

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES TIERARZNEIMITTELS, TIERART, ART DER ANWENDUNG, ANTRAGSTELLER IN DEN MITGLIEDSTAATEN

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Stärke</u>	<u>Tierart</u>	<u>Empfohlene Dosis</u>
Belgien	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Lösung zum Einnehmen	Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Hühner und Truthühner	50 ml Produkt auf 100 Liter Wasser oder 10 mg des Wirkstoffes pro kg Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung sollte mindestens 3 Tage fortgesetzt werden. Zur Behandlung von Salmonellose ist die Behandlung auf 5 Tage zu verlängern.
Tschechische Republik	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Lösung zum Einnehmen	Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Hühner und Truthühner	50 ml Produkt auf 100 Liter Wasser oder 10 mg des Wirkstoffes pro kg Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung sollte mindestens 3 Tage fortgesetzt werden. Zur Behandlung von Salmonellose ist die Behandlung auf 5 Tage zu verlängern.
Deutschland	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Lösung zum Einnehmen	Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Hühner und Truthühner	50 ml Produkt auf 100 Liter Wasser oder 10 mg des Wirkstoffes pro kg Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung sollte mindestens 3 Tage fortgesetzt werden. Zur Behandlung von Salmonellose ist die Behandlung auf 5 Tage zu verlängern.
Irland	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Lösung zum Einnehmen	Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Hühner und Truthühner	50 ml Produkt auf 100 Liter Wasser oder 10 mg des Wirkstoffes pro kg Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung sollte mindestens 3 Tage fortgesetzt werden. Zur Behandlung von Salmonellose ist die Behandlung auf 5 Tage zu verlängern.
Polen	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Lösung zum Einnehmen	Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Hühner und Truthühner	50 ml Produkt auf 100 Liter Wasser oder 10 mg des Wirkstoffes pro kg Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung sollte mindestens 3 Tage fortgesetzt werden. Zur Behandlung von Salmonellose ist die Behandlung auf 5 Tage zu verlängern.

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einführung

Unisol 10% Lösung zum Einnehmen enthält pro 1 ml Produkt 100 mg des Wirkstoffes Enrofloxacin. Enrofloxacin ist ein synthetisches Breitspektrumantibiotikum, das zur Gruppe der Fluorchinolone-Antibiotika gehört. Das Arzneimittel ist für die Anwendung zur Behandlung von durch Bakterien oder Mykoplasmen verursachten Krankheiten der Atemwege und des Verdauungstraktes bei Hühnern und Truthühnern bestimmt.

Während des dezentralisierten Verfahrens wurden Bedenken erhoben, dass Unisol 10% Lösung zum Einnehmen ein potenziell schwerwiegendes Risiko für Blaugrünalgen und Landpflanzen in der Umwelt darstellt. Insbesondere wurde die Adäquatheit der in Bezug auf die Bewertung des Umweltrisikos vorgelegten Daten zu diesen beiden Punkten infrage gestellt.

2. Bewertung des Umweltrisikos

Der Antragsteller legte eine Bewertung des Umweltrisikos für Unisol 10% Lösung zum Einnehmen vor, die im Allgemeinen den festgelegten Leitlinien und Empfehlungen folgte. Der eingereichte Bericht mit der Bewertung des Umweltrisikos stützt sich auf neue, vom Antragsteller veranlasste Studien sowie auf bibliografische Daten aus Fachzeitschriften, die Gegenstand eines Peer Reviews waren.

Die Phase-I-Bewertung des Umweltrisikos nach der VICH-Leitlinie ergab für Unisol 10% Lösung zum Einnehmen für Broiler-Hühner (10 mg/kg Körpergewicht/Tag für 5 Tage) vorhergesagte Umweltkonzentrationen (Predicted Environmental Concentrations, PEC) im Boden von über 100 µg/kg, was eine Phase-II-Bewertung erforderlich machte. Die Berechnungen für die „minor species“ Truthühner wurden in diesem Verfahren nicht weiter berücksichtigt, da das Risiko in jedem Fall niedriger ist.

2.1 Untersuchungen des Verbleibs in der Umwelt

2.1.1 Metabolismus und Ausscheidung

Der Hauptmetabolit von Enrofloxacin ist Ciprofloxacin. Da Ciprofloxacin nur 2 % des Gesamtergebnisses der Verstoffwechselung von Enrofloxacin bei Hühnern darstellt, dürfte ein etwaiges potenzielles Risiko in Verbindung mit den Metaboliten durch eine Herangehensweise über den Gesamtrückstand erfasst werden, wobei davon ausgegangen wird, dass die Gesamtdosis in Form der Muttersubstanz oder der Metaboliten mit einer Toxizität, die der der Muttersubstanz gleicht, ausgeschieden wird.

