

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, ESPECIES DE DESTINO, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y SOLICITANTE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Dosis</u>	<u>Especie de destino</u>	<u>Dosis recomendada</u>
Bélgica	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7ª 08028 Barcelona ESPAÑA	Unisol 10% solución oral	Solución oral	100 mg/ml	Pollos y pavos	50 ml del medicamento por 100 litros de agua o 10 mg del principio activo por kg de peso vivo al día. El tratamiento deberá continuarse durante 3 días como mínimo. En caso de salmonelosis, deberá prolongarse hasta 5 días.
República Checa	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7ª 08028 Barcelona ESPAÑA	Unisol 10% solución oral	Solución oral	100 mg/ml	Pollos y pavos	50 ml del medicamento por 100 litros de agua o 10 mg del principio activo por kg de peso vivo al día. El tratamiento deberá continuarse durante 3 días como mínimo. En caso de salmonelosis, deberá prolongarse hasta 5 días.
Alemania	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7ª 08028 Barcelona ESPAÑA	Unisol 10% solución oral	Solución oral	100 mg/ml	Pollos y pavos	50 ml del medicamento por 100 litros de agua o 10 mg del principio activo por kg de peso vivo al día. El tratamiento deberá continuarse durante 3 días como mínimo. En caso de salmonelosis, deberá prolongarse hasta 5 días.
Irlanda	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7ª 08028 Barcelona ESPAÑA	Unisol 10% solución oral	Solución oral	100 mg/ml	Pollos y pavos	50 ml del medicamento por 100 litros de agua o 10 mg del principio activo por kg de peso vivo al día. El tratamiento deberá continuarse durante 3 días como mínimo. En caso de salmonelosis, deberá prolongarse hasta 5 días.
Polonia	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7ª 08028 Barcelona ESPAÑA	Unisol 10% solución oral	Solución oral	100 mg/ml	Pollos y pavos	50 ml del medicamento por 100 litros de agua o 10 mg del principio activo por kg de peso vivo al día. El tratamiento deberá continuarse durante 3 días como mínimo. En caso de salmonelosis, deberá prolongarse hasta 5 días.

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LAS CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción

Unisol 10% solución oral contiene 100 mg de enrofloxacino como principio activo por cada 1 ml de producto. El enrofloxacino es un antibiótico sintético de amplio espectro que pertenece al grupo de las fluoroquinolonas. El producto está destinado al tratamiento de las enfermedades del aparato respiratorio y del aparato digestivo de origen bacteriano o micoplásmico en pollos y pavos.

Durante el procedimiento descentralizado, se planteó la cuestión de que Unisol 10% solución oral pudiera representar un riesgo grave para el medio ambiente debido a los riesgos para las algas verdiazules y las plantas terrestres. En concreto, se puso en duda la validez de los datos presentados acerca de la evaluación del riesgo medioambiental en relación con estos dos aspectos.

2. Evaluación del riesgo medioambiental

El solicitante presentó una evaluación del riesgo medioambiental de Unisol 10% solución oral que, en general, se ajustaba a las directrices y recomendaciones establecidas. El informe de evaluación del riesgo medioambiental presentado se basa tanto en nuevos estudios realizados por el solicitante como en datos bibliográficos extraídos de publicaciones de avalado rigor científico.

La fase I de La evaluación del riesgo medioambiental conforme a la directriz VICH confirmó una concentración prevista en el medio ambiente (PEC) en el suelo de Unisol 10% solución oral para pollos de engorde superior a 100 µg/kg (10 mg/kg de peso vivo al día, durante 5 días), por lo que era necesaria una evaluación en la fase II. Los cálculos correspondientes a los pavos, una especie menor, no se tuvieron en cuenta en este procedimiento de arbitraje, ya que el riesgo era en cualquier caso menor.

