

I PRIEDAS

**VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMO,
PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIŲ, VARTOJIMO BŪDŲ, PAREIŠKĖJŲ VALSTYBĖSE
NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Farmacinė forma:</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Paskirties gyvūnų rūšys</u>	<u>Rekomenduojama dozė</u>
Belgija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% Geriamasis tirpalas	Geriamasis tirpalas	100mg/ml	Vištos ir kalakutai	50 ml preparato 100 litrų vandens arba 10 mg veikliosios medžiagos vienam kilogramui kūno svorio per dieną. Gydytas turi trukti mažiausiai 3 dienas. Salmoneliozės atveju gydymą reikėtų pratęsti iki 5 dienų.
Čekijos Respublika	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% Geriamasis tirpalas	Geriamasis tirpalas	100mg/ml	Vištos ir kalakutai	50 ml preparato 100 litrų vandens arba 10 mg veikliosios medžiagos vienam kilogramui kūno svorio per dieną. Gydytas turi trukti mažiausiai 3 dienas. Salmoneliozės atveju gydymą reikėtų pratęsti iki 5 dienų.
Vokietija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% Geriamasis tirpalas	Geriamasis tirpalas	100mg/ml	Vištos ir kalakutai	50 ml preparato 100 litrų vandens arba 10 mg veikliosios medžiagos vienam kilogramui kūno svorio per dieną. Gydytas turi trukti mažiausiai 3 dienas. Salmoneliozės atveju gydymą reikėtų pratęsti iki 5 dienų.
Airija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% Geriamasis tirpalas	Geriamasis tirpalas	100mg/ml	Vištos ir kalakutai	50 ml preparato 100 litrų vandens arba 10 mg veikliosios medžiagos vienam kilogramui kūno svorio per dieną. Gydytas turi trukti mažiausiai 3 dienas. Salmoneliozės atveju gydymą reikėtų pratęsti iki 5 dienų.
Lenkija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% Geriamasis tirpalas	Geriamasis tirpalas	100mg/ml	Vištos ir kalakutai	50 ml preparato 100 litrų vandens arba 10 mg veikliosios medžiagos vienam kilogramui kūno svorio per dieną. Gydytas turi trukti mažiausiai 3 dienas. Salmoneliozės atveju gydymą reikėtų pratęsti iki 5 dienų.

II PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

BENDRA MOKSLINIŲ IŠVADŲ SANTRAUKA

1. Įvadas

Viename mililitre Unisol 10 % geriamojo tirpalo yra 100 mg veikliosios medžiagos enrofloksacino. Enrofloksacinas yra sintetinė plataus spektro antimikrobinė medžiaga, priklausanti antibiotikų fluorokvinolonų grupei. Preparatas skirtas vištų ir kalakutų bakterinės ar mikoplazminės kilmės kvėpavimo ir virškinimo trakto ligoms gydyti.

Decentralizuotos procedūros metu buvo susirūpinta, kad Unisol 10 % geriamasis tirpalas gali kelti rimtą grėsmę aplinkai dėl keliamos rizikos melsvadumbliams ir sausumos augalams. Buvo suabejota pateiktų aplinkos vertinimo duomenų tinkamumu minėti rizikai vertinti.

2. Pavojaus aplinkai vertinimas

Pareiškėjas pateikė Unisol 10 % geriamojo tirpalo keliamo pavojaus aplinkai vertinimą, parengtą bendrai laikantis nustatytų gairių ir rekomendacijų. Pateiktame pavojaus aplinkai vertinime remiamasi pareiškėjo pradėtais naujais tyrimais ir iš recenzuojamų žurnalų paimtais bibliografiniais duomenimis.

Pavojaus aplinkai vertinimo pagal VICH gaires pirmojo etapo rezultatai parodė, kad, skiriant Unisol 10 % geriamojo tirpalo viščiukams broileriams (10 mg/kg kūno svorio/ per parą 5 dienas), prognozuojama koncentracija aplinkoje (PKA) – dirvožemyje – bus didesnė nei 100 µg/kg, todėl reikalingas antrasis vertinimo etapas. Šiame kreipimeši nenagrinėta kokia koncentracija susidarys preparatą skiriant smulkesnėms kalakutų rūšims, nes jos keliamas pavojus bet kuriuo atveju yra mažesnis.