2.1.2 Adsorption und Desorption im Boden

Eine in der offen zugänglichen Peer-Review-Fachliteratur veröffentlichte Studie (Nowara et al. 1997)¹ verwies darauf, dass Enrofloxacin und andere Fluorchinolone in hohem Maße in den Boden adsorbiert würden, wobei in den Tonmineralien Montmorillonit und Kaolinit, hauptsächlich durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen ionisierten carboxylierten Gruppen von Fluorchinolonen und austauschbaren Kationen in den Tonschichten bedingt, ein hoher Gehalt vorhanden sei.

Es wurde in Koc-Wert von 110,885 l/kg (geometrischer Mittelwert) berechnet.

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 Abbau im Boden

Das Verschwinden nicht-markierten Enrofloxacins wurde nach der OECD-Leitlinie 307 in vier Böden mit einem jeweils unterschiedlichen Gehalt an organischem Kohlenstoff und Ton und unterschiedlichen pH-Werten untersucht.

Die Bodeneigenschaften und resultierenden DT50- und DT90-Werte lauteten: DT50: 141, 103, 99 und 149 Tage; DT90: 469, 342, 330 und 495 Tage.

Die Prüfung folgte der einschlägigen Leitlinie ohne größere Abweichung und wurde unter Einhaltung der GLP durchgeführt. Die Anzahl und Variation der Bodentypen wurde als akzeptabel erachtet. Der Unterschied zwischen den DT50- und DT90-Werten ist relativ klein. Im angenommenen schlimmsten Fall sollte der höchste DT50-Wert für die weitere Bewertung verwendet werden (z. B. PEC_{Boden-Plateau}-Berechnungen). Wenn ein weniger konservativer Ansatz verfolgt wird, könnte der geometrische Mittelwert der vier DT50-Werte herangezogen werden, d. h. 121 Tage.

Der Ausschuss wies darauf hin, dass das Design der Studie Mängel aufwies, räumte aber ein, dass die Ergebnisse für die PEC-Berechnungen verwendet werden können.

2.2 Berechnung der PEC-Werte

2.2.1 PEC_{Boden-Plateau}

Der berechnete PEC_{Boden-Plateau}-Wert beträgt unter Anwendung der aktuellen Leitlinien 542,9 µg/kg. Wird der geometrische Mittelwert der DT50-Werte der vier Böden verwendet, beträgt der PEC_{Boden-Plateau} 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{Grundwasser} (PEC_{GW})

Der resultierende PEC_{GW}-Wert beträgt 0,057 µg/l und liegt damit unter dem kritischen Auslösewert von 0,1 µg/l.

Nach Ansicht des CVMP ist es unwahrscheinlich, dass Enrofloxacin ein erhebliches Risiko für das Grundwasser darstellt.

2.2.3 PEC_{Oberflächenwasser} (PEC_{OW})

Die Anwendung der CVMP-Leitlinie „Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln“ (Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products) unterstützend zu den VICH-Leitlinien GL6 und GL38 führt zu einem geschätzten PEC_{Oberflächenwasser} von 0,019 µg/l.

2.3. Studien der Wirksamkeit und Berechnung von PNEC-Werten

2.3.1 Algen

Eine der offen zugänglichen Fachliteratur entnommene Studie, Robinson et al. (2005)² untersuchte die Toxizität von Enrofloxacin für die Algen *Microcystis aeruginosa* (Cyanobakterien bzw. Blaugrünalgen) und *Pseudokirchneriella subcapitata* (früher *Selenastrum capricornutum*, Grünalge). Die EC50-Werte für *M. aeruginosa* und *P. subcapitata* betrugen 49 bzw. 3 100 µg/l. Die Anwendung eines Bewertungsfaktors von 100 ergab für Algen einen PNEC-Wert von 0,49 µg/l.

