

I LISA

VETERINAARRAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, LOOMALIHKIDE, MANUSTAMISVIISIDE JA TAOTLEJATE LOETELU LIHKMESRIIKIDES

<u>Liikmesriik</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi nimetus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Loomaliigid</u>	<u>Soovituslik annus</u>
Belgia	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% suukaudne lahus	Suukaudne lahus	100 mg/ml	Kanad ja kalkunid	50 ml ravimit 100 liitri vee kohta või 10 mg toimeainet kehakaalu kg kohta ööpäevas. Ravi peab kestma vähemalt 3 päeva. Salmonelloosi ravi korral tuleb ravikuuri pikendada 5 päevani.
Tšehhi Vabariik	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% suukaudne lahus	Suukaudne lahus	100 mg/ml	Kanad ja kalkunid	50 ml ravimit 100 liitri vee kohta või 10 mg toimeainet kehakaalu kg kohta ööpäevas. Ravi peab kestma vähemalt 3 päeva. Salmonelloosi ravi korral tuleb ravikuuri pikendada 5 päevani.
Saksamaa	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% suukaudne lahus	Suukaudne lahus	100 mg/ml	Kanad ja kalkunid	50 ml ravimit 100 liitri vee kohta või 10 mg toimeainet kehakaalu kg kohta ööpäevas. Ravi peab kestma vähemalt 3 päeva. Salmonelloosi ravi korral tuleb ravikuuri pikendada 5 päevani.
Iirimaa	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% suukaudne lahus	Suukaudne lahus	100 mg/ml	Kanad ja kalkunid	50 ml ravimit 100 liitri vee kohta või 10 mg toimeainet kehakaalu kg kohta ööpäevas. Ravi peab kestma vähemalt 3 päeva. Salmonelloosi ravi korral tuleb ravikuuri pikendada 5 päevani.
Poola	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% suukaudne lahus	Suukaudne lahus	100 mg/ml	Kanad ja kalkunid	50 ml ravimit 100 liitri vee kohta või 10 mg toimeainet kehakaalu kg kohta ööpäevas. Ravi peab kestma vähemalt 3 päeva. Salmonelloosi ravi korral tuleb ravikuuri pikendada 5 päevani.

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKE JÄRELDUSTE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

Unisol 10% suukaudne lahus sisaldab 1 ml ravimis toimeainena 100 mg enrofloksatsiini. Enrofloksatsiin on laia toimespektriga sünteetiline antimikroobne aine, mis kuulub antibiootikumide fluorokinoloonide rühma. Ravim on ette nähtud bakterite või mükoplasmade põhjustatud hingamisteede või seedetrakti haiguste raviks kanadel ja kalkunitel.

Detsentraliseeritud menetluse ajal märgati, et Unisol 10% suukaudse lahuse kasutamisega võib kaasneda suur keskkonnarisk seoses riskiga tsüanovetikatele ja maismaataimedele. Eelkõige seati kahtluse alla mõlema keskkonnariski hindamise kohta esitatud andmete adekvaatsus.

2. Keskkonnariski hindamine

Taotleja esitas Unisol 10% suukaudse lahuse keskkonnariski hinnangu, mis üldjoontes põhines kehtestatud suunistel ja soovitud. Esitatud keskkonnariski hinnang põhineb taotleja algatatud uutel uuringutel ja eelretsenseeritud ajakirjadest saadud kirjandusandmetel.

Veterinaarravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise koostöö programmi (VICH) suuniste kohaselt tehtud keskkonnariski I faasi hindamisel saadi Unisol 10% suukaudse lahuse kasutamisel broilerkanadel (10 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas 5 päeva jooksul) arvutuslikuks kontsentratsiooniks keskkonnas (PEC) üle 100 µg/kg pinnases, mille tõttu oli vaja II faasi hindamist. Vähemlevinud liigi – kalkuni – kohta tehtud arvutusi käesolevas esildises täiendavalt ei arutata, sest risk on igal juhul väiksem.

2.1. Keskkonnas säilimise uuringud

2.1.1 Metabolism ja ekskretsioon

Enrofloksatsiini peamine metaboliit on tsiprofloksatsiin. Tsiprofloksatsiin moodustab kanadel ainult 2% enrofloksatsiini metabolismi koguväljundist, mille tõttu eeldatakse, et metaboliitidega seotud potentsiaalset riski on võimalik hinnata kogujäägi lähenemist kasutades, eeldades et koguannus eritatakse lähteaine või selle metaboliitidena, mille toksilisus on sarnane lähteaine toksilisusega.