2.1. Padarinių aplinkai tyrimai

2.1.1 Metabolizmas ir šalinimas

Ciprofloksacinas yra pagrindinis enrofloksacino metabolitas. Kadangi ciprofloksacinas sudaro tik 2 % viso enrofloksacino metabolizmo viščiukų organizme rezultato, laikoma, kad bet koks galimas metabolitų pavojus gali būti išsamiai įvertintas taikant suminį likučių metodą, darant prielaidą, kad visa dozė šalinama iš organizmo pradinio junginio arba metabolitų, kurių toksiskumas panašus į pradinio junginio, forma.

2.1.2 Dirvožemio adsorbcija ir desorbcija

Recenzuojamame laisvai prieinamame leidinyje paskelbtame tyrime (Novara et al., 1997)¹ nurodoma, kad dirvožemiai, turintys didelę molio mineralų montmorilonito ir kaolinito koncentraciją, stipriai adsorbuoja enrofloksaciną ir kitus fluorokvinolonus paprastai vykstant elektrostatinėms sąveikoms tarp jonizuotų karboksilintų fluorokvinolono grupių ir mainų katijonų molio sluoksniuose.

Apskaičiuotas K_{oc} (normalizuotas organinės anglies sorbcijos koeficientas) lygus 110,885 l/kg¹ (geometrinis vidurkis).

2.1.3 Dirvožemio degradacija

Neženklinto enrofloksacino išnykimas buvo ištirtas pagal OECD gairę Nr. 307 keturių rūšių dirvožemiuose, turinčiuose skirtingą organinės anglies ir molio koncentraciją bei skirtingas pH vertes.

Dirvožemio savybės ir nustatytos DT50 ir DT90 vertės: DT50 – 141, 103, 99 ir 149 dienos; DT90 – 469, 342, 330 ir 495 dienos.

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

Tyrimas atliktas remiantis rekomenduojamomis tyrimų gairėmis be didelių nukrypimų ir atitinka geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus. Dirvožemio tipų skaičius ir variacija laikomi priimtinais. DT50 ir DT90 verčių skirtumas yra palyginti nedidelis. Norint iširti blogiausią scenarijų, tolesniam vertinimui (pvz. $PKA_{\text{plynaukštės-dirvožemio}}$ apskaičiavimams) atlikti, reikia naudoti didžiausią DT50 vertę. Taikant ne tokį konservatyvų metodą, galima naudoti keturių DT50 verčių geometrinį vidurkį, t. y. 121 dieną.

Komitetas pripažino, kad tyrimo modelis turi trūkumų, bet sutiko, kad jo rezultatai gali būti naudojami PKA apskaičiuoti.

2.2 PKA verčių apskaičiavimas

2.2.1 $PKA_{\text{plynaukštės-dirvožemio}}$

Pagal dabartines gaires apskaičiuotas $PKA_{\text{plynaukštės-dirvožemio}}$ lygi 542,9 $\mu\text{g/kg}$. Naudojant keturių dirvožemių DT50 verčių geometrinį vidurkį, $PKA_{\text{plynaukštės-dirvožemio}}$ lygi 506 $\mu\text{g/kg}$.

2.2.2 $PKA_{\text{požeminio vandens}} (PKA_{\text{pož.v}})$

Gauta $PKA_{\text{pož.v}}$ vertė – 0,057 $\mu\text{g/l}$, o tai yra mažiau nei kritinė ribinė vertė – 0,1 $\mu\text{g/l}$.

Taigi CVMP sutiko, jog nepanašu, kad enrofloksacinas keltų didelį pavojų požeminiam vandeniui.

2.2.3 $PKA_{\text{paviršinio vandens}} (PKA_{\text{pav.v}})$

Taikant CVMP Gaires dėl veterinarinių vaistų pavojaus aplinkai vertinimo kartu su VICH gairėmis GL6 ir GL38 apskaičiuota $PKA_{\text{paviršinio vandens}}$ lygi 0,019 $\mu\text{g/l}$.

2.3. Poveikio tyrimai ir PPNK verčių apskaičiavimas

2.3.1 Dumbliai

Laisvai prieinamame leidinyje aprašyto tyrimo (Robinson ir kt., 2005)² metu buvo tiriamas enrofloksacino toksiškumas dumbliams *Microcystis aeruginosa* (cianobakterijos arba melsvadumbliai) ir *Pseudokirchneriella subcapitata* (anksčiau žinomi kaip *Selenastrum capricornutum*, žalieji dumbliai). EK50 (vidutinė efektyvioji koncentracija, angl. EC50) vertės *M. aeruginosa* ir *P. Subcapitata* atvejais siekė atitinkamai 49 ir 3,100 $\mu\text{g/l}$. Taikant vertinimo koeficientą, lygų 100, gaunama PPNK (prognozuojama poveikio nedaranti koncentracija, angl. PNEC) vertė dumblių atveju lygi 0,49 $\mu\text{g/l}$.

