

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC WETERYNARYJNYCH
PRODUKTÓW LECZNICZYCH, GATUNKI ZWIERZĄT, DROGA PODANIA,
WNOSKODAWCA W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Moc</u>	<u>Gatunki zwierząt</u>	<u>Zalecana dawka</u>
Belgia	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hiszpania	Unisol 10% Roztwór doustny	Roztwór doustny	100 mg/ml	Kurczaki i indyki	50 ml produktu na 100 litrów wody lub 10 mg substancji czynnej na kg masy ciała raz na dobę. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 dni. W przypadku salmonellozy leczenie należy przedłużyć do 5 dni.
Czechy	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hiszpania	Unisol 10% Roztwór doustny	Roztwór doustny	100 mg/ml	Kurczaki i indyki	50 ml produktu na 100 litrów wody lub 10 mg substancji czynnej na kg masy ciała raz na dobę. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 dni. W przypadku salmonellozy leczenie należy przedłużyć do 5 dni.
Niemcy	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hiszpania	Unisol 10% Roztwór doustny	Roztwór doustny	100 mg/ml	Kurczaki i indyki	50 ml produktu na 100 litrów wody lub 10 mg substancji czynnej na kg masy ciała raz na dobę. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 dni. W przypadku salmonellozy leczenie należy przedłużyć do 5 dni.
Irlandia	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hiszpania	Unisol 10% Roztwór doustny	Roztwór doustny	100 mg/ml	Kurczaki i indyki	50 ml produktu na 100 litrów wody lub 10 mg substancji czynnej na kg masy ciała raz na dobę. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 dni. W przypadku salmonellozy leczenie należy przedłużyć do 5 dni.
Polska	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Hiszpania	Unisol 10% Roztwór doustny	Roztwór doustny	100 mg/ml	Kurczaki i indyki	50 ml produktu na 100 litrów wody lub 10 mg substancji czynnej na kg masy ciała raz na dobę. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 dni. W przypadku salmonellozy leczenie należy przedłużyć do 5 dni.

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE WNIOSKÓW NAUKOWYCH

1. Wprowadzenie

Jeden ml preparatu Unisol 10% Roztwór doustny zawiera 100 mg enrofloksacyny jako substancji czynnej. Enrofloksacyna jest syntetyczną substancją bakteriobójczą o szerokim spektrum działania, należącą do grupy fluorochinolonów. Produkt jest wskazany w leczeniu chorób układu oddechowego i pokarmowego wywołanych przez bakterie lub mykoplazmy u kurcząt i indyków.

Podczas procedury zdecentralizowanej zgłoszono obawy, że preparat Unisol 10% Roztwór doustny może stwarzać potencjalne poważne ryzyko dla środowiska w związku z zagrożeniem dla sinic i roślin lądowych. W szczególności zakwestionowano stosowność danych dotyczących oceny zagrożeń środowiskowych w odniesieniu do tych dwóch punktów.

2. Ocena zagrożeń środowiskowych

Wnioskodawca przedstawił ocenę zagrożeń środowiskowych dotyczącą preparatu Unisol 10% Roztwór doustny, która ogółem została przeprowadzona zgodnie z ustalonymi wytycznymi i zaleceniami. Przedstawiony raport oceny zagrożeń środowiskowych opiera się na nowych badaniach rozpoczętych przez wnioskodawcę i na danych pochodzących z recenzowanych czasopism naukowych.

Wskaźniki PEC (Predicted Enviromental Concentration, przewidywane stężenie w środowisku) w glebie oszacowane dla preparatu Unisol 10% Roztwór doustny stosowanego u kurcząt brojlerów (10 mg/kg mc/dobę przez 5 dni) w fazie I oceny zagrożeń środowiskowych, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi VICH, wynoszą ponad 100 µg/kg, zatem wymagana jest ocena fazy II. W przedmiotowej procedurze arbitrażu nie brano pod uwagę oszacowanych wartości dla rzadszych gatunków indyków z uwagi na to, że ryzyko i tak będzie mniejsze.