2.1.2 Adsorptsioon ja desorptsioon pinnases

Eelretsenseeritud ja vabalt kättesaadavates kirjandusallikates avaldatud uuring (Nowara *et al.*, 1997)¹ näitas, et enrofloksatsiin ja teised fluorokinoloonid adsorbeeruvad olulisel määral pinnases, millel on suur savimineraalide montmorilloniidi ja kaoliniidi kontsentratsioon, eelkõige fluorokinoloonide ioniseeritud karboksüülrühmade ja savikihtide vahetatavate katioonide vahelise elektrostaatilisest vastasmõju tõttu.

Koc väärtuseks arvutati 110 885 l/kg (geomeetriline keskmine).

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 Lagunemine pinnases

Märgistamata enrofloktsiini kadumist uuriti vastavalt OECD suunisele 307 neljas erineva orgaanilise süsiniku ja savi kontsentratsiooniga ning pH väärtusega pinnasetüübis.

Pinnase omadused ja saadud DT50- ja DT90-väärtused olid järgmised: DT50: 141, 103, 99 ja 149 päeva; DT90: 469, 342, 330 ja 495 päeva.

Katse järgib selle katse tegemise soovituslikke suuniseid oluliste kõrvalekalleteta ja see korraldati kooskõlas hea laboritavaga. Pinnasetüüpide arvu ja erinevusi peetakse vastuvõetavaks. DT50- ja DT90-väärtuste erinevused on suhteliselt väikesed. Halvimat võimalikku olukorda eeldades tuleb edasiseks hindamiseks (nt pinnase platoo-PEC-väärtuse PEC_{soil-plateau} arvutamisel) kasutada DT50 suurimat väärtust. Vähem konservatiivse lähenemise korral võib kasutada nelja DT50-väärtuse geomeetrilist keskmist, st 121 päeva.

Komitee märkis, et uuringu ülesehituses oli puudusi, kuid nõustus, et tulemusi võib kasutada PEC-väärtuse arvutamiseks.

2.2 PEC-väärtuste arvutamine

2.2.1 PEC_{soil-plateau}

Kehtivaid suuniseid kasutades on PEC_{soil-plateau} arvutuslik väärtus 542,9 µg/kg. Kui kasutada nelja pinnasetüübi DT50-väärtuse geomeetrilist keskmist, on PEC_{soil-plateau} 506 µg/kg.

2.2.2 Põhjavee PEC-väärtus (PEC_{gw})

Saadud PEC_{gw}-väärtus on 0,057 µg/l, mis on väiksem kui kriitiline piirväärtus 0,1 µg/l.

Üldiselt nõustus veterinaarravimite komitee, et on ebatõenäoline, et enrofloktsiin põhjustab olulist riski põhjaveele.

2.2.3 Pinnavee PEC-väärtus (PEC_{sw})

Veterinaarravimite komitee suunise „Veterinaarravimite keskkonnamõju hindamine“ ja VICH-suuniste GL6 ja GL38 rakendamisel saadi PEC_{sw}-väärtuseks 0,019 µg/l.

2.3 Toime uuringud ja arvutuslike mittetoimivate kontsentratsioonide (PNEC) arvutamine

2.3.1 Vetikad

Vabalt kättesaadavast kirjandusallikatest saadud uuringus (Robinson et al. (2005)) 2 uuriti enrofloktsiini toksilisust vetikatele *Microcystis aeruginosa* (tsüanobakter ehk nn sinivetikas) ja *Pseudokirchneriella subcapitata* (endise nimega *Selenastrum capricornutum*, rohevetikas). *M. aeruginosa* ja *P. subcapitata* EC50-väärtused olid vastavalt 49 ja 3100 µg/l. Hindamisteguri 100 rakendamisel saadakse vetikate jaoks PNEC-väärtus 0,49 µg/l.

On tõenäoline, et antibiootikumid on toksilised vetikatele ja tsüanobakteritele. See on peamine põhjus, miks Euroopa Liit (Euroopa Ravimiameti veterinaarravimite komitee) on muutnud kohustuslikuks kõigi antibiootikumide tsüanobakteritele avalduva mõju katsetamise. Edaspidi ei arutata rohevetikate kohta saadud andmeid, sest need olid enrofloktsiini enam kui 50 korda vähem tundlikud.