2.1. Estudios de destino en el medio ambiente

2.1.1 Metabolismo y excreción

El metabolito más importante del enrofloxacino es el ciprofloxacino. Dado que representa sólo el 2% del resultado total del metabolismo del enrofloxacino en los pollos, es de suponer que cualquier posible riesgo de los metabolitos se tiene en cuenta cuando se emplea el método de residuos totales, que asume que la dosis total se excrete en forma de compuesto original o de metabolitos, con una toxicidad parecida a la del compuesto original.

2.1.2 Adsorción y desorción del suelo

En un estudio obtenido de una publicación de avalado rigor científico (Nowara y cols. 1997)¹ se indicaba que el enrofloxacino y otras fluoroquinolonas son claramente adsorbidos en suelos con un contenido elevado en minerales arcillosos de montmorillonita y caolinita, básicamente a través de interacciones electrostáticas entre grupos carboxilados ionizados de fluoroquinolonas y cationes intercambiables de las capas de arcilla.

El Koc se calculó como 110.885 l/ kg¹ (media geométrica).

2.1.3 Degradación del suelo

La desaparición de enrofloxacino no marcado se investigó de conformidad con la directriz 307 de la OCDE en cuatro suelos con diferente contenido de carbono orgánico y arcilla y con distintos valores de pH.

Las características de los suelos y los valores de DT50 y DT90 resultantes fueron: DT50: 141, 103, 99 y 149 días; DT90: 469, 342, 330 y 495 días.

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

El ensayo sigue las directrices recomendadas sin desviaciones importantes y se llevó a cabo según las BPL. El número y la variación de los tipos de suelo se consideran aceptables. Las diferencias en los valores DT50 y DT90 son relativamente pequeñas. Si se parte de la peor situación posible, debería usarse el DT50 más alto para las siguientes evaluaciones (p. ej., cálculos de la PEC_{suelo-estable}). Si se utiliza un método menos conservador, podría emplearse la media geométrica de los cuatro valores DT50, es decir, 121 días.

El Comité reconoció que el diseño del estudio adolecía de ciertas deficiencias, pero se mostró de acuerdo en que los resultados pueden utilizarse para los cálculos de la PEC.

2.2 Cálculo de los valores PEC

2.2.1 Concentración prevista estable en suelo (PEC_{suelo-estable})

Utilizando las directrices actuales, la PEC_{suelo-estable} calculada es de 542,9 µg/kg. Si se emplea la media geométrica de los valores de DT50 obtenidos con los cuatro suelos, la PEC_{suelo-estable} es de 506 µg/kg.

2.2.2 Concentración prevista en las aguas subterráneas (PEC_{gw})

El valor de PEC_{gw} resultante es de 0,057 µg/l, que se encuentra por debajo del valor desencadenante crítico de 0,1 µg/l.

En general, el CVMP convino en que era improbable que el enrofloxacino supusiera algún riesgo importante para las aguas subterráneas.

2.2.3 Concentración prevista en las aguas superficiales (PEC_{sw})

La aplicación de la directriz del CVMP *Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products* en apoyo de las directrices VICH GL6 y GL38 tiene como resultado un valor estimado de PEC_{sw} de 0,019 µg/l.

2.3 Estudios de los efectos y cálculos de los valores PNEC

2.3.1 Algas

En un estudio extraído de una publicación científica, Robinson y cols. (2005)² evaluaron la toxicidad del enrofloxacino para las algas *Microcystis aeruginosa* (cianobacterias o algas verdiazules) y *Pseudokirchneriella subcapitata* (anteriormente *Selenastrum capricornutum*, algas verdes). Los valores EC50 correspondientes a *M. aeruginosa* y *P. subcapitata* fueron de 49 y 3.100 µg/l, respectivamente. La aplicación de un factor de valoración de 100 arroja un valor PNEC de 0,49 µg/l para las algas.