Antibiotikai gali būti toksiški dumbliams ir cianobakterijoms. Tai – svarbi priežastis, dėl kurios ES (EMA/CVMP) nustatė privalomą poveikio cianobakterijoms tyrimą visiems antibiotikams. Duomenys apie poveikį žaliems dumbliams toliau neaptariami, nes šie dumbliai parodė daugiau kaip 50 kartų mažesnę jautrumą enrofloksacinui.

Apskritai Robinsono ir kt. 2005 m. tyrimas yra gerai parengtas mokslinis darbas, kuris buvo išspausdintas prestižiniame tarptautiniame recenzuojamame žurnale. Tačiau cianobakterijų *Microcystis aeruginosa* tyrimo duomenys neatitinka OECD gairėje Nr. 201 pateikiamų patikimumo kriterijų. Variacijos koeficientas (VK) nebuvo pateiktas, tačiau santykinai siauras 95 % patikimumo intervalo diapazonas ties apskaičiuotomis EK50 vertėmis rodo kokybiškai priimtina duomenų variaciją. Nepanašu, kad augimo tempai būtų proporcingai didėję, todėl tikėtina, kad tyrimai buvo atlikti ne optimalaus jautrumo sąlygomis. Turėjo būti pateikta atitiktis tarp išmatuotų parametru ir sausos biomasės svorio.

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

Atsižvelgiant į enrofloksacino padarinių aplinkai ir išnykimo neapibrėžtumą tyrimo eigoje, CVMP negali pritarti vardinių koncentracijų naudojimui EK50 vertėms nustatyti. Neaišku, koku mastu galėjo įvykti populiacijos atsinaujinimas tyrimo laikotarpio pabaigoje. Atsižvelgiant į turimus išnykimo duomenis, reikia naudoti dinaminio svartinio vidurkio metodą.

Toksiškumo tyrimo metu pritaikius geometrinio vidurkio koncentraciją, gautas poveikio matavimo rezultatas, kaip ir numatyta OECD gairėje Nr. 201, buvo tikslesnis nei naudojant vardines koncentracijas. Pateikti tik tyrimo pradžios ir pabaigos duomenys, bet, deja, nenurodytas tikslus koncentracijos atsinaujinimo lygis (mažiau nei 20 %).

Nustatyta, kad, atsižvelgiant į 49 µg/l EK50, apskaičiuotą pagal vardinę pradžios koncentraciją (atsinaujinimo koeficientas lygus 100 %), ir vardinės koncentracijos pradinį vidutinį 105 % atsinaujinimo koeficientą, pagal pradinę poveikio koncentraciją apskaičiuota EK50 lygi 51,45 µg/l.

Nustatyta, kad, atsižvelgiant į 49 µg/l EK50, apskaičiuotą pagal vardinę pradžios koncentraciją (atsinaujinimo koeficientas lygus 100 %), ir vardinės koncentracijos vidutinį 10 % atsinaujinimo koeficientą (intervalo nuo 0 to 20 % vidurkis), pagal galutinę poveikio koncentraciją apskaičiuota EK50 lygi 49 µg/l. Šių dviejų EK50 verčių geometrinis vidurkis lygus 15,9 µg/l.

CVMP daro išvadą, kad, remiantis Robinsono ir kt. 2005 m. tyrimu, neįmanoma apskaičiuoti tikslios PPNK vertės cianobakterijoms. Todėl cianobakterijoms nėra nustatytas rizikos koeficientas (PKA/PPNK).

2.3.2 Vandens bestuburiai (*Daphnia magna*)

Robinsonas ir kt.(2005)2 tyrė enrofloksacino toksiškumą *Daphnia magna* (vandens blusoms).

Nors ir nebuvo remtasi OECD gairėmis, tyrimo rezultatų pakanka siekiant parodyti, kad enrofloksacinas nekelia pavojaus vandens bestuburiams. Tokiu būdu tradicinė PPNK vertė gali būti nustatyta ties 10 µg/l. Naudojant šią PPNK vertę ir pirmiau nustatytą PKA_{pav.v} (0,019 µg/l), vandens bestuburiams gali būti nustatytas mažesnis nei 0,01 rizikos koeficientas.

2.3.3 Žuvys

Robinsonas ir kt. (2005 m.)2 tyrė enrofloksacino toksiškumą *Pimephales promelas* (bukagalvėms rainėms).

