

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
DIERGENEESMIDDEL, DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER IN
DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoorten</u>	<u>Aanbevolen dosis</u>
België	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% Orale oplossing	Drank	100mg/ml	Kippen en kalkoenen	50 ml geneesmiddel per 100 liter water of 10 mg van het werkzame bestanddeel per kg lichaamsgewicht per dag. De behandeling moet minimaal 3 dagen worden gecontinueerd. Voor de behandeling van salmonellose moet de behandeling worden verlengd tot 5 dagen.
Tsjechië	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% Orale oplossing	Drank	100mg/ml	Kippen en kalkoenen	50 ml geneesmiddel per 100 liter water of 10 mg van het werkzame bestanddeel per kg lichaamsgewicht per dag. De behandeling moet minimaal 3 dagen worden gecontinueerd. Voor de behandeling van salmonellose moet de behandeling worden verlengd tot 5 dagen.
Duitsland	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% Orale oplossing	Drank	100mg/ml	Kippen en kalkoenen	50 ml geneesmiddel per 100 liter water of 10 mg van het werkzame bestanddeel per kg lichaamsgewicht per dag. De behandeling moet minimaal 3 dagen worden gecontinueerd. Voor de behandeling van salmonellose moet de behandeling worden verlengd tot 5 dagen.
Ierland	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% Orale oplossing	Drank	100mg/ml	Kippen en kalkoenen	50 ml geneesmiddel per 100 liter water of 10 mg van het werkzame bestanddeel per kg lichaamsgewicht per dag. De behandeling moet minimaal 3 dagen worden gecontinueerd. Voor de behandeling van salmonellose moet de behandeling worden verlengd tot 5 dagen.
Polen	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% Orale oplossing	Drank	100mg/ml	Kippen en kalkoenen	50 ml geneesmiddel per 100 liter water of 10 mg van het werkzame bestanddeel per kg lichaamsgewicht per dag. De behandeling moet minimaal 3 dagen worden gecontinueerd. Voor de behandeling van salmonellose moet de behandeling worden verlengd tot 5 dagen.

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding

Unisol 10 % Orale oplossing bevat als werkzaam bestanddeel 100 mg enrofloxacin per 1 ml geneesmiddel. Enrofloxacin is een synthetisch, breed spectrum antimicrobiële stof, die behoort tot de antibiotica uit de fluorochinolongroep. Het geneesmiddel is bedoeld voor de behandeling van aandoeningen van het ademhalings- en spijsverteringsstelsel van bacteriële of mycoplasma oorsprong bij kippen en kalkoenen.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure werden er zorgen geuit over het feit dat Unisol 10 % Orale oplossing een in potentie ernstig risico voor het milieu kan vormen, in het bijzonder voor blauwalgen en landplanten. Met name de toereikendheid van de gegevens die waren verstrekt ten behoeve van de beoordeling van het milieurisico op deze twee punten, werd in twijfel getrokken.

2. Beoordeling van het milieurisico

De aanvrager verstrekke een beoordeling van het milieurisico voor Unisol 10 % Orale oplossing die in grote lijnen de bestaande richtsnoeren en aanbevelingen volgde. Het overgelegde beoordelingsrapport over het milieurisico is gebaseerd op nieuwe, door de aanvrager geïnitieerde onderzoeken en op bibliografische gegevens afkomstig uit vakliteratuur.

De uitkomst van de fase I-beoordeling van het milieurisico volgens het VICH-richtsnoer geeft Predicted Environmental Concentrations (PEC's) in de bodem voor Unisol 10 % Orale oplossing voor slachtkuikens (10 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen) te zien die hoger zijn dan 100 µg/kg, wat een fase II-beoordeling noodzakelijk maakt. De berekeningen voor de kleinere diersoort kalkoenen werden in deze verwijzing niet verder beoordeeld, aangezien dit risico altijd lager zal zijn.

2.1. Onderzoeken naar verspreiding in het milieu

2.1.1 Metabolisering en uitscheiding

Ciprofloxacin is de voornaamste metabool van enrofloxacin. Aangezien ciprofloxacin slechts 2 % uitmaakt van alle eindproducten van de metabolisering van enrofloxacin bij kippen, wordt aangenomen dat elk potentieel risico van metabolieten wordt gedekt door hantering van het principe van het totale residu, aangenomen dat de totale dosis wordt uitgescheiden als moederverbinding of als metabolieten met een toxiciteit die overeenkomt met die van de moederverbinding.