Es probable que los antibióticos sean tóxicos para las algas y las cianobacterias. Éste es uno de los principales motivos por los cuales la UE (EMEA/CVPM) obliga a realizar un ensayo de cianobacterias con todos los antibióticos. No se presta mayor atención a los datos de las algas verdes, pues su sensibilidad al enrofloxacino es más de 50 veces menor.

En líneas generales, el estudio de Robinson y cols. de 2005 es un artículo científico bien documentado que se ha publicado en una revista de acreditado rigor científico. Sin embargo, los datos del ensayo en las cianobacterias *Microcystis aeruginosa* no cumple los criterios de validez que se exigen en la directriz 201 de la OCDE. No se facilitó el coeficiente de variación (CV), pero la amplitud relativamente estrecha del intervalo de confianza del 95% alrededor de los valores estimados de EC50 indica cualitativamente una variación aceptable de los datos. Es improbable que las tasas de crecimiento hayan sido exponenciales y, por tanto, los ensayos se habrán realizado con toda probabilidad con una sensibilidad subóptima. Debería haberse indicado la correlación entre los parámetros medidos y el peso seco de la biomasa.

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

Dado que se desconoce como desaparece y el destino del enrofloxacin durante el ensayo, el CVMP no puede respaldar el uso de las concentraciones nominales para la determinaci3n de los valores de EC50. No est3 claro en qu3 medida podr3 haberse producido una recuperaci3n de la poblaci3n al final del periodo de ensayo. Con los datos sobre desaparici3n existentes, ser3 necesario emplear un m3todo de promedios ponderados en funci3n del tiempo.

Se utiliz3 la media geom3trica de la concentraci3n durante la exposici3n para calcular una medida del efecto m3s realista en comparaci3n con las concentraciones nominales seg3n se sugiere en la directriz 201 de la OCDE. S3lo se dispone de datos en dos puntos temporales, al comienzo y al final del estudio, en los que desgraciadamente no se indic3 el nivel exacto de recuperaci3n de la concentraci3n (menor del 20%).

Se calcula que la EC50 basada en la exposici3n inicial es de 51,45 $\mu\text{g/l}$ cuando se considera una EC50 de 49 $\mu\text{g/l}$ basada en la concentraci3n inicial nominal (equivalente a una recuperaci3n del 100%) y una recuperaci3n media inicial del 105% de la concentraci3n nominal.

Se calcula que la EC50 basada en la exposici3n final es de 4,9 $\mu\text{g/l}$ cuando se considera una EC50 de 49 $\mu\text{g/l}$ basada en la concentraci3n inicial nominal (equivalente a una recuperaci3n del 100%) y una recuperaci3n media del 10% de la concentraci3n nominal (media del intervalo de 0 al 20%). La media geom3trica de estos dos valores EC50 es de 15,9 $\mu\text{g/l}$.

El CVMP concluye que no es posible calcular un valor PNEC exacto para las cianobacterias a partir del estudio de Robinson y cols. de 2005. En consecuencia, no se ha obtenido ning3n cociente de riesgos (PEC/PNEC) para las cianobacterias.

2.3.2 Invertebrados acu3ticos (*Daphnia magna*)

Robinson y cols. (2005)² estudiaron la toxicidad del enrofloxacin para *Daphnia magna* (pulga de agua).

Aunque no se sigue la directriz de la OCDE recomendada, los resultados son suficientes para demostrar que no es probable que el enrofloxacin suponga ningun riesgo para los invertebrados acu3ticos. Por tanto, podr3 establecerse un valor de PNEC conservador en 10 $\mu\text{g/l}$. Utilizando este valor de PNEC y la PEC_{sw} demostrada anteriormente (0,019 $\mu\text{g/l}$), puede establecerse un cociente de riesgos menor de 0,01 para los invertebrados acu3ticos.

2.3.3 Peces

Robinson y cols. (2005)² estudiaron la toxicidad del enrofloxacin para el pez *Pimephales promelas*.