Publikatsioon Robinson et al. (2005) on iseloomult ülevaatlisk teadusartikkel, mis avaldati tuntud rahvusvahelises eelretsenseeritavas ajakirjas. Tsüanobakteri *Microcystis aeruginosa* katse andmed ei vasta siiski OECD 201. suunises nõutud valiidsuskriteeriumidele. Variatsioonikoefitsienti ei ole esitatud, kuid hinnangulise EC50-väärtuse suhteliselt kitsas 95% usaldusvahemik näitab kvalitatiivselt, et andmete variatsioon on vastuvõetav. On ebatõenäoline, et kasvukiirused olid eksponentsiaalsed, mille tõttu on katsed tõenäoliselt tehtud suboptimaalse tundlikkuse tingimustes. Esitama oleks pidanud ka mõõdetud parameetrite ja biomassi kuivkaalu vahelise korrelatsiooni.

² Robinson, A. A., Belden, J. B., Lydy, M. J. 2005. Toxicity of Fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Env. Toxicol Chem* 24: 423–430.

Arvestades enrofloksatsiini säilimise ja kadumise ebakindlust katse jooksul, ei saa veterinaarravimite komitee toetada nominaalkontsentratsioonide kasutamist EC50-väärtuste leidmisel. Ei ole selge, mil määral võis katseperioodi lõpus toimuda populatsiooni taastumine. Olemasolevate kadumise andmetega oleks vaja kasutada aja suhtes kaalutud keskmisi väärtusi.

Vastavalt samuti OECD 201. suunises soovitatule kasutati kokkupuuteaegse kontsentratsiooni geomeetrilist keskmist realistlikuma toime-näitaja suhte hindamiseks, võrreldes nominaalkontsentratsioonidega. Olemas on andmed ainult kahe andmepunkti kohta (uuringu algus ja lõpp), mille korral kahjuks ei ole näidatud kontsentratsiooni taastumise täpset taset (vähem kui 20%).

Algsel kokkupuutekontsentratsioonil põhinev EC50-väärtus on hinnanguliselt 51,45 µg/l, kui arvesse võtta nominaalsel algkontsentratsioonil põhinevat EC50-väärtust 49 µg/l (võrdub 100% taastumisega) ja algset keskmist taastumist 105% nominaalkontsentratsioonist.

Lõplikul kokkupuutekontsentratsioonil põhinev EC50-väärtus on hinnanguliselt 4,9 µg/l, kui arvesse võtta nominaalsel algkontsentratsioonil põhinevat EC50-väärtust 49 µg/l (võrdub 100% taastumisega) ja nominaalkontsentratsiooni keskmist 10% taastumist (vahemiku 0–20% keskmine). Nende kahe EC50-väärtuse geomeetriline keskmine on 15,9 µg/l.

Veterinaarravimite komitee järeldas, et täpse PNEC-väärtuse hindamine publikatsiooni Robinson et al. (2005) alusel ei ole tsüanobakterite kohta võimalik. Seega ei ole võimalik tuletada riskikoefitsienti (PEC/PNEC) tsüanobakterite kohta.

2.3.2 Veeselgrootud (*Daphnia magna*)

Publikatsioon Robinson et al. (2005)² käsitles enrofloksatsiini toksilisust selgrootu *Daphnia magna* (vesikirp) suhtes.

Kuigi uuring ei ole tehtud OECD suuniste soovitude järgi, on tulemused küllaldased, et näidata, et tõenäoliselt ei ole enrofloksatsiin veeselgrootutele ohtlik. PNEC konservatiivseks väärtuseks võib seega määrata 10 µg/l. Kasutades nimetatud PNEC-väärtust ja ülalmääratud PEC_{sw}-väärtust (0,019 µg/l), võib veeselgrootute jaoks määrata riskikoefitsiendi <0,01.

2.3.3 Kalad

Publikatsioon Robinson et al. (2005)² käsitles enrofloksatsiini toksilisust kala *Pimephales promelas* (pakspea-lepamaim) suhtes.

Kuigi uuring ei ole tehtud OECD suuniste soovitude järgi, on tulemused küllaldased, et näidata, et tõenäoliselt ei ole enrofloksatsiin kaladele ohtlik. PNEC konservatiivseks väärtuseks võib seega määrata 10 µg/l. Kasutades PNEC-väärtust ja ülalmääratud PEC_{sw}-väärtust (0,019 µg/l), võib kalade jaoks määrata riskikoefitsiendi <0,01.