Es ist davon auszugehen, dass Antibiotika für Algen und Cyanobakterien toxisch sind. Dies ist einer der Hauptgründe, weshalb die EU (EMA/CVMP) die Prüfung von Cyanobakterien für alle Antibiotika zwingend vorgeschrieben hat. Die Daten zu Grünalgen wurden nicht weiter berücksichtigt, da diese über 50 Mal weniger empfindlich auf Enrofloxacin reagieren

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

Bei der Studie von Robinson et al. 2005 handelt es sich um einen insgesamt aussagekräftigen wissenschaftlichen Aufsatz, der in einer renommierten, internationalen Peer-Review-Fachzeitschrift veröffentlicht worden ist. Die Prüfdaten über das Cyanobakterium *Microcystis aeruginosa* erfüllen jedoch nicht die Validitätskriterien, wie sie in der OECD-Leitlinie 201 verlangt werden. Es wurde kein Variationskoeffizient (VK) angegeben, aber die relativ enge Spanne des 95%-Vertrauensintervalls um die geschätzten EC50-Werte verweist qualitativ auf eine akzeptable Variation der Daten. Da nicht von exponentiellen Wachstumsraten auszugehen ist, war die Empfindlichkeit der durchgeführten Prüfungen wahrscheinlich suboptimal. Die Korrelation zwischen den gemessenen Parametern und dem Trockengewicht der Biomasse hätte angegeben werden sollen.

In Anbetracht der Unsicherheit des Verbleibs und des Verschwindens von Enrofloxacin im Verlauf der Prüfung kann der CVMP die Anwendung der nominalen Konzentrationen für die Festlegung der EC50-Werte nicht befürworten. Es ist nicht klar, in welchem Umfang am Ende des Prüfzeitraums eine Erholung der Population stattgefunden haben könnte. Angesichts der vorhandenen Daten über das Verschwinden wäre es erforderlich, den zeitgewichteten Mittelwert anzuwenden.

Entsprechend dem Vorschlag in OECD 201 wurde anhand des geometrischen Mittelwerts der Konzentration während der Exposition im Vergleich zu den nominalen Konzentrationen ein realistischerer Wirksamkeitsindikator geschätzt. Es stehen nur zwei Datenpunkte zur Verfügung, d. h. der Beginn und das Ende der Studie, wobei die Höhe der Konzentrationswiederfindung leider nicht genau angegeben wurde (weniger als 20 %).

Wenn ausgehend von der nominalen Anfangskonzentration (entspricht einer Wiederfindung von 100 %) der EC50-Wert von 49 µg/l und eine durchschnittliche Anfangswiederfindung von 105 % der nominalen Konzentration in Betracht gezogen werden, kann der auf der anfänglichen Expositionskonzentration beruhende EC50-Wert auf 51,45 µg/l geschätzt werden.

Wenn ausgehend von der nominalen Anfangskonzentration (entspricht einer Wiederfindung von 100 %) der EC50-Wert von 49 µg/l und eine durchschnittliche Wiederfindung von 10 % der nominalen Konzentration (Mittelwert des Bereiches 0 % bis 20 %) in Betracht gezogen werden, kann der auf der abschließenden Expositionskonzentration beruhende EC50-Wert auf 4,9 µg/l geschätzt werden. Der geometrische Mittelwert dieser beiden EC50-Werte beträgt 15,9 µg/l.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass es nicht möglich ist, auf der Grundlage der Studie von Robinson et al. 2005 einen genauen PNEC-Wert für Cyanobakterien zu schätzen. Deshalb wird für Cyanobakterien kein Risikoquotient (PEC/PNEC) abgeleitet.

2.3.2 Wirbellose Wassertiere (*Daphnia magna*)

Robinson et al. (2005)² untersuchten die Toxizität von Enrofloxacin auf *Daphnia magna* (Wasserfloh).

Obleich die empfohlene OECD-Leitlinie nicht befolgt wurde, sind die Ergebnisse ausreichend, um zu zeigen, dass Enrofloxacin voraussichtlich kein Risiko für wirbellose Wassertiere darstellt. Somit konnte ein konservativer PNEC-Wert von 10 µg/l festgelegt werden. Anhand dieses PNEC-Wertes und des oben ermittelten PECOW (0,019 µg/l) ergibt sich für wirbellose Wassertiere ein Risikoquotient von unter 0,01.

2.3.3 Fische

Robinson et al. (2005)² untersuchten die Toxizität von Enrofloxacin auf *Pimephales promelas* (Amerikanische Elritze).

Obleich die empfohlene OECD-Leitlinie nicht befolgt wurde, sind die Ergebnisse ausreichend, um zu zeigen, dass Enrofloxacin voraussichtlich kein Risiko für Fische darstellt. Somit konnte ein konservativer PNEC-Wert von 10 µg/l festgelegt werden. Anhand dieses PNEC-Wertes und des oben ermittelten PECOW (0,019 µg/l) ergibt sich für Fische ein Risikoquotient von unter 0,01.