Aunque no se sigue la directriz de la OCDE recomendada, los resultados son suficientes para demostrar que no es probable que el enrofloxacin suponga ningun riesgo para los peces. Por tanto, podr3 establecerse un valor de PNEC conservador en 10 $\mu\text{g/l}$. Utilizando este valor de PNEC y la PEC_{sw} demostrada anteriormente (0,019 $\mu\text{g/l}$), puede establecerse un cociente de riesgos menor de 0,01 para los peces.

2.3.4 Microorganismos

El efecto del enrofloxacin sobre la transformaci3n del nitr3geno por los microorganismos del suelo se investig3 de conformidad con la directriz 216 de la OCDE y siguiendo el m3todo de ensayo C.21 de la UE.

Se comprob3 que el NOEC correspondiente al suelo margoso arenoso ensayado era de 2,9 mg de enrofloxacin por kg de suelo (masa seca). Se calcul3 que la EC50 para la transformaci3n del nitr3geno era superior a 29 mg/kg de suelo. A partir de estos datos puede concluirse que no existir3a riesgo alguno con concentraciones medioambientales 10 veces superiores al valor de PEC_{suelo} determinado anteriormente (542,9 $\mu\text{g/kg}$).

2.3.5 Plantas

Se presentó un ensayo de crecimiento de plantas terrestres de conformidad con la directriz 208 de la OCDE.

Se investigó el efecto del enrofloxacino sobre el nacimiento y el crecimiento de plantas terrestres de semillero. Se utilizaron las siguientes especies de ensayo : *Cucumis sativus* (pepino), *Lactuca sativa* (lechuga), *Phaseolus aureus* (judía mungo), *Avena sativa* (avena), *Triticum aestivum* (trigo) y *Secale cereale* (centeno).

Las semillas se plantaron en un suelo arenoso natural que contenía el producto ensayado en concentraciones nominales de 10, 31,6, 100, 316 y 1000 mg de enrofloxacino/kg de suelo seco (pepino, lechuga, judía mungo, avena y trigo) y de 3, 12, 48, 192 y 768 mg de enrofloxacino/kg de suelo seco (centeno), respectivamente.

No se observó ningún efecto dependiente de la concentración sobre el nacimiento de las plantas debido al enrofloxacino hasta la concentración más alta ensayada. Sin embargo, el enrofloxacino inhibió significativamente el crecimiento (en función del peso fresco por planta) de todas las especies del ensayo. En todas las especies se detectó un claro efecto dependiente de la concentración y se observaron valores de EC50 de 124 a 435 y valores NOEC menores de 10 hasta 100 mg/kg. El centeno fue la especie más sensible y mostró una EC50 de 124 mg/kg.

El ensayo con plantas sigue las directrices recomendadas sin desviaciones importantes y se llevó a cabo en cumplimiento de la BPL. Se cumplieron todos los criterios de validez de la directriz. Los valores de EC50 propuestos son aceptables y pueden usarse para obtener un valor PNEC de 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Utilizando este valor de PNEC y la PECsuelo demostrada anteriormente (542,9 µg/kg), puede establecerse un cociente de riesgos de 0,44 para las plantas.

También se presentó un estudio extraído de la literatura científica publicada, Boxall y cols (2006)³, pero no se le dio mayor consideración, ya que no contenía detalles suficientes. Se prefirió el estudio recién realizado para valorar el efecto del enrofloxacino sobre el nacimiento y el crecimiento de las plantas terrestres.

2.3.6 Lombrices

Se llevó a cabo un ensayo de reproducción de lombrices de conformidad con la directriz 222 de la OCDE.

El ensayo sigue las directrices recomendadas sin desviaciones importantes y se llevó a cabo según las BPL. Se cumplieron todos los criterios de validez de la directriz. Los valores de NOEC propuestos son aceptables y pueden usarse para obtener un valor PNEC de 100 mg/kg (100.000 µg/kg). Utilizando este valor de PNEC y la PECsuelo demostrada anteriormente (542,9 µg/kg), puede concluirse que el cociente de riesgos es mucho menor de 1 para las lombrices.