2.1 Badania wpływu na środowisko

2.1.1 Metabolizm i wydalanie

Głównym metabolitem enrofloksacyny jest ciprofloksacyna. Ponieważ ciprofloksacyna stanowi jedynie 2% całkowitego metabolizmu enrofloksacyny u kurcząt, zakłada się, że jakiegokolwiek możliwe ryzyko związane z metabolitami zostanie uwzględnione przy zastosowaniu całościowego podejścia do pozostałości zakładającego, że całkowita dawka jest wydzielana jako pierwotny składnik albo jako metabolity o toksyczności zbliżonej do produktu pierwotnego.

2.1.2 Adsorpcja i desorpcja w glebie

W badaniu opublikowanym w ogólnodostępnej i recenzowanej literaturze naukowej (Nowara i wsp., 1997¹) wykazano, że enrofloksacyna i inne fluorochinolony są silnie adsorbowane do gleby o wysokiej zawartości minerałów ilastych, montmorylonitu i kaolinitu, głównie wskutek elektrostatycznych interakcji pomiędzy zjonizowanymi grupami karboksylowymi fluorochinolonów i wymiennymi kationami w obrębie warstw gliny.

Wartość współczynnika K_{oc} oszacowano na 110 885 l/kg (średnia geometryczna).

2.1.3 Rozpad w glebie

Zanikanie nieoznakowanej enrofloksacyny zbadano zgodnie z wytyczną OECD nr 307 w czterech glebach o różnej zawartości węgla organicznego i gliny oraz o różnych wartościach pH.

Właściwości gleby i uzyskane wartości DT50 i DT90 wyniosły: DT50: 141, 103, 99 i 149 dni; DT90: 469, 342, 330 i 495 dni.

¹ Nowara A., Burhenne J., Spitteller M. 1997. Binding of fluoroquinolone carboxylic acid derivatives to clay minerals (Wiązanie pochodnych kwasu karboksylowego fluorochinolonów z minerałami ilastymi). J Agric Food Chem: 45, 1459-63.

Ocenę przeprowadzono bez większych odchyśleń od zalecanych wytycznych i zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Liczba i zróżnicowanie typów gleby zostały uznane za dopuszczalne. Różnice w wartościach DT50 i DT90 są względnie małe. W razie konieczności określenia najgorszej ewentualności, do dalszych ocen (np. oszacowanie $PEC_{\text{gleba-plateau}}$) należy wykorzystać najwyższy DT50. Przy mniej zasadniczym podejściu można wykorzystać średnią geometryczną czterech wartości DT50, tj. 121 dni.

Komitety stwierdził braki w projekcie badania, ale uznał, że jego wyniki mogą być wykorzystane przy obliczaniu wskaźnika PEC.

2.2 Obliczanie wskaźnika PEC

2.2.1 Wskaźnik $PEC_{\text{gleba-plateau}}$

Przy zastosowaniu obecnych wytycznych wartość $PEC_{\text{gleba-plateau}}$ wynosi 542,9 µg/kg. Przy zastosowaniu średniej geometrycznej wartości DT50 z czterech typów gleb wartość $PEC_{\text{gleba-plateau}}$ wynosi 506 µg/kg.

2.2.2 Wskaźnik $PEC_{\text{wody gruntowe}} (PEC_{\text{wg}})$

Uzyskana wartość PEC_{wg} wynosi 0,057 µg/l, co jest poniżej krytycznej wartości równej 0,1 µg/l.

Ogólnie CVMP uznał za mało prawdopodobne, aby enrofloksacyna stanowiła jakiekolwiek istotne zagrożenie dla wód gruntowych.

2.2.3 Wskaźnik $PEC_{\text{wody powierzchniowe}} (PEC_{\text{wp}})$

Po zastosowaniu wytycznych CVMP „Ocena wpływu na środowisko weterynaryjnych produktów leczniczych” wraz z wytycznymi VICH GL6 i GL38 $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$ oszacowano na 0,019 µg/l.

2.3 Badania wpływu i obliczanie wartości wskaźnika PNEC

2.3.1 Glony

W badaniu pochodzącym z ogólnodostępnej literatury naukowej, Robinson i wsp. (2005)², oceniono toksyczny wpływ enrofloksacyny na glony *Microcystis aeruginosa* (sinice) i *Pseudokirchneriella subcapitata* (dawniej *Selenastrum capricornutum*, zielenice). Wartości EC50 dla *M. aeruginosa* i *P. subcapitata* wyniosły odpowiednio 49 i 3 100 µg/l. Przy zastosowaniu współczynnika oceny 100 wartość wskaźnika PNEC dla glonów