

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, FARMACEITISKĀ FORMA, VETERINĀRO ZĀĻU
STIPRUMS, DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Iesniedzējs</u>	<u>Zāļu piešķirtais nosaukums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Dzīvnieku suga</u>	<u>Ieteicamā deva</u>
Beļģija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona SPĀNIJA	Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	100 mg/ml	Cāļi un tītari	50 ml šķīduma uz 100 litriem ūdens vai 10 mg aktīvās vielas uz kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Ārstēšana jāveic vismaz 3 dienas. Salmonelozes ārstēšana jāpagarina līdz 5 dienām.
Čehijas Republika	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona SPĀNIJA	Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	100 mg/ml	Cāļi un tītari	50 ml šķīduma uz 100 litriem ūdens vai 10 mg aktīvās vielas uz kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Ārstēšana jāveic vismaz 3 dienas. Salmonelozes ārstēšana jāpagarina līdz 5 dienām.
Vācija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona SPĀNIJA	Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	100 mg/ml	Cāļi un tītari	50 ml šķīduma uz 100 litriem ūdens vai 10 mg aktīvās vielas uz kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Ārstēšana jāveic vismaz 3 dienas. Salmonelozes ārstēšana jāpagarina līdz 5 dienām.
Īrija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona SPĀNIJA	Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	100 mg/ml	Cāļi un tītari	50 ml šķīduma uz 100 litriem ūdens vai 10 mg aktīvās vielas uz kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Ārstēšana jāveic vismaz 3 dienas. Salmonelozes ārstēšana jāpagarina līdz 5 dienām.
Polija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona SPĀNIJA	Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	100 mg/ml	Cāļi un tītari	50 ml šķīduma uz 100 litriem ūdens vai 10 mg aktīvās vielas uz kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Ārstēšana jāveic vismaz 3 dienas. Salmonelozes ārstēšana jāpagarina līdz 5 dienām.

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKO SECINĀJUMU VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

1. Ievads

Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 100 mg aktīvās vielas enrofloksacīna uz 1 ml šķīduma. Enrofloksacīns ir sintētisks, plaša spektra pretmikrobas iedarbības līdzeklis, kas pieder fluorhinolonu antibiotiku grupai. Zāles ir paredzētas cāļu un tītaru elpošanas ceļos un gremošanas traktā esošo baktēriju un mikoplazmas slimību ārstēšanai.

Decentralizēta procesa laikā radās šaubas par to, ka Unisol šķīdums iekšķīgai lietošanai var radīt potenciālu risku apkārtējai videi attiecībā uz zilaļģēm un sauszemes augiem. It īpaši, tika diskutēts par to datu atbilstību, kas tika sniegti attiecībā uz apkārtējās vides riska novērtējumu saistībā ar zilaļģēm un sauszemes augiem.

2. Apkārtējās vides riska novērtējums

Iesniedzējs uzrādīja apkārtējās vides riska novērtējumu par Unisol 10% šķīdumu iekšķīgai lietošanai, kurā bija ņemtas vērā vispārīgi izstrādātās vadlīnijas un ieteikumi. Iesniegtais apkārtējās vides riska novērtējums ir balstīts uz jauniem pētījumiem, kurus ierosinājis iesniedzējs, un uz bibliogrāfiskiem datiem, kas iegūti no profesionāli pārskatītiem žurnāliem.

I fāzes apkārtējās vides riska novērtējums, kas sastādīts saskaņā ar VICH vadlīnijām, uzrādīja paredzēto koncentrāciju vidē (PEC) augsnei, ja cāļiem tiek dots Unisol 10% šķīdums iekšķīgai lietošanai (10 mg/kg cālim/dienā 5 dienas) virs 100 µg/kg, tādējādi radot nepieciešamību pēc II fāzes novērtējuma. Atsaucoties uz iepriekš minēto, tālāk netika veikti aprēķini mazsvarīgākai sugai – tītariem, tā kā risks būs mazāks jebkurā gadījumā.

2.1. Pētījums par apkārtējās vides bojāeju

2.1.1. Metabolisms un ekskrēcija

Ciprofloksacīns ir galvenais enrofloksacīna metabolīts. Tā kā cāļiem ciprofloksacīns ir tikai 2% no kopējā izdalītā enrofloksacīna metabolīta, tiek uzskatīts, ka jebkāds metabolītu potenciālais risks eksistē, lietojot kopējo pārpalikumu, pieņemot, ka kopējā deva tiek izdalīta kā pirmsākumu savienojums vai kā metabolīti ar indīgumu, kas ir līdzvērtīgi pirmsākuma savienojumam.

