

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA,
ELÄINLÄÄKKEEN VAHVUUKSISTA, KOHDE-ELÄINLAJEISTA,
ANTOREITEISTÄ, JA HAKIJASTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Eläinlajit</u>	<u>Suosittelava annos</u>
Belgia	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spain	Unisol 10% Oraaliliuos	Oraaliliuos	100mg/ml	Kanat ja kalkkunat	50 ml valmistetta 100 vesilitraa kohti tai 10 mg vaikuttavaa ainetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Hoitoa pitäisi jatkaa vähintään kolmen vuorokauden ajan. Salmonelloosin hoitoa varten hoidon kesto on pidennettävä viiteen vuorokauteen.
Tšekin tasavalta	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spain	Unisol 10% Oraaliliuos	Oraaliliuos	100mg/ml	Kanat ja kalkkunat	50 ml valmistetta 100 vesilitraa kohti tai 10 mg vaikuttavaa ainetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Hoitoa pitäisi jatkaa vähintään kolmen vuorokauden ajan. Salmonelloosin hoitoa varten hoidon kesto on pidennettävä viiteen vuorokauteen.
Saksa	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spain	Unisol 10% Oraaliliuos	Oraaliliuos	100mg/ml	Kanat ja kalkkunat	50 ml valmistetta 100 vesilitraa kohti tai 10 mg vaikuttavaa ainetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Hoitoa pitäisi jatkaa vähintään kolmen vuorokauden ajan. Salmonelloosin hoitoa varten hoidon kesto on pidennettävä viiteen vuorokauteen.
Irlanti	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spain	Unisol 10% Oraaliliuos	Oraaliliuos	100mg/ml	Kanat ja kalkkunat	50 ml valmistetta 100 vesilitraa kohti tai 10 mg vaikuttavaa ainetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Hoitoa pitäisi jatkaa vähintään kolmen vuorokauden ajan. Salmonelloosin hoitoa varten hoidon kesto on pidennettävä viiteen vuorokauteen.
Puola	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spain	Unisol 10% Oraaliliuos	Oraaliliuos	100mg/ml	Kanat ja kalkkunat	50 ml valmistetta 100 vesilitraa kohti tai 10 mg vaikuttavaa ainetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Hoitoa pitäisi jatkaa vähintään kolmen vuorokauden ajan. Salmonelloosin hoitoa varten hoidon kesto on pidennettävä viiteen vuorokauteen.

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISISTÄ JOHTOPÄÄTÖKSISTÄ

1. Johdanto

Unisol 10% Oraaliliuos sisältää vaikuttavana aineena 100 mg enrofloksoasiinia yhtä millilitraa valmistetta valmistetta kohti. Enrofloksoasiini on synteettinen, laajakirjoinen, mikrobeja tuhoava aine, joka kuuluu fluorokinoloneiksi kutsuttujen antibioottien ryhmään. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kanojen ja kalkkunoiden bakteerien tai mykoplasman aiheuttamien hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan sairauksien hoitoon.

Hajautetun menettelyn aikana ilmaistiin huolenaiheita, että Unisol 10% Oraaliliuos saattaa aiheuttaa vakavan ympäristöriskin sinilevälle ja maakasveille. Kyseenalaiseksi asetettiin etenkin näitä kahta asiaa koskevien ympäristöriskien arviointitietojen riittävyys.

2. Ympäristöriskien arviointi

Hakija toimitti Unisol 10 % Oraaliliuos -lääkevalmistetta koskevan ympäristöriskien arvioinnin, jossa yleisesti noudatettiin voimassaolevia ohjeistoja ja suosituksia. Hakijan toimittama ympäristöriskien arviointiraportti perustuu hakijan käynnistämiin uusiin tutkimuksiin ja tieteellisesti tarkastetuista lehdistä saatuihin kirjallisiin tietoihin.

Vaiheen I VICH:n ohjeiston mukaisessa ympäristöriskien arvioinnissa päädytään Unisol 10 % Oraaliliuosin ja broilerikanojen osalta (10 mg elopainokiloa kohti vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan) yli 100 µg/kg:n ennakoituun pitoisuuteen ympäristössä (maaperässä). Näin ollen tarvittiin vaiheen II arviointi. Toissijaista lajia, kalkkunoida, koskevien laskelmien käsittelyä ei jatkettu tässä käsittelypyynnössä, koska riski on joka tapauksessa pienempi.