2.3.4 Mikroorganismid

Enrofloksatsiini toimet mullaorganismide lämmastikutransformatsioonile uuriti vastavalt OECD 216. suunisele ja Euroopa Liidu katsemeetodile C.21.

Katsetatud liivsavi-põllumulla NOEC-väärtus oli 2,9 mg enrofloksatsiini kg pinnase kohta (kuivmass). Lämmastikutransformatsiooni EC50 oli hinnanguliselt üle 29 mg kg pinnase kohta. Nende andmete põhjal võib järeldada, et keskkonnakontsentratsioonidel, mis on 10 korda suuremad kui ülal määratud pinnase PEC_{soil}-väärtus (542,9 µg/kg), risk puudub.

2.3.5 Taimed

Esitati OECD 208. suunisele vastava maismaataimede kasvu katse tulemused.

Uuriti enrofloksatsiini toimet maismaataimede seemikute tärkamisele ja kasvule. Kasutati järgmisi katseliike: *Cucumis sativus* (harilik kurk), *Lactuca sativa* (aedsalat), *Phaseolus aureus* (mung), *Avena sativa* (harilik kaer), *Triticum aestivum* (harilik nisu) ja *Secale cereale* (harilik rukis).

Seemned asetati looduslikku liivasesse mulda, mis sisaldas katsetatavat ainet nominaalkontsentratsioonides 10; 31,6; 100; 316 ja 1000 mg enrofloksatsiini kg kuiva pinnase kohta (kurk, salat, mung, kaer ja nisu) ning 3, 12, 48, 192 ja 768 mg enrofloksatsiini kg kuiva pinnase kohta (rukis).

Kuni suurimate katsetatud kontsentratsioonideni puudus enrofloksatsiinil kontsentratsiooniõltuv toime seemikute tärkamisele. Samal ajal pärssis enrofloksatsiin kõigi katsetatud liikide kasvu märkimisväärselt (taime kaalu suurenemise järgi). Kõigi katsetatud liikude korral esines selge kontsentratsiooniõltuv toime ning EC50- ja NOEC-väärtused olid vastavalt vahemikus 124–435 ja <10–100 mg/kg. Rukis oli kõige tundlikum liik, mille EC50-väärtus oli 124 mg/kg.

See taimedega tehtud katse järgib selle katse tegemise soovituslikke suuniseid oluliste kõrvalekalleteta ja see tehti kooskõlas hea laboritavaga. Suunise valiidsuskriteeriumid olid täidetud. Näidatud EC50-väärtused olid vastuvõetavad ja neid võib kasutada PNEC-väärtuse arvutamiseks, mis oli 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Kasutades seda PNEC-väärtust ja ülal määratud PECsoil-väärtust (542,9 µg/kg), võib taimede jaoks määrata riskikoefitsiendi 0,44.

Esitati ka vabalt kättesaadavas kirjanduses avaldatud uuringu Boxall et al. (2006)³ tulemused. Seda uuringut edasi ei arutatud, sest see ei olnud piisavalt üksikasjalik. Enrofloksatsiini toime hindamiseks eelistati hiljuti tehtud uuringut maismaataimede seemikute tärkamise ja kasvu kohta.

2.3.6 Vihmaussid

Tehti OECD 222. suunisele vastav vihmausside reproduktsioonikatse.

Katse järgib selle katse tegemise soovituslikke suuniseid oluliste kõrvalekalleteta ja see tehti kooskõlas hea laboritavaga. Suunise valiidsuskriteeriumid olid täidetud. Näidatud EC50-väärtused olid vastuvõetavad ja neid võib kasutada PNEC-väärtuse arvutamiseks, mis oli 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Kasutades seda PNEC-väärtust ja ülal määratud PECsoil-väärtust (542,9 µg/kg), võib vihmausside jaoks määrata riskikoefitsiendi, mis jääb oluliselt alla 1.

2.4 Riskide iseloomustus

Riskide iseloomustus arvutatakse riskikoefitsiendi (RQ) alusel, mis peaks enrofloksatsiini keskkonnariski puudumise näitamiseks olema kõigil taksonoomilistel tasemetel alla 1.