2.1.2. Augsnes absorbcija un desorbcija

Pētījumā, kas publicēts profesionāli pārskatītā un visiem pieejamā literatūrā (Nowara et al 1997)¹, tika norādīts, ka enrofloksacīns un citi fluorhinoloni tiek spēcīgi adsorbēti augsnē, kurā ir liels daudzums montmorilonīta un kaolinīta māla minerālu, galvenokārt elektrostatisks mijiedarbības rezultātā starp jonizētu karboksilītu grupām un katjonu apmaiņu ar māla slāņiem.

Koc tika aprēķināts kā 110885 l kg/¹ (ģeometriskais vidējais).

2.1.3. Augsnes degradācija

Saskaņā ar OECD (Ekonomiskās sadarbības un attīstības organizācijas) 307. vadlīniju tika pētīta nemarķēta enrofloksacīna pazušana četrās augsnēs ar dažādu organiskā oglekļa, mālu un pH vērtību sastāvu.

Augsnēm raksturīgās un izrietošās DT50 un DT90 vērtības bija: DT50: 141, 103, 99 un 149 dienas; DT90: 469, 342, 330 un 495 dienas.

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

Testā tiek ievērota ieteiktā testa vadlīnija bez lielām novirzēm, un tests tika veikts saskaņā ar GLP. To skaits un variācijas augšnes veidos tiek uzskatīts par pieņemamu. Atšķirība DT50 un DT90 vērtībās ir relatīvi maza. Ja tiek pieņemts vissliktākais iespējamais gadījums, visaugstākais DT50 ir jāizmanto turpmākajam novērtējumam (piem., $PEC_{\text{augšne-plakankalne}}$ aprēķini). Ja tiek izmantota mazāk konservatīva metode, var izmantot četru DT50 vērtību ģeometrisku vidējo, t.i., 121 dienu.

Komiteja atzina, ka pētījuma projektam bija nepilnības, bet piekrita, ka rezultātus var izmantot PEC aprēķiniem.

2.2. PEC vērtību aprēķins

2.2.1. $PEC_{\text{augšne-plakankalne}}$

Izmantojot pašreiz pieejamās vadlīnijas, aprēķinātā $PEC_{\text{augšne-plakankalne}}$ ir 542,9 µg/kg. Tas ir DT50 vērtību ģeometriskais vidējais no četrām izmantotajām augsnēm, $PEC_{\text{augšne-plakankalne}}$ ir 506 µg/kg.

2.2.2. $PEC_{\text{gruntsūdens}}$ (PEC_{gw})

Izrietošā PEC_{gw} vērtība ir 0,057 µg/l, kas ir zem kritiskās sliekšņa vērtības 0,1 µg/l.

Kopumā CVMP piekrita, ka enrofloksacīns visdrīzāk neizraisīs nozīmīgu risku gruntsūdeņiem.

2.2.3. $PEC_{\text{virsūdeņi}}$ (PEC_{sw})

Piemērojot CVMP vadlīniju Vides ietekmes novērtējums veterinārām zālēm un atbalstot VICH GL6 un GL39 vadlīnijas, $PEC_{\text{virsūdeņi}}$ ir 0,019 µg/l.

2.3. Iedarbības pētījumi un PNEC (bezie darbības koncentrāciju) vērtību aprēķins

2.3.1. Aļģes

Pētījumā, kas ņemts no visiem pieejamās literatūras, Robinson et al. (2005)², ir pētīts enrofloksacīna indīgums uz aļģēm *Microcystis aeruginosa* (zilaļģe) un *Pseudokirchneriella subcapitata* (agrāk *Selenastrum capricornutum*, zaļaļģe). EC50 vērtības *M. aeruginosa* un *P. subcapitata* sugām attiecīgi bija 49 un 3100 µg/l. Novērtējuma rādītāja – 100 izmantošana aļģēm uzrāda PNEC vērtību 0,49 µg/l.

Iespējams, ka antibiotikas ir indīgas aļģēm un zilaļģēm. Tas ir galvenais iemesls, kāpēc ES (EMA/CVMP) ir veikusi obligātu zilaļģu testu visām antibiotikām. Tālākie apsvērumi par zaļaļģu datiem netika veikti, tā kā jutīgums uz enrofloksacīnu bija 50 reizes mazāks.