2.1.2 Bodemadsorptie en -desorptie

Een onderzoek, gepubliceerd in vakliteratuur en open literatuur (Nowara et al. (1997))¹ gaf aan dat enrofloxacin en andere fluorochinolonen sterk worden geadsorbeerd door bodemsoorten met een hoge concentratie aan kleimineralen van montmorilloniet en kaoliniet, voornamelijk door elektrostatische interacties tussen geïoniseerde carboxylgroepen van fluorochinolonen en uitwisselbare kationen binnen kleilagen.

De Koc werd berekend als 110885 l/kg (geometrisch gemiddelde).

2.1.3 Afbraak in de bodem

Het verdwijnen van niet-gelabeld enrofloxacin werd onderzocht overeenkomstig OESO-richtsnoer 307 in vier bodemsoorten met verschillende concentraties organisch koolstof en klei en pH-waarden.

De bodemkenmerken en de resulterende DT50- en DT90-waarden waren: 141, 103, 99 en 149 dagen (DT50), en 469, 342, 330 en 495 dagen (DT90).

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

De test volgt het aanbevolen testrichtsnoer zonder daar sterk van af te wijken en werd uitgevoerd overeenkomstig GLP. Het aantal en de variatie in de bodemsoorten worden als aanvaardbaar beschouwd. Het verschil tussen de DT50- en DT90-waarden is betrekkelijk klein. Als men uitgaat van het slechtste geval, dan zou de hoogste DT50 moeten worden gebruikt voor nadere beoordeling (bijv. plateauberekeningen voor PEC_{bodem}). Als een minder voorzichtige benadering wordt gehanteerd, zou het geometrische gemiddelde van de vier DT50-waarden kunnen worden gebruikt, d.w.z. 121 dagen.

Het CVMP erkende dat de opzet van het onderzoek tekortkomingen had, maar was het ermee eens dat de uitkomsten voor de PEC-berekeningen kunnen worden gebruikt.

2.2 Berekening van PEC-waarden

2.2.1 Plateauwaarden voor PEC_{bodem}

Aan de hand van de actuele richtsnoeren bedraagt de berekende plateauwaarde voor PEC_{bodem} 542,9 µg/kg. Als het geometrische gemiddelde van de DT50-waarden van de vier bodemmonsters wordt gebruikt, is de plateauwaarde voor PEC_{bodem} 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{grondwater} (PEC_{gw})

De resulterende waarde voor PEC_{gw} bedraagt 0,057 µg/l, wat onder de kritieke triggerwaarde van 0,1 µg/l ligt.

Over het geheel genomen concludeerde het CVMP dat het niet aannemelijk is dat enrofloxacin een aanzienlijk risico voor het grondwater vormt.

2.2.3 PEC_{oppervlaktewater} (PEC_{ow})

Toepassing van het CVMP-richtsnoer "Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" (richtsnoer inzake milieueffecten van diergeneesmiddelen ter ondersteuning van de VICH-richtsnoeren GL6 en GL38) resulteert in een schatting van de PEC_{ow} van 0,019 µg/l.

2.3. Effectonderzoeken en berekening van PNEC-waarden

2.3.1 Algen

Een onderzoek door Robinson et al. (2005)² overgenomen uit de open literatuur bestudeerde de toxiciteit van enrofloxacin voor de algen *Microcystis aeruginosa* (cyanobacteriën of blauwalgen) en *Pseudokirchneriella subcapitata* (voorheen *Selenastrum capricornutum*, een groene alg). De EC50-waarden voor *M. aeruginosa* en *P. subcapitata* waren respectievelijk 49 en 3 100 µg/l. De toepassing van een beoordelingsfactor 100 leidt tot een PNEC-waarde van 0,49 µg/l voor algen.

Antibiotica zijn waarschijnlijk toxisch voor algen en cyanobacteriën. Dit is een belangrijke reden voor de EU (EMA/CVMP) om het testen op cyanobacteriën voor alle antibiotica verplicht te stellen. De gegevens over de groene algen zijn verder niet in de overwegingen meegenomen, aangezien deze meer dan vijftig maal minder gevoelig zijn voor enrofloxacin.