Nors ir nebuvo remtasi OECD gairėmis, tyrimo rezultatų pakanka siekiant parodyti, kad enrofloksacinas nekelia pavojaus žuvims. Tokiu būdu optimali PPNK vertė gali būti nustatyta ties 10 µg/l. Naudojant šią PPNK vertę ir pirmiau nustatytą PKA_{pav.v} (0,019 µg/l), žuvims gali būti nustatytas mažesnis nei 0,01 rizikos koeficientas.

2.3.4 Mikroorganizmai

Enrofloksacino poveikis dirvožemio mikroorganizmų vykdomam azoto transformavimui buvo ištirtas pagal OECD gairę Nr. 216 ir ES tyrimo metodą C.21.

Ištirtame smėlingo priemolio dirvožemyje nustatyta NPK (nepastebimo poveikio koncentracija, angl. NOEC) – 2,9 mg enrofloksacino vienam kilogramui dirvožemio (sausos masės). Apskaičiuota azoto transformavimo EK50 viršija 29 mg vienam kilogramui dirvožemio. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima padaryti išvadą, kad, enrofloksacino koncentracijoms aplinkoje 10 kartų viršijant pirmiau nustatytą PKA_{dirvožemio} vertę (542,9 µg/kg), pavojus nekiltų.

2.3.5 Augalai

Pateiktas sausumos augalų augimo tyrimas, kuris buvo atliktas remiantis OECD gaire Nr. 208.

Buvo ištirtas enrofloksacino poveikis sausumos augalų daigų atsiradimui ir augimui. Tyrimui naudotos šios rūšys: *Cucumis sativus* (agurkas), *Lactuca sativa* (sėjamoji salota), *Phaseolus aureus* (spindulinė pupuolė), *Avena sativa* (sėjamoji aviža), *Triticum aestivum* (paprastasis kvietys) ir *Secale cereale* (sėjamasis rugys).

Sėklos buvo pasodintos natūraliame smėlingame dirvožemyje, kuriame tyrimo objekto vardinės koncentracijos atitinkamai siekė 10, 31,6, 100, 316 ir 1000 mg enrofloksacino vienam kilogramui sauso dirvožemio agurkų, salotų, spindulinių pūpuolių, avižų ir kviečių atveju bei 3, 12, 48, 192 ir 768 mg enrofloksacino vienam kilogramui sauso dirvožemio rugių atveju.

Daigų atsiradimui enrofloksacino koncentracijos, įskaitant didžiausią ištirtą koncentraciją, poveikio neturėjo. Tačiau enrofloksacinas smarkiai slopino visų ištirtų rūšių augimą (nustatomą augalo gyvojo svorio pagrindu). Visų ištirtų rūšių atveju buvo nustatytas aiškus enrofloksacino koncentracijos sukeltas poveikis, atitinkamai EK50 vertės siekė nuo 124 iki 435 mg/kg, o NPK – nuo mažiau nei 10 iki 100 mg/kg. Rugiai, kurių atveju EK50 siekė 124 mg/kg, buvo jautriausia rūšis.

Augalų tyrimas atliktas remiantis rekomenduojamomis tyrimų gairėmis be didelių nukrypimų ir atitinka GLP reikalavimus. Įvykdyti visi gairėse pateikiami tinkamumo kriterijai. Pateiktos EK50 vertės yra priimtinos ir gali būti naudojamos 1,24 mg/kg (1240 µg/kg) PPNK vertei nustatyti. Naudojant šią PPNK vertę ir pirmiau nustatytą PKA_{dirvožemio} vertę (542,9 µg/kg), augalams gali būti nustatytas 0,44 rizikos koeficientas.

Taip pat buvo pateiktas iš laisvai prieinamo leidinio paimtas tyrimas (Boxall et al., 2006)³. Jis nebuvo toliau aptariamas, nes nėra pakankamai išsamus. Nustatant enrofloksacino poveikį sausumos augalų atsiradimui ir augimui, nuspręsta remtis naujai atliktu tyrimu.

2.3.6 Sliekai

Remiantis OECD gaire Nr. 222, atliktas sliekų reprodukcijos tyrimas.

Tyrimas atliktas remiantis rekomenduojamomis tyrimų gairėmis be didelių nukrypimų ir atitinka GLP reikalavimus. Įvykdyti visi gairėse pateikiami patikimumo kriterijai. Pateiktos PPNK vertės yra priimtinos ir gali būti naudojamos 100 mg/kg (100 000 µg/kg) PPNK vertei nustatyti. Naudojant šią PPNK vertę ir pirmiau nustatytą PKA_{dirvožemio} vertę (542,9 µg/kg), sliekams gali būti nustatytas daug mažesnis už 1 rizikos koeficientas.