2.3.4 Mikroorganismen

Die Auswirkungen von Enrofloxacin auf die Stickstoffumwandlung durch Bodenorganismen wurde nach der OECD-Leitlinie 216 und dem EU-Prüfverfahren C.21 geprüft.

Der NOEC-Wert für den geprüften Lehmsandboden betrug 2,9 mg Enrofloxacin pro kg Boden (Trockenmasse). Der EC50 für die Stickstoffumwandlung wurde auf mehr als 29 mg pro kg Boden geschätzt. Aus diesen Daten geht hervor, dass bei Umweltkonzentrationen, die den oben festgelegten PECBoden-Wert (542,9 µg/kg) um das 10-Fache übersteigen, kein Risiko besteht.

2.3.5 Pflanzen

Es wurde eine Prüfung des Wachstums von Landpflanzen nach der OECD-Leitlinie 208 vorgelegt

Es wurden die Auswirkungen von Enrofloxacin auf das Auftreten und das Wachstum von Landpflanzenkeimlingen untersucht. Folgende Testarten wurden verwendet: *Cucumis sativus* (Gurke), *Lactuca sativa* (Salat), *Phaseolus aureus* (Mungobohne), *Avena sativa* (Hafer), *Triticum aestivum* (Weizen) und *Secale cereale* (Roggen).

Die Samen wurden in einen natürlichen Sandboden gesetzt, der die Prüfsubstanz in nominalen Konzentrationen von 10, 31,6, 100, 316 und 1 000 mg Enrofloxacin/kg Trockenboden (Gurke, Salat, Mungobohne, Hafer und Weizen) bzw. 3, 12, 48, 192 und 768 mg Enrofloxacin/kg Trockenboden (Roggen) enthielt.

Enrofloxacin hatte bis zu der höchsten geprüften Konzentration keinen konzentrationsabhängigen Effekt auf das Entstehen von Keimlingen. Jedoch wurde das Wachstum (auf der Grundlage des Frischegewichts pro Pflanze) aller geprüften Arten durch Enrofloxacin erheblich gehemmt. Bei allen geprüften Arten wurde ein eindeutiger konzentrationsabhängiger Effekt festgestellt, und die EC50-bzw. NOEC-Werte lagen im Bereich von 124 bis 435 bzw. unter 10 bis 100 mg/kg. Roggen war die empfindlichste Art und ergab einen EC50-Wert von 124 mg/kg.

Die Pflanzenprüfung folgte der einschlägigen empfohlenen Leitlinie ohne größere Abweichung und wurde unter Einhaltung der GLP durchgeführt. Alle Validitätskriterien der Leitlinie wurden erfüllt. Die vorgeschlagenen EC50-Werte sind akzeptabel und können herangezogen werden, um einen PNEC-Wert von 1,24 mg/kg (1 240 µg/kg) zu erhalten. Anhand dieses PNEC-Wertes und des oben ermittelten PECBoden-Wertes (542,9 µg/kg) lässt sich für Pflanzen eine Risikoquotient von 0,44 festlegen.

Es wurde außerdem eine der offen zugänglichen Fachliteratur entnommene Studie, Boxall et al. (2006)³, vorgelegt. Die Studie wurde nicht weiter berücksichtigt, da sie lückenhafte Einzelheiten enthielt. Zur Bewertung der Auswirkungen von Enrofloxacin auf das Entstehen und das Wachstum von Landpflanzen wurde die neu durchgeführte Studie bevorzugt.

2.3.6 Regenwürmer

Es wurde eine Prüfung der Fortpflanzung von Regenwürmern nach der OECD-Leitlinie 222 durchgeführt.

Die Prüfung folgte der einschlägigen empfohlenen Leitlinie ohne größere Abweichung und wurde unter Einhaltung der GLP durchgeführt. Alle Validitätskriterien der Leitlinie wurden erfüllt. Die vorgeschlagenen NOEC-Werte sind akzeptabel und können herangezogen werden, um einen PNEC-Wert von 100 mg/kg (100 000 µg/kg) zu erhalten. Anhand dieses PNEC-Wertes und des oben ermittelten PECBoden-Wertes (542,9 µg/kg) kann auf einen Risikoquotienten weit unter 1 für Regenwürmer geschlossen werden.