Het onderzoek door Robinson et al. (2005) is over het geheel genomen een goed opgesteld wetenschappelijk artikel, dat is gepubliceerd in een algemeen erkend internationaal vakblad. De gegevens over de tests op de cyanobacterie *Microcystis aeruginosa* voldoen echter niet aan de overeenkomstig OESO-richtsnoer 201 noodzakelijke validiteitscriteria. De variatiecoëfficiënt (CoV) werd niet vermeld. De betrekkelijk smalle breedte van het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de geschatte EC50-waarden duiden kwalitatief gezien echter op een aanvaardbare variatie in de gegevens. Het is niet aannemelijk dat de groeisnelheid exponentieel is geweest; waarschijnlijk zijn de onderzoeken dan ook uitgevoerd onder omstandigheden van suboptimale gevoeligheid. De correlatie tussen gemeten parameters en drooggewicht van biomassa had moeten worden vermeld.

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

Gezien de onzekerheid over de verspreiding en de verdwijning van enrofloxacin in de loop van het onderzoek, kan het CVMP het gebruik van de nominale concentraties voor de vaststelling van de EC50-waarden niet ondersteunen. Het is niet duidelijk in welke mate er aan het eind van de testperiode populatieherstel is opgetreden. Met de bestaande gegevens over verdwijning zou het noodzakelijk zijn een benadering van tijdgewogen gemiddelde te hanteren.

Om een inschatting te maken van een realistischer effectmaat dan de nominale concentraties werd de geometrische gemiddelde concentratie tijdens blootstelling gebruikt, zoals ook voorgesteld in OESO 201. Er zijn slechts twee gegevenspunten beschikbaar, d.w.z. het begin en het eind van het onderzoek, waarvoor helaas geen exacte waarde voor teruggevonden concentratie werd gemeld (minder dan 20 %).

Uitgaande van de op de nominale beginconcentratie gebaseerde EC50 van 49 µg/l (gelijk aan 100 % terugwinning) en een initiële gemiddelde terugwinning van 105 % van de nominale concentratie, kan de op de initiële blootstellingsconcentratie gebaseerde EC50 worden geschat op 51,45 µg/l.

Uitgaande van de op de nominale beginconcentratie gebaseerde EC50 van 49 µg/l (gelijk aan 100 % terugwinning) en een gemiddelde terugwinning van 10 % van de nominale concentratie (gemiddelde van de spreiding 0 tot 20 %), kan de op de uiteindelijke blootstellingsconcentratie gebaseerde EC50 worden geschat op 4,9 µg/l. Het geometrische gemiddelde van deze twee EC50-waarden bedraagt 15,9 µg/l.

Het CVMP concludeert dat het niet haalbaar is een exacte PNEC-waarde voor cyanobacteriën te schatten op basis van het onderzoek door Robinson et al. (2005). Daarom wordt er geen risicoquotiënt (PEC/PNEC) afgeleid voor cyanobacteriën.

2.3.2 Ongewervelde waterdieren (*Daphnia magna*)

Robinson et al. (2005) 2 onderzochten de toxiciteit van enrofloxacin voor *Daphnia magna* (watervlo).

Hoewel niet overeenkomstig het aanbevolen OESO-richtsnoer, zijn de uitkomsten voldoende om aan te tonen dat enrofloxacin waarschijnlijk geen enkel risico vormt voor ongewervelde waterdieren. Een voorzichtige PNEC-waarde zou dan ook kunnen worden vastgesteld op 10 µg/l. Aan de hand van deze PNEC-waarde en de PEC_{ow} vastgesteld als hoger dan (0,019 µg/l) kan voor ongewervelde waterdieren een risicoquotiënt lager dan 0,01 worden vastgesteld.

2.3.3 Vissen

Robinson *et al.* (2005) 2 onderzochten de toxiciteit van enrofloxacin voor *Pimephales promelas* (Amerikaanse dikkopelrits).