2.1. Ympäristövaikutustutkimukset

2.1.1 Metabolia ja erityys

Enrofloksoasiinin päämetaboliitti on siprofloksoasiini. Koska siprofloksoasiini edustaa vain 2 % enrofloksoasiinin metabolian tuloksesta kanoissa, oletetaan, että mahdollinen metaboliittien riski katetaan käyttämällä kokonaisjäämämenetelmää olettaen, että kokonaisannos erittyy lähtöaineena tai metaboliitteina, joiden toksisuus vastaa lähtöaineen toksisuutta.

2.1.2 Adsorboituminen maaperään ja desorboituminen

Tieteellisesti tarkastetussa ja julkisessa kirjallisuudessa julkaistu tutkimus (Nowara et al. 1997)¹ osoitti, että enrofloksoasiini ja muut fluorokinolonit adsorboituvat voimakkaasti maaperään, jonka savimineraaleja edustavien montmorilloniitin ja kaoliniitin on korkea. Adsorboituminen tapahtuu pääasiassa ionisoituneiden, karboksyloituneiden fluorokinolonien ja savikerrosten sisäisten vaihtuvien kationien välisen sähköstaattisen vuorovaikutuksen avulla.

Koc-arvoksi laskettiin 110 885 l kg⁻¹ (geometrinen keskiarvo).

2.1.3 Maaperän vaurioituminen

Leimatun enrofloksoasiinin häviämistä tutkittiin OECD:n ohjeen nro 307 mukaisesti neljässä erilaisessa maaperässä, jotka sisälsivät eri määriä orgaanista hiiltä ja savea ja joiden pH-arvot olivat erilaiset.

Maaperän ominaisuudet ja tutkimuksista saadut DT50- ja DT90-arvot olivat seuraavat: DT50: 141, 103, 99 ja 149 vuorokautta; DT90: 469, 342, 330 ja 495 vuorokautta.

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

Testissä noudatetaan suositeltua testiohjetta ilman merkittäviä poikkeamia. Testi suoritettiin hyvän laboratoriokäytännön mukaisesti. Maaperätyyppien lukumäärä ja vaihtelu katsottiin hyväksyttäväksi. DT50- ja DT90 -arvojen väliset erot ovat suhteellisen pieniä. Jos kuvitellaan pahin mahdollinen tapaus, jatkoarvioinnissa pitäisi käyttää korkeinta DT50-arvoa (esim. PEC_{maaperä}-laskelmia). Jos valitaan vähemmän konservatiivinen lähestymistapa, voidaan käyttää neljän DT50-arvon geometrista keskiarvoa eli 121 vuorokautta.

Komitea totesi, että tutkimuksen suunnittelussa oli puutteita, mutta se hyväksyi tulosten käytön PEC-laskelmissa.

2.2 PEC-arvojen laskenta

2.2.1 PEC_{maaperä}

Nykyisten ohjeiden mukaan laskettu PEC_{maaperä} on 542,9 µg/kg. Jos käytetään neljän maaperätyypin DT50-arvojen geometrista keskiarvoa, PEC_{maaperä} on 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{pohjavesi} (PEC_{gw})

Saatu PEC_{gw}-arvo on 0,057 µg/l, joka alittaa 0,1 µg/l:n kriittisen laukaisuarvon.

Eläinlääkekomitea oli kaiken kaikkiaan sitä mieltä, että enrofloksasiini ei todennäköisesti aiheuta merkittävää riskiä pohjavedelle.

2.2.3 PEC_{pintavesi} (PEC_{sw})

Soveltamalla eläinlääkekomitean eläinlääkevalmisteiden ympäristövaikutuksia koskevia arviointiohjeita yhdessä VICH:n ohjeiden GL6 ja GL38 kanssa saadaan arvioiduksi PEC_{sw}-arvoksi 0,019 µg/l.

2.3. 2.3. Vaikutustutkimukset ja PNEC-arvojen laskenta

2.3.1 Levät

Avoimesta kirjallisuudesta saadussa tutkimuksessa (Robinson et al. (2005)² tutkittiin enrofloksasiinin myrkyllisyyttä *Microcystis aeruginosa* -levälle (syanobakteerit eli sinilevät) ja *Pseudokirchneriella subcapitata* -levälle (aiempi nimitys *Selenastrum capricornutum*, viherlevä). *Microcystis aeruginosa* - ja *Pseudokirchneriella subcapitata* -levien EC50-arvot olivat 49 ja 3 100 µg/l. Soveltamalla arviointikerrointa 100, tämä johtaa levien osalta 0,49 µg/l:n PNEC-arvoon.