2.4 Caracterización de los riesgos

La caracterización de los riesgos se calcula a partir del cociente de riesgos (CR), que debería ser menor de 1 en todos los niveles taxonómicos para considerar que el enrofloxacino no representa ningún riesgo para el medio ambiente.

Puede concluirse que el enrofloxacino no supone riesgo alguno para los invertebrados de agua dulce, los peces, los microorganismos del suelo ni los invertebrados del suelo. Los modelos de niveles superiores también han revelado un riesgo insignificante para la contaminación de las aguas subterráneas.

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

El CVMP admite que el solicitante ha cumplido todos los requisitos para la evaluación de toxicidad para las plantas, es decir, nuevos datos de toxicidad y uso de la PECsuelo-estable basado en nuevos estudios sobre degradación.

El CVMP llegó a la conclusión de que la información sobre toxicidad para las cianobacterias presentada es insuficiente para realizar una caracterización completa de los riesgos, ya que la información hallada en la publicación de Robinson y cols. (2005) no permite, entre otras cosas, efectuar una evaluación completa de la validez de los datos y la concentración con la exposición. Sin embargo, el CVMP opina que un margen de más de 800 entre la PEC_{sw} calculada (0,019 µg/l) y la EC₅₀ calculada a partir de los datos del artículo de Robinson y cols. (15,9 µg/l) indica una exposición muy baja para las cianobacterias como consecuencia del uso de este producto y señala que el riesgo real para las cianobacterias es aceptable, lo cual es tranquilizador. En un estudio extraído de una publicación de Knapp y cols (2005)⁴, se señalaba que la exposición era muy baja.

MOTIVOS PARA RECOMENDAR LA CONCESIÓN DE UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se presentó un completo conjunto de datos necesarios para realizar una evaluación del riesgo medioambiental de conformidad con las directrices VICH y del CVMP. Algunos de los datos proceden de nuevos estudios efectuados en cumplimiento de las directrices de la OECD recomendadas y de la BPL; dichos estudios se realizaron a raíz de las cuestiones planteadas durante el procedimiento descentralizado. Otros datos se han obtenido de artículos revisados por comités y publicados en la literatura científica publicada. A partir de este conjunto de datos puede concluirse que el enrofloxacin, utilizado siguiendo las indicaciones del solicitante, no supone riesgo alguno para los invertebrados de agua dulce, los peces, los microorganismos del suelo, las plantas ni los invertebrados del suelo. Los modelos de niveles superiores también han revelado un riesgo insignificante para la contaminación de las aguas subterráneas.

El CVMP ha concluido de los nuevos estudios facilitados que el solicitante ha cumplido los requisitos para la evaluación de la toxicidad para las plantas.

El CVMP opina que la información sobre toxicidad para las cianobacterias presentada es insuficiente para realizar una caracterización completa de los riesgos, ya que la información hallada en el artículo revisado por un comité de Robinson y cols. (2005) no permite efectuar una evaluación completa de la validez de los datos y la concentración con la exposición, entre otros aspectos. Sin embargo, un margen de más de 800 entre la PEC_{sw} calculada y la EC₅₀ calculada a partir de los datos del artículo de Robinson y cols. indica una exposición muy baja para las cianobacterias como consecuencia del uso de este producto y señala que el riesgo real para las cianobacterias es aceptable, lo cual es tranquilizador.

Por consiguiente, el CVMP concluye que las objeciones planteadas por Alemania no deberían impedir la concesión de una autorización de comercialización y que el expediente presentado en el procedimiento de arbitraje cumple los requisitos necesarios con respecto a la evaluación del riesgo para las cianobacterias (algas verdiazules) y las plantas terrestres.

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.

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y
PROSPECTO**

El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.