2.4 Rizikos apibūdinimas

Rizikos apibūdinimas nustatomas pagal rizikos koeficientą (RK), kuris turėtų būti mažesnis už 1 visuose taksonominiuose lygiuose, kad būtų galima laikyti enrofloksaciną nekeliančiu pavojaus aplinkai.

Galima padaryti išvadą, kad enrofloksacinas nekelia pavojaus gėlavandeniams bestuburiams, žuvims, dirvožemio mikroorganizmams ir dirvožemio bestuburiams. Atlikti aukštesnio lygio imitacinio modeliavimo tyrimai taip pat parodė nežymų požeminio vandens užteršimo pavojų.

CVMP sutinka, kad pareiškėjas įvykdė visus augalų toksiškumo įvertinimo reikalavimus, t. y. pateikė naujus toksiškumo duomenis ir pritaikė remiantis naujais degradacijos tyrimais apskaičiuotą PKA_{plynaukštės-dirvožemio} vertę.

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 padarė išvadą, kad pateiktos informacijos apie toksiškumą cianobakterijoms nepakanka išsamiam rizikos apibūdinimui, kadangi recenzuotame Robinsono ir kt. 2005 m. straipsnyje rasta informacija neleidžia išsamiai įvertinti, pavyzdžiui, duomenų tikrumo ir poveikio koncentracijos. Tačiau, CVMP požiūriu, didesnis nei 800 skirtumas tarp PKA_{pav.v} (0,019 µg/l) ir pagal Robinsono ir kt. straipsnyje pateiktus duomenis apskaičiuotos EK50 (15,9 µg/l) rodo, kad, naudojant šį preparatą, poveikis cianobakterijoms yra labai mažas, ir leidžia manyti, kad realus cianobakterijoms keliamas pavojus yra priimtinas. Iš laisvai prieinamo leidinio paimtas tyrimas (Knapp ir kt. 2005)⁴ parodė, kad poveikis yra labai mažas.

REKOMENDACIJOS SUTEIKTI REGISTRAVIMO LIUDIJIMĄ PAGRINDIMAS

Pateikti išsamūs duomenys, reikalingi pavojui aplinkai įvertinti pagal VICH ir CVMP gaires. Kai kurie duomenys gauti iš naujų tyrimų, atliktų pagal rekomenduojamas OECD gaires ir atitinkančių GLP reikalavimus; šie tyrimai atlikti siekiant atsakyti į decentralizuotos procedūros metu iškeltus klausimus. Kiti duomenys paimti iš laisvai prieinamuose leidiniuose išspausdintų recenzuotų straipsnių. Remiantis šiais duomenimis, daroma išvada, kad pagal pareiškėjo indikacijas naudojamas enrofloksacinas nekelia pavojaus gėlavandeniams bestuburiams, žuvims, dirvožemio mikroorganizmams, augalams ir dirvožemio bestuburiams. Be to, atlikus aukštesnio lygio imitacinio modeliavimo tyrimus, nustatytas nežymus požeminio vandens užteršimo pavojus.

Atsižvelgdamas į naujų tyrimų rezultatus, CVMP daro išvadą, kad pareiškėjas įvykdė augalų toksiškumo įvertinimo reikalavimus.

CVMP nuomone, pateiktos informacijos apie toksiškumą cianobakterijoms nepakanka išsamiam rizikos apibūdinimui, kadangi recenzuotame Robinsono ir kt. 2005 m. straipsnyje rasta informacija neleidžia išsamiai įvertinti, pavyzdžiui, duomenų tikrumo ir poveikio koncentracijos. Tačiau didesnis nei 800 skirtumas tarp apskaičiuoto PKA_{pav.v} ir pagal Robinsono ir kt. straipsnyje pateiktus duomenis apskaičiuotos EK50 rodo, kad, naudojant šį preparatą, poveikis cianobakterijoms yra labai mažas, ir leidžia manyti, kad realus cianobakterijoms keliamas pavojus yra priimtinas.

Todėl CVMP daro išvadą, kad Vokietijos iškelti prieštaravimai neturėtų kliudyti suteikti registravimo liudijimą ir kad kreipimosi procedūros metu pateikti dokumentai atitinka būtinus pavojaus cianobakterijoms (melsvadumbliams) ir sausumos augalams įvertinimo reikalavimus.

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.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra galutiniai variantai, kurie buvo patvirtinti po Koordinavimo grupės procedūros.