Võib järeldada, et enrofloksatsiin ei ole ohtlik magevee selgrootutele, kaladele, pinnase mikroorganismidele ja pinnase selgrootutele. Kõrgema astme modelleerimisel on selgunud kaduvväike põhjavee saastumise risk.

Veterinaarravimite komitee on arvamisel, et taotleja on täitnud kõik taimede toksilisuse hindamise nõuded ehk esitanud uued toksilisuse andmed ja uutel degradatsiooniuuringutel tuleneva PECsoil-plateau-väärtuse kasutamise.

³ Boxall, A. B. A., Johnson, P., Smith, E. J., Sinclair, C. J., Stutt, E., Levy, L. S. Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants. *J Agric Food Chem*: 2006;54, 2288–97.

Veterinaarravimite komitee järeldas, et esitatud teave toksilisuse kohta tsüanobakterite suhtes on ebapiisav riski täielikuks iseloomustamiseks, sest eelretsenseeritud publikatsioonist Robinson et al. (2005) saadud teave ei võimalda täielikult hinnata näiteks andmete valiidsust ja kokkupuutekontsentratsiooni. Veterinaarravimite komitee on siiski seisukohal, et üle 800-kordne erinevus hinnangulise PEC_{sw}-väärtuse (0,019 µg/l) ja publikatsioonis Robinson et al. kirjeldatud uuringu andmete alusel arvutatud EC50-väärtuse (15,9 µg/l) vahel näitab toote kasutamisest tingitud väga väikest kokkupuudet tsüanobakterite suhtes ja kinnitab, et tegelik risk tsüanobakteritele on vastuvõetav. Vabalt kättesaadavas kirjanduses ilmunud artikkel Knapp et al. (2005)⁴ näitas, et kokkupuude on väga väike.

MÜÜGILOA ANDMISE SOOVITUSE ALUSED

Esitati põhjalik andmekogum, mida on vaja VICH ja veterinaarravimite komitee suunistele tugineva keskkonnamis riski hindamise läbiviimiseks. Osa andmetest pärinevad uuest uuringutest, mis on tehtud vastavalt OECD suunistele ja kooskõlas hea laboritavaga, kusjuures need uuringud tehti pärast detsentraliseeritud menetluses küsimuste tekkimist. Ülejäänud andmed pärinevad eelretsenseeritud artiklitest, mis on publitseeritud vabalt kättesaadavas kirjanduses. Selle andmekogumi põhjal järeldatakse, et taotleja näidustuste kohasel kasutamisel ei ole enrofloksatsiin ohtlik magevee selgrootutele, kaladele, pinnase mikroorganismidele, taimedele ega pinnase selgrootutele. Kõrgema astme modelleerimisel on selgunud väga väike põhjavee saastamise risk.

Veterinaarravimite komitee järeldab uute uuringute põhjal, et taotleja on täitnud taimedele toksilisuse hindamise nõuded.

Veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et esitatud teave toksilisuse kohta tsüanobakterite suhtes on ebapiisav riski täielikuks iseloomustamiseks, sest eelretsenseeritud publikatsioonist Robinson et al. (2005) saadud teave ei võimalda täielikult hinnata näiteks andmete valiidsust ja kokkupuutekontsentratsiooni. Samas näitab üle 800-kordne erinevus hinnangulise PEC_{sw}-väärtuse (0,019 µg/l) ja publikatsioonis Robinson et al. kirjeldatud uuringu andmete alusel arvutatud EC50-väärtuse (15,9 µg/l) vahel toote kasutamisest tingitud väga väikest kokkupuudet tsüanobakterite suhtes ja kinnitab, et tegelik risk tsüanobakteritele on vastuvõetav.

Veterinaarravimite komitee otsustas seega, et Saksamaa tõstatatud vastuväited ei takista müügiloo andmist ja esildismenetluse käigus esitatud dokumentatsioon vastab riski hindamise nõuetele tsüanobakterite ja maismaataimede korral.

⁴ Knapp, C. W., Cardoza, L. A., Hawes, J. N., Wellington, E. M. H., Larive, C. K., Graham, D. W. Fate and Effects of Enrofloxacin in Aquatic Systems under Different Light Conditions. Environmental Science & Technology. 2005;39:9140–6.

III LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, kehtiv pakendi märgistus ja kehtiv infoleht on lõppversioonid, mis saavutati koordineerimisrühma menetluse käigus.