Kopumā Robinson et al 2005 pētījums ir ļoti labi izstrādāts zinātnisks dokuments, kas ir publicēts ļoti labi sastādītā, starptautiskā un profesionāli pārskatītā žurnālā. Tomēr dati par zilaļģes *Microcystis aeruginosa* testu neatbilst spēkā esošiem kritērijiem, kas norādīti OECD 201. vadlīnijā. Variācijas koeficients (CoV) netika norādīts, lai gan 95% uzticama intervāla relatīvā ierobežotā atstarpe ap novērtētajām EC50 vērtībām kvalitatīvi norāda pieņemamu datu variāciju. Mazticams, ka augšanas ātrums ir eksponenciāls, un tādēļ, iespējams, ka testi ir veikti ar nepietiekamu jutīguma līmeni. Bija jāsniedz pārskats par attiecību starp mērītajiem parametriem un biomasas sauso svaru.

Norādot uz šaubām par enrofloksacīna bojāeju un pazušānu testa laikā, CVMP nevar atbalstīt nominālās koncentrācijas izmantošanu EC50 vērtību izveidei. Nav skaidrs kādā apjomā ir iespējama populācijas atjaunošanās pēc testa beigām. Ar pašreiz pieejamajiem datiem par pazušānu ir nepieciešams izmantot aptuvenā uzturēšanas ilguma metodi.

Ģeometriskā vidējā koncentrācija pakļaušanas iedarbībai laikā tika izmantota, lai novērtētu patiesāku iedarbības mērījumu salīdzinājumā ar nominālo koncentrāciju, kā norādīts arī OECD 201. vadlīnijā. Ir pieejami divi datu atskaites punkti, t.i., pētījuma sākums un beigas, kurā diemžēl netika precīzi norādīts koncentrācijas atjaunošanās līmenis (mazāks par 20%).

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

EC50, kas balstīts uz sākotnējās iedarbības koncentrāciju, var novērtēt ar 51,45 µg/l, ja ņem vērā, ka EC50 ir 49 µg/l, balstoties uz nominālo sākuma koncentrāciju (līdzvērtīga 100% atjaunošanai) un uz sākotnējo vidējo atjaunošanu, kas ir 105% no nominālās koncentrācijas.

EC50, kas balstīts uz galējo iedarbības koncentrāciju, var novērtēt ar 4,9 µg/l, ja ņem vērā, ka EC50 ir 49 µg/l, balstoties uz nominālo sākuma koncentrāciju (līdzvērtīga 100% atjaunošanai) un uz vidējo atjaunošanu, kas ir 10% no nominālās koncentrācijas (vidējais intervālā no 0 līdz 20%). Šo divu EC50 vērtību ģeometriskais vidējais ir 15,9 µg/l.

CVMP secina, ka nav iespējams novērtēt precīzu PNEC vērtību zilaļģēm, balstoties uz Robinson et al 2005 pētījumu. Rezultātā zilaļģēm nav iespējams noteikt riska koeficientu (PEC/PNEC).

2.3.2. Ūdens bezmugurkaulnieki (*Daphnia magna* (ūdensblusa))

Pētījumā Robinson et al. (2005)² tika pētīts enrofloksacīna indīgums uz *Daphnia magna* (ūdensblusām).

Lai gan netika ņemta vērā ieteiktā OECD vadlīnija, rezultāti ir pietiekami, lai uzrādītu, ka enrofloksacīna jebkāda riska izraisīšana uz ūdens bezmugurkaulniekiem ir mazticama. Tādējādi konservatīvo PNEC vērtību var izveidot ar 10 µg/l. Izmantojot PNEC vērtību un PEC_{sw}, kas izveidota virs (0,019 µg/l), ūdens bezmugurkaulniekiem var noteikt riska koeficientu mazāku par 0,01.

2.3.3. Zivis

Pētījumā Robinson et al. (2005)² tika pētīts enrofloksacīna indīgums uz *Pimephales promelas* (melno platgalvi).