Hoewel niet overeenkomstig het aanbevolen OESO-richtsnoer, zijn de uitkomsten voldoende om aan te tonen dat enrofloxacin waarschijnlijk geen enkel risico vormt voor vissen. Een voorzichtige PNEC-waarde zou dan ook kunnen worden vastgesteld op 10 µg/l. Aan de hand van deze PNEC-waarde en de PEC_{ow} vastgesteld als hoger dan (0,019 µg/l) kan voor vissen een risicoquotiënt lager dan 0,01 worden vastgesteld.

2.3.4 Micro-organismen

Het effect van enrofloxacin op de omzetting van stikstof door bodemorganismen werd onderzocht overeenkomstig OESO-richtsnoer 216 en EU-testmethode C.21.

De NOEC voor de geteste lemige zandbodem bleek 2,9 mg enrofloxacin per kg grond (droge massa) te zijn. De EC50 voor stikstofomzetting werd geschat als zijnde hoger dan 29 mg/kg grond. Uit deze gegevens kan worden geconcludeerd dat er geen risico verbonden is aan milieuconcentraties van tienmaal bovengenoemde PEC_{bodem}-waarde (542,9 µg/kg).

2.3.5 Planten

Er werd een groeitest voor landplanten conform OESO-richtsnoer 208 aangeleverd.

Onderzocht werd het effect van enrofloxacin op de ontkieming en groei van zaailingen van landplanten. De volgende testsoorten werden gebruikt: *Cucumis sativus* (komkommer), *Lactuca sativa* (sla), *Phaseolus aureus* (mungboon), *Avena sativa* (haver), *Triticum aestivum* (tarwe) en *Secale cereale* (rogge).

De zaden werden geplant in een natuurlijke zandbodem die de teststof bevatte in nominale concentraties van respectievelijk 10; 31,6; 100; 316 en 1 000 mg enrofloxacin/kg droge grond (komkommer, sla, mungboon, haver en tarwe) en 3, 12, 48, 192 en 768 mg enrofloxacin/kg droge grond (rogge).

Tot de hoogste onderzochte concentratie was er geen concentratieafhankelijk effect op het ontkiemen van de zaailingen veroorzaakt door enrofloxacin. De groei (op basis van versgewicht per plant) van alle onderzochte soorten werd door enrofloxacin echter significant geremd. Voor alle onderzochte soorten was sprake van een duidelijk concentratieafhankelijk effect en er werden EC₅₀- en NOEC-waarden gevonden binnen de respectieve spreiding van 124 tot 435 en minder dan 10 tot 100 mg/kg. Rogge was de gevoeligste soort met een EC₅₀ van 124 mg/kg.

De plantentest volgt het aanbevolen testrichtsnoer zonder daar sterk van af te wijken en werd uitgevoerd overeenkomstig GLP. Aan alle validiteitscriteria van het richtsnoer werd voldaan. De voorgestelde EC₅₀-waarden zijn aanvaardbaar en kunnen worden gebruikt om een PNEC-waarde van 1,24 mg/kg (1 240 µg/kg) af te leiden. Aan de hand van deze PNEC-waarde en de PECbodem vastgesteld als hoger dan (542,9 µg/kg) kan voor planten een risicoquotiënt van 0,44 worden vastgesteld.

Er werd ook een onderzoek door Boxall et al. (2006)³, afkomstig uit de open literatuur overgelegd. Het onderzoek werd niet verder meegewogen, aangezien het onvoldoende gedetailleerd was. De voorkeur werd gegeven aan het recentelijk uitgevoerde onderzoek ter beoordeling van het effect van enrofloxacin op het ontkiemen en de groei van landplanten.

2.3.6 Regenwormen

Er werd een reproductietest voor regenwormen conform OESO-richtsnoer 222 uitgevoerd.

De test volgt het aanbevolen testrichtsnoer zonder daar sterk van af te wijken en werd uitgevoerd overeenkomstig GLP. Aan alle validiteitscriteria van het richtsnoer werd voldaan. De voorgestelde NOEC-waarden zijn aanvaardbaar en kunnen worden gebruikt om een PNEC-waarde van 100 mg/kg (100 000 µg/kg) af te leiden. Aan de hand van deze PNEC-waarde en de PECbodem vastgesteld als hoger dan (542,9 µg/kg) kan worden geconcludeerd dat het risicoquotiënt voor regenwormen veel lager is dan 1.