Antibiootit ovat todennäköisesti myrkyllisiä leville ja syanobakteereille. Tämä on pääasiallinen syy siihen, että EU (EMEA/Eläinlääkekomitea) on säätänyt syanobakteerien testaamisen pakolliseksi kaikkien antibioottien osalta. Viherlevää koskevien tietojen käsittelyä ei jatketa, koska se oli yli 50 kertaa vähemmän herkkä enrofloksasiinille.

Robinson et al.:n tutkimus vuodelta 2005 on kaiken kaikkiaan hyvin raportoitu tieteellinen julkaisu, joka on julkaistu luotettavassa tieteellisesti tarkastetussa kansainvälisessä lehdessä. *Microcystis aeruginosa* -syanobakteeria koskevan testin tiedot eivät kuitenkaan täytä OECD:n ohjeen nro 201 pätevyyskriteereitä. Variaatiokerrointa (CoV) ei ilmoitettu, mutta arvioitujen EC50-arvojen 95 %:n luottamusvälin suhteellisen pieni vaihtelu osoittaa kvalitatiivisesti, että tiedoissa esiintyy hyväksyttävää vaihtelua. Kasvu ei todennäköisesti ole ollut eksponentiaalista, ja näin ollen testin herkkyys on todennäköisesti jäänyt alle optimaalisen tason. Mitattujen parametrien ja biomassan kuivapainon välinen korrelaatio olisi pitänyt ilmoittaa.

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

Koska ei ole varmuutta siitä, mitä enrofloxasiinille tapahtui kokeen aikana, eikä sen häviämisestä, eläinlääkekomitea ei voi kannattaa nimellisten pitoisuuksien käyttöä EC50-arvojen määrittämiseksi. On epäselvää, missä määrin on saattanut tapahtua kannan palautumista testauskauden päätyttyä. Olemassa olevien häviämistietojen nojalla menetelmänä pitäisi käyttää aikapainotettua keskiarvopitoisuutta.

Geometrista keskiarvopitoisuutta käytettiin arvioimaan realistisempaa vaikutuksen mittaa nimellisiin pitoisuuksiin verrattuna, kuten on ehdotettu myös OECD:n ohjeessa nro 201. Saatavilla on vain kaksi arvopistettä eli tutkimuksen alku ja loppu. Näissä ei valitettavasti ole ilmoitettu tarkkaa pitoisuuden palautumistasoa (alle 20 %).

EC50-arvon, joka perustuu alustavaan altistuspitoisuuteen, voidaan arvioida olevan 51,45 µg/l, kun otetaan huomioon 49 µg/l:n EC50-arvo, joka perustuu nimellisiin aloituspitoisuuksiin (vastaa 100 %:n saantoa) ja nimellisen pitoisuuden alustavaan 105 %:n keskimääräiseen saantoon.

EC50-arvon, joka perustuu lopulliseen altistuspitoisuuteen, voidaan arvioida olevan 4,9 µg/l, kun otetaan huomioon 49 µg/l:n EC50-arvo, joka perustuu nimellisiin aloituspitoisuuksiin (vastaa 100 %:n saantoa) ja nimellisen pitoisuuden 10 %:n keskimääräiseen saantoon (0–20 %:n vaihtelun välinen keskiarvo). EC50-arvojen geometrinen keskiarvo on 15,9 µg/l.

Eläinlääkekomitea katsoo, että Robinson et al.:n vuoden 2005 tutkimuksen perusteella ei voida arvioida syanobakteerien tarkkaa PNEC-arvoa. Näin ollen syanobakteerien osalta ei saatu selville riskiastetta (PEC/PNEC).

2.3.2 Vesiselkärangattomat (*Daphnia magna*)

Robinson et al.:n tutkimuksessa (2005)2 tutkittiin enrofloxasiinin myrkyllisyyttä *Daphnia magna* -lajille (vesikirppu).

Vaikka tutkimuksessa ei noudateta suositeltuja OECD:n ohjeita, tulokset riittävät osoittamaan, että enrofloxasiini ei todennäköisesti aiheuta riskiä vesiselkärangattomille. Konservatiiviseksi PNEC-arvoksi voitaisiin näin ollen määrittää 10 µg/l. Käyttämällä tätä PNEC-arvoa ja yllä määritettyä PEC_{sw}-arvoa (0,019 µg/l) vesiselkärangattomille voidaan riskitasoksi määrittää alle 0,01.

2.3.3 Kalat

Robinson et al.:n tutkimuksessa (2005)2 tutkittiin enrofloxasiinin myrkyllisyyttä *Pimephales promelas* -lajille (paksupäämutu).