Lai gan netika ņemta vērā ieteiktā OECD vadlīnija, rezultāti ir pietiekami, lai uzrādītu, ka enrofloksacīna jebkāda riska izraisīšana uz zivīm ir mazticama. Tādējādi konservatīvo PNEC vērtību var izveidot ar 10 µg/l. Izmantojot PNEC vērtību un PEC_{sw}, kas izveidota virs (0,019 µg/l), zivīm var noteikt riska koeficientu mazāku par 0,01.

2.3.4. Mikroorganismi

Enrofloksacīna iedarbība uz slāpekļa pārveidošanos augsnes organismiem tika pētīta saskaņā ar OECD 216. vadlīniju un C.21. ES Testa metodi.

NOEC (koncentrācija, kurā nav novērojama iedarbība) pārbaudītajai smilšmālu augsnei tika konstatēta ar 2,9 mg enrofloksacīnu uz 1 kg augsnes (sausās masas). Slāpekļa pārveidošanās EC50 tika novērtēta ar vērtību virs 29 mg/kg augsnes. Ņemot vērā šos datus, var secināt, ka risks nepastāvēs ar apkārtējās vides koncentrāciju, kas 10 reizes lielāka par PEC_{augšne} vērtību (542,9 µg/kg).

2.3.5. Augi

Tika uzrādīts sauszemes augu augšanas tests saskaņā ar OECD 208. vadlīniju.

Tika pētīta enrofloksacīna iedarbība uz sauszemes augu sēklaudzes rašanos un attīstību. Testam tika izmantotas šādas sugas: *Cucumis sativus* (gurķis), *Lactuca sativa* (lapu salāti), *Phaseolus aureus* (zeltainās pupiņas), *Avena sativa* (auzas), *Triticum aestivum* (kvieši) un *Secale cereale* (rudzi).

Sēklas tika iestādītas dabīgā smilšainā augsnē, kas saturēja testa elementu ar nominālu koncentrāciju 10, 31,6, 100, 316 un 1000 mg enrofloksacīna/kg sausas augsnes (gurķis, zeltainās pupiņas, auzas un kvieši) un attiecīgi 3, 12, 48, 192 un 768 mg enrofloksacīna/kg sausas augsnes (rudzi).

Līdz augstākajai pārbaudītajai koncentrācijai netika novērota iedarbība uz sēklaudzes rašanos, kas būtu atkarīga no enrofloksacīna radītas koncentrācijas. Tomēr enrofloksacīns ievērojami kavēja visu pārbaudīto sugu augšanu (svars svaigā veidā uz vienu augu). Visām pārbaudītajām sugām radās no tīras koncentrācijas atkarīgā iedarbība, un tika atklāts, ka EC50 un NOEC vērtības ir intervālā no 124 līdz 435 un attiecīgi mazāk par 10—100 mg/kg. Rudzi bija visjutīgākā suga ar EC50 124 mg/kg.

Augu testā tiek ievērota ieteiktā testa vadlīnija bez lielām novirzēm, un tests tika veikts saskaņā ar GLP. Tika izpildīti visi vadlīnijas spēkā esošie kritēriji. Ieteiktās EC50 vērtības ir pieņemamas un tās var izmantot PNEC 1,24 mg/kg (1240 µg/kg) lielas vērtības iegūšanai. Augiem var izveidot riska koeficientu 0,44, izmantojot PNEC vērtību un $PEC_{\text{augšne}}$, kas izveidota virs (542,9 µg/kg).

Tika norādīts arī pētījums, kas ņemts no visiem pieejamās literatūras, Boxall et al (2006)³. Pētījums netika tālāk izskatīts, tā kā tajā nebija ietverts pietiekams informācijas apjoms. Tika ieteikts veikt jaunu pētījumu, lai novērtētu enrofloksacīna iedarbību uz sauszemes augu sēklāudzēšanas rašanos un attīstību.

2.3.6. Sliekas

Tika veikts slieku vairošanās tests saskaņā ar OECD 222. vadlīniju.

Testā tiek ievērota ieteiktā testa vadlīnija bez lielām novirzēm, un tests tika veikts saskaņā ar GLP. Tika izpildīti visi vadlīnijas spēkā esošie kritēriji. Ieteiktās NOEC vērtības ir pieņemamas un tās var izmantot PNEC 100 mg/kg (100000 µg/kg) lielas vērtības iegūšanai. Sliekām var izveidot riska koeficientu, kas ir stingri zem 1, izmantojot PNEC vērtību un $PEC_{\text{augšne}}$, kas izveidota virs (542,9 µg/kg).