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 Charakterisierung des Risikos

Die Risikocharakterisierung wird aus dem Risikoquotienten (RQ) berechnet, der auf allen taxonomischen Ebenen unter 1 liegen sollte, um Enrofloxacin als nicht umweltgefährdend betrachten zu können.

Es lässt sich der Schluss ziehen, dass Enrofloxacin kein Risiko für wirbellose Süßwassertiere, Fische, Bodenmikroorganismen und wirbellose Bodentiere darstellt. Die Erstellung von Modellen höheren Ranges ergab außerdem, dass das Risiko einer Verunreinigung des Grundwassers vernachlässigbar ist.

Der CVMP kam überein, dass der Antragsteller alle Voraussetzungen für die Untersuchung der Pflanzentoxizität, d. h. neue Toxizitätsdaten und die Anwendung des PECBoden-Plateau auf der Grundlage neuer Abbaustudien, erfüllt hat.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten über die Toxizität für Cyanobakterien für eine vollständige Risikocharakterisierung nicht ausreichen, da die dem einem Peer Review unterzogenen Aufsatz von Robinson et al. 2005 entnommenen Daten keine vollständige Bewertung z. B. der Validität der Daten und der Expositionskonzentration gestatten. Der CVMP ist jedoch der Ansicht, dass eine Spanne von mehr als 800 zwischen dem geschätzten PECOW (0,019 µg/l) und dem auf der Grundlage der Daten in dem Aufsatz von Robinson et al. berechneten EC50-Wert (15,9 µg/l) auf eine sehr niedrige Exposition von Cyanobakterien als Ergebnis der Anwendung dieses Produktes hindeutet und bestätigt, dass das tatsächliche Risiko für Cyanobakterien akzeptabel ist. Einer der offen zugänglichen Fachliteratur entnommenen Studie, Knapp et al. (2005)⁴, zufolge ist die Exposition sehr niedrig.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE EMPFEHLUNG DER ERTEILUNG EINER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Es wurde ein umfassender Datensatz vorgelegt, der für die Durchführung einer Bewertung des Umweltrisikos nach den VICH- und CVMP-Leitlinien benötigt wird. Bei einigen der Daten handelt es sich um neue Studien, die nach den empfohlenen OECD-Leitlinien und unter Einhaltung der GLP als Reaktion auf Fragen, die während des dezentralisierten Verfahrens aufgeworfen worden waren, durchgeführt worden sind. Weitere Daten sind Aufsätzen aus der offen zugänglichen Fachliteratur entnommen, die Gegenstand eines Peer Review waren. Aus diesem Datensatz geht hervor, dass Enrofloxacin bei Anwendung nach den Angaben des Antragstellers kein Risiko für wirbellose Süßwassertiere, Fische, Bodenmikroorganismen, Pflanzen und wirbellose Bodentiere darstellt. Die Erstellung von Modellen höheren Ranges ergab außerdem, dass das Risiko einer Verunreinigung des Grundwassers vernachlässigbar ist.

Der CVMP folgerte aus den neuen vorgelegten Studien, dass der Antragsteller die Anforderungen an die Untersuchung der Pflanzentoxizität erfüllt hat.

Der CVMP ist der Ansicht, dass die vorgelegten Daten über die Toxizität für Cyanobakterien für eine vollständige Risikocharakterisierung nicht ausreichen, da die dem einem Peer Review unterzogenen Aufsatz von Robinson et al. 2005 entnommenen Daten keine vollständige Bewertung z. B. der Validität der Daten und der Expositionskonzentration gestatten. Eine Spanne von mehr als 800 zwischen dem geschätzten PECOW und dem auf der Grundlage der Daten in dem Aufsatz von Robinson et al. berechneten EC50-Wert deutet jedoch auf eine sehr niedrige Exposition von Cyanobakterien als Ergebnis der Anwendung dieses Produktes hin und bestätigt, dass das tatsächliche Risiko für Cyanobakterien akzeptabel ist.

Der CVMP gelangte daher zu dem Schluss, dass die von Deutschland vorgebrachten Einwände die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht verhindern sollten und dass das Dossier, wie es in dem Befassungsverfahren eingereicht wurde, die notwendigen Voraussetzungen hinsichtlich der Risikobewertung für Cyanobakterien (Blaugrünalgen) und Landpflanzen erfüllt.

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.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Bei der gültigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage handelt es sich um die im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarte endgültige Version.