regnorme

Der blev foretaget en reproduktionstest for regnorme ifølge OECD-retningslinje 222.

Testen følger uden større afvigelser den anbefalede test-retningslinje og blev foretaget i overensstemmelse med GLP. Alle retningslinjens validitetskriterier var opfyldt. De foreslåede NOEC-værdier er acceptable og kan anvendes til at aflede en PNEC-værdi på 100 mg/kg (100.000 µg/kg). Med denne PNEC-værdi og den ovenfor fastlagte PECjord (542,9 µg/kg) kan det konkluderes, at risikokvotienten er langt under 1 for regnorme.

2.4 Risikokarakterisering

Risikokarakterisering beregnes ud fra risikokvotienten (RQ), som bør være under 1 på alle taksonomiske niveauer for enrofloxacin kan anses for ikke at udgøre nogen miljörisiko.

Det kan konkluderes, at enrofloxacin ikke udgør nogen risiko for hvirvelløse ferskvandsdyr, fisk, mikroorganismer i jorden og hvirvelløse jorddyr. "Higher tier"-modeller har også vist en forsvindende lille risiko for kontaminering af grundvand.

CVMP er enige om, at ansøgeren har overholdt alle kravene til evaluering af plantetoksicitet, dvs. nye toksicitetsdata og brug af PECjord-plateau baseret på nye nedbrydningsundersøgelser.

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.

CVMP konkluderede, at den fremlagte information om toksicitet for cyanobakterier ikke er tilstrækkelig til en fuld risikokarakterisering, da oplysningerne fra undersøgelsen af Robinson et al 2005 med peer review ikke gør det muligt at foretage en fuld bedømmelse af f.eks. validiteten af data og eksponeringskoncentrationen. Det er imidlertid CVMP's synspunkt, at en margin på mere end 800 mellem den estimerede PECov (0,019 µg/l) og EC50 beregnet på basis af data i Robinson et al-undersøgelsen (15,9 µg/l) tyder på en meget lav eksponering for cyanobakterier efter brug af dette produkt. Det sikrer, at den faktiske risiko for cyanobakterier er acceptabel. En undersøgelse fra den åbne litteratur, Knapp et al (2005)⁴, tydede på, at eksponeringen er meget lav.

BEGRUNDELSE FOR ANBEFALING AF UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Der blev fremlagt et omfattende datasæt, som var nødvendigt for at foretage en miljørisikovurdering ifølge VICH- og CVMP-retningslinjerne. Nogle af disse data er fra nye undersøgelser, som er udført i overensstemmelse med de anbefalede OECD-retningslinjer, og som overholder GLP. Disse undersøgelser blev foretaget på baggrund af spørgsmål, som blev bragt op under den decentraliserede procedure. Andre data stammer fra peer review-bedømte artikler offentliggjort i den åbne litteratur. På baggrund af dette datasæt kan det konkluderes, at enrofloxacin anvendt i overensstemmelse med ansøgerens anvisninger ikke udgør nogen risiko for hvirvelløse ferskvandsdyr, fisk, mikroorganismer i jorden og hvirvelløse jorddyr. Desuden har "higher tier"-modeller også vist en forsvindende lille risiko for kontaminering af grundvand.

CVMP konkluderer på basis af de nye fremlagte undersøgelser, at ansøgeren har overholdt alle kravene til evaluering af plantetoksicitet.

CVMP er af den opfattelse, at den fremlagte information om toksicitet for cyanobakterier ikke er tilstrækkelig til en fuld risikokarakterisering, da oplysningerne fra den peer review-bedømte Robinson et al 2005 undersøgelse ikke gør det muligt at foretage en fuld bedømmelse af f.eks. validiteten af data og eksponeringskoncentrationen. En margin på mere end 800 mellem estimeret PECov og EC50 beregnet på basis af data i Robinson et al-undersøgelsen tyder på en meget lav eksponering for cyanobakterier efter brug af dette produkt. Det sikrer, at den faktiske risiko for cyanobakterier er acceptabel.

CVMP konkluderer derfor, at de af Tyskland rejste betænkeligheder ikke skulle forhindre udstedelse af markedsføringstilladelse, og at dossieret som fremlagt i proceduren for indbragte sager opfylder de nødvendige krav med hensyn til risikovurdering for cyanobakterier (blågrønaler) og terrestriske planter.

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.

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.