2.4. Riska raksturojums

Riska raksturojums tiek aprēķināts no riska koeficienta (RK), kam ir jābūt mazākam par 1 visos taksoniskajos līmeņos, lai noteiktu, ka enrofloksacīns neizraisa risku apkārtējai videi.

Var secināt, ka enrofloksacīns neizraisa risku saldūdens bezmugurkaulniekiem, zivīm, augšņu mikroorganismiem un augšņu bezmugurkaulniekiem. Augstākā līmeņa modelēšana arī atklāja nenozīmīgu risku uz gruntsūdeņu piesārņojumu.

CVMP piekrīt, ka iesniedzējs ir ievērojis visas prasības augu indīguma novērtējumam, t.i., jauni indīguma dati un $PEC_{\text{augšne}}$ -plakankalne izmantošana, balstoties uz jauniem deģenerācijas pētījumiem.

CVMP secināja, ka iesniegtā informācija par indīgumu uz zilaļģēm ir nepietiekama pilnam riska raksturojumam, tā kā informācija, kas atrasta profesionāli pārskatītā Robinson et al 2005 dokumentā, nesniedz iespēju pilnībā novērtēt datu derīgumu un iedarbības koncentrāciju. Tomēr CVMP uzskats ir, ka robeža ar vairāk nekā 800 starp novērtēto PEC_{sw} (0,019 µg/l) un EC50, kas aprēķināts, balstoties uz Robinson et al dokumenta datiem (15,9 µg/l), norāda uz ļoti zemu iedarbību uz zilaļģēm šo zāļu lietošanas rezultātā, un sniedz atkārtotu apliecinājumu tam, ka faktiskais risks uz zilaļģēm ir pieņemams. Pētījumā, kas ņemts no visiem pieejamās literatūras, Knapp et al (2005)⁴, ir norādīts, ka iedarbība bija ļoti nenozīmīga.

PAMATOJUMS IETEIKUMAM IZSNIEGT REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU

Tika iesniegts plašs nepieciešamo datu kopums, lai varētu veikt apkārtējās vides riska novērtējumu saskaņā ar VICH un CVMP vadlīnijām. Daži no datiem ir jauni pētījumi, kas veikti saskaņā ar ieteiktajām OECD vadlīnijām un GLP. Šie pētījumi tika veikti, ņemot vērā jautājumus, kas uzdoti decentralizētā procesa laikā. Citi dati ir ņemti no profesionāli pārskatītiem rakstiem, kas publicēti visiem pieejamā literatūrā. ņemot vērā šo datu kopumu, tiek secināts, ka enrofloksacīns, kas izmantots saskaņā ar iesniedzēja norādījumiem, nerada risku saldūdens bezmugurkaulniekiem, zivīm, augšņu mikroorganismiem, augiem un augšņu bezmugurkaulniekiem. Augstākā līmeņa modelēšana tālāk atklāja nenozīmīgu risku uz gruntsūdeņu piesārņojumu.

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

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.

No jaunajiem veiktajiem pētījumiem CVMP secina, ka iesniedzējs ir ievērojis prasības attiecībā uz augu indīguma novērtējumu.

CVMP uzskata, ka iesniegtā informācija par indīgumu uz zilaļģēm ir nepietiekama pilnam riska raksturojumam, tā kā informācija, kas atrasta profesionāli pārskatītā Robinson et al 2005 dokumentā, nesniedz iespēju pilnībā novērtēt datu derīgumu un iedarbības koncentrāciju. Tomēr robeža ar vairāk nekā 800 starp novērtēto PEC_{sw} un EC₅₀, kas aprēķināts, balstoties uz dokumenta datiem, norāda uz ļoti zemu iedarbību uz zilaļģēm šo zāļu lietošanas rezultātā, un sniedz atkārtotu apliecinājumu tam, ka faktiskais risks uz zilaļģēm ir pieņemams.

Rezultātā CVMP secina, ka Vācijas izteiktie iebildumi nedrīkst kavēt reģistrācijas apliecības izsniegšanu un ka atsauces procesa laikā iesniegtais dosjē atbilst nepieciešamajām prasībām attiecībā uz riska novērtējumu zilaļģēm un sauszemes augiem.

III PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMI UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas pamācība ir galējās versijas, kas noteiktas koordinācijas grupas procesa laikā.