Vaikka tutkimuksessa ei noudateta suositeltuja OECD:n ohjeita, tulokset riittävät osoittamaan, että enrofloxasiini ei todennäköisesti aiheuta riskiä kaloille. Konservatiiviseksi PNEC-arvoksi voitaisiin näin ollen määrittää 10 µg/l. Käyttämällä tätä PNEC-arvoa ja yllä määritettyä PEC_{sw}-arvoa (0,019 µg/l) kaloille voidaan riskitasoksi määrittää alle 0,01.

2.3.4 Mikro-organismit

Enrofloxasiinin vaikutusta maaperän organismien aiheuttamaan typen transformaatioon tutkittiin OECD:n ohjeen nro 216 ja EU:n testausmenetelmän C.21 mukaisesti.

Testatun savisen hiekkakentän maaperän NOEC-arvoksi saatiin 2,9 mg enrofloxasiinia kilogrammaa maata kohti (kuivamassa). Typen transformaatiota koskevaksi EC50-arvoksi arvioitiin yli 29 mg kilogrammaa maata kohti. Näiden tietojen perusteella voidaan päätellä, että riskiä ei olisi, jos ympäristön pitoisuudet olisivat kymmenkertaiset verrattuna yllä määritettyyn PEC_{maaperä}-arvoon (542,9 µg/kg).

2.3.5 Kasvit

Toimitettiin OECD-ohjeen nro 208 mukainen maakasvien kasvutesti.

Tutkittiin enroflokasiinin vaikutusta maakasvien siementen taimettumiseen ja kasvuun. Käytettiin seuraavia testilajeja: *Cucumis sativus* (kurkku), *Lactuca sativa* (lehtisalaatti), *Phaseolus aureus* (mung-papu), *Avena sativa* (kaura), *Triticum aestivum* (vehnä) ja *Secale cereale* (ruis).

Siemenet istutettiin luonnostaan hiekkaiseen maaperään, joka sisälsi nimellisiä pitoisuuksia testattavaa ainetta seuraavasti: 10, 31,6, 100, 316 ja 1 000 mg enroflokasiinia kilogrammaa kuivaa maata kohti (kurkku, lehtisalaatti, mung-papu, kaura ja vehnä) ja 3, 12, 48, 192 ja 768 mg enroflokasiinia kilogrammaa kuivaa maata kohti (ruis).

Suurimpaan testattuun pitoisuuteen saakka ei esiintynyt pitoisuudesta riippuvaa enroflokasiinin vaikutusta siementen taimettumiseen. Enroflokasiini kuitenkin ehkäisi merkittävästi kaikkien testattujen kasvilajien kasvua (kasvikohtaisen tuorepainon perusteella). Kaikkien testattujen kasvilajien osalta ilmeni selkeä pitoisuudesta riippuva vaikutus, ja EC50- ja NOEC-arvot olivat 124–435 ja alle 10–100 mg/kg. Ruis oli kasvilajeista herkin. Sen EC50-arvo oli 124 mg/kg.

Kasvitestissä noudatetaan suositeltua testiohjetta ilman merkittäviä poikkeamia. Testi suoritettiin hyvän laboratoriokäytännön mukaisesti. Kaikki ohjeen pätevyyskriteerit täyttyivät. Ehdotetut EC50-arvot ovat hyväksyttäviä, ja niitä voidaan käyttää 1,24 mg/kg:n (1 240 µg/kg) PNEC-arvon johtamiseen. Käyttämällä tätä PNEC-arvoa ja yllä määritettyä PEC_{maaperä}-arvoa (542,9 µg/kg) kasvien riskiasteeksi voidaan määrittää 0,44.

Toimitettiin myös avoimesta kirjallisuudesta saatu Boxall et al.:n tutkimus (2006)³. Tutkimuksen arviointia ei jatkettu, koska sen sisältämät yksityiskohdat olivat riittämättömiä. Arvioinnissa suositettiin uutta tutkimusta enroflokasiinin vaikutuksesta maakasvien taimettumiseen ja kasvuun.

2.3.6 Kastemadot

Suoritettiin OECD:n ohjeen nro 222 mukainen kastematojen lisääntymistesti.

Testissä noudatetaan suositeltua testiohjetta ilman merkittäviä poikkeamia. Testi suoritettiin hyvän laboratoriokäytännön mukaisesti. Kaikki ohjeen pätevyyskriteerit täyttyivät. Ehdotetut NOEC-arvot ovat hyväksyttäviä, ja niitä voidaan käyttää 100 mg/kg:n (100 000 µg/kg) PNEC-arvon johtamiseen. Käyttämällä tätä PNEC-arvoa ja yllä määritettyä PEC_{maaperä}-arvoa (542,9 µg/kg) kastematojen riskiosamäärän voidaan päätellä olevan runsaasti alle 1.