2.4 Risicokarakterisering

Risicokarakterisering wordt berekend uit het risicoquotiënt (RQ), dat in alle taxonomische niveaus lager dan 1 moet zijn om te stellen dat enrofloxacin geen risico voor het milieu vormt.

Geconcludeerd kan worden dat enrofloxacin geen risico vormt voor zoetwaterongewervelden, vissen, bodemmicro-organismen en bodemongewervelden. "Higher tier modelling" heeft ook een verwaarloosbaar risico van grondwaterverontreiniging aan het licht gebracht.

Het CVMP bevestigt dat de aanvrager aan alle vereisten heeft voldaan voor de beoordeling van toxiciteit voor planten, d.w.z. nieuwe toxiciteitsgegevens en het gebruik van plateauwaarden voor PECbodem op basis van nieuwe onderzoeken naar afbraak.

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

Het CVMP concludeerde dat de verstrekte informatie over toxiciteit voor cyanobacteriën onvoldoende is voor een volledige risicokarakterisering, aangezien de informatie in het door collega's getoetste artikel van Robinson et al. (2005) geen rekening houdt met een volledige beoordeling van bijv. de validiteit van gegevens en de blootstellingsconcentratie. Het CVMP is echter van oordeel dat een marge van meer dan 800 tussen de geschatte PEC_{ow} (0,019 µg/l) en de EC₅₀ berekend op basis van de gegevens in het artikel van Robinson et al. (15,9 µg/l) duidt op een zeer lage blootstelling voor cyanobacteriën door het gebruik van dit geneesmiddel, en de geruststelling biedt dat het werkelijke risico voor cyanobacteriën aanvaardbaar is. Een onderzoek afkomstig uit de open literatuur door Knapp *et al.* (2005)⁴, duidde erop dat de blootstelling zeer laag is.

REDENEN VOOR AANBEVELING TOT HET VERLENEN VAN EEN HANDELSVERGUNNING

Er werd een uitgebreide hoeveelheid gegevens verstrekt voor de beoordeling van het milieurisico conform de VICH- en CVMP-richtsnoeren. Sommige van de gegevens zijn nieuwe onderzoeken volgens de aanbevolen OESO-richtsnoeren, welke overeenkomstig GLP werden uitgevoerd na vragen die tijdens de gedecentraliseerde procedure waren gesteld. Andere gegevens zijn overgenomen uit in de open literatuur gepubliceerde door collega's beoordeelde artikelen. Uit dit gegevensbestand wordt geconcludeerd dat enrofloxacin, toegepast overeenkomstig de indicaties van de aanvrager, geen risico vormt voor zoetwaterongewervelden, vissen, bodemmicro-organismen, planten en bodemongewervelden. "Higher tier modelling" heeft daarnaast een verwaarloosbaar risico van grondwaterverontreiniging laten zien.

Het CVMP concludeert uit de nieuwe onderzoeken dat de aanvrager heeft voldaan aan de vereisten voor beoordeling van de toxiciteit voor planten.

Het CVMP is van oordeel dat de verstrekte informatie over toxiciteit voor cyanobacteriën onvoldoende is voor een volledige risicokarakterisering, aangezien de informatie in het door collega's getoetste artikel van Robinson et al. (2005) geen rekening houdt met een volledige beoordeling van bijv. de validiteit van gegevens en de blootstellingsconcentratie. Een marge van meer dan 800 tussen de geschatte PEC_{ow} en de EC₅₀ berekend op basis van de gegevens in het artikel van Robinson et al. duidt echter op een zeer lage blootstelling voor cyanobacteriën door het gebruik van dit geneesmiddel, en biedt de geruststelling dat het werkelijke risico voor cyanobacteriën aanvaardbaar is.

Het CVMP concludeert dan ook dat de door Duitsland opgeworpen bezwaren geen reden zijn om een handelsvergunning te weigeren, en dat het dossier zoals overgelegd in de verwijzingsprocedure voldoet aan de benodigde vereisten ten aanzien van de risicobeoordeling voor cyanobacteriën (blauwalgen) en landplanten.

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.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De geldende samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn de meest recente versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.