2.4 Riskinluonnehdinta

Riskinluonnehdinta lasketaan riskiasteen (RQ, risk quotient) perusteella. Riskiasteen pitäisi olla alle 1 kaikilla taksonomisilla tasoilla, jotta voitaisiin katsoa, että enroflokasiini ei aiheuta riskiä ympäristölle.

Voidaan katsoa, että enroflokasiini ei aiheuta riskiä makean veden selkärangattomille, kaloille, maaperän mikro-organismeille tai maaperän selkärangattomille. Korkeamman tason mallintamisessa on käynyt ilmi myös vähäpätöinen pohjaveden saastumisen riski.

Eläinlääkekomitea katsoo, että hakija on täyttänyt kaikki vaatimukset, jotka koskevat myrkyllisyyden arvioimista kasveille eli toimittanut uutta toksisuustietoa ja PEC_{maaperä}-arvon käyttämistä uusiin hajoamistutkimuksiin perustuen.

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

Eläinlääkekomitea katsoi, että toimitetut tiedot, jotka koskevat valmisteen myrkyllisyyttä syanobakteereille, eivät riitä täysimääräiseen riskinluonnehdintaan, koska Robinson et al.:n vuoden 2005 tieteellisesti tarkastetusta julkaisusta löytyvät tiedot eivät tarjoa mahdollisuutta esimerkiksi tietojen pätevyyden ja altistuspitoisuuden täydelliseen arviointiin. Eläinlääkekomitea katsoo kuitenkin, että yli 800:n liikkumavara arvioidun PEC_{sw}-arvon (0,019 µg/l) ja Robinson et al.:n julkaisun tietojen perusteella lasketun EC₅₀-arvon (15,9 µg/l) välillä osoittaa, että syanobakteerien altistuminen tämän valmisteen käytön seurauksena on erittäin vähäistä ja vahvistaa, että todellinen riski syanobakteereille voidaan hyväksyä. Avoimesta kirjallisuudesta saatu tutkimus, Knapp et al. (2005)⁴, osoitti, että altistuminen on erittäin vähäistä.

MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISTÄ KOSKEVAN SUOSITUKSEN PERUSTEET

Toimitettiin kattavat tiedot, joita tarvitaan ympäristöriskien arvioinnin suorittamiseen VICH:n ja eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti. Eräät tiedoista ovat uusia, suositeltujen OECD:n ohjeiden mukaisesti suoritettuja ja hyvän laboratoriokäytännön mukaisia tutkimuksia. Nämä tutkimukset suoritettiin hajautetun menettelyn yhteydessä esitettyjen kysymysten jälkeen. Muut tiedot on saatu avoimessa kirjallisuudessa julkaistuista tieteellisesti tarkastetuista artikkeleista. Näiden tietojen perusteella katsotaan, että enrofloxasiini, jota käytetään hakijan käyttöaiheiden mukaisesti, ei aiheuta riskiä makean veden selkärangattomille, kaloille, maaperän mikro-organismeille, kasveille tai maaperän selkärangattomille. Korkeamman tason mallintamisessa on lisäksi paljastunut merkityksettömän alhainen pohjaveden saastumisen riski.

Eläinlääkekomitea katsoo hakijan toimittamien uusien tutkimusten nojalla, että hakija on täyttänyt vaatimukset, jotka koskevat arviointia valmisteen toksisuudesta kasveille.

Eläinlääkekomitea on sitä mieltä, että toimitetut tiedot, jotka koskevat valmisteen myrkyllisyyttä syanobakteereille, eivät riitä täysimääräiseen riskinluonnehdintaan, koska Robinson et al.:n vuoden 2005 vertaisarvioidusta tutkielmasta löytyvät tiedot eivät tarjoa mahdollisuutta esimerkiksi tietojen pätevyyden ja altistuspitoisuuden täydelliseen arviointiin. Yli 800:n liikkumavara arvioidun PEC_{sw}-arvon ja Robinson et al.:n tutkielman tietojen perusteella lasketun EC₅₀-arvon välillä osoittaa, että altistuminen syanobakteereille tämän tuotteen käytön seurauksena on erittäin vähäistä ja vahvistaa, että todellinen riski syanobakteereille voidaan hyväksyä.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoo, että Saksan esittämien vastalauseiden ei pitäisi estää myyntiluvan myöntämistä ja että asiakirjat, jotka toimitettiin lausuntomenettelyn yhteydessä, täyttävät tarvittavat vaatimukset syanobakteerien (sinilevän) ja maakasvien riskinarvioiden osalta.

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.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, PAKKAUSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Voimassa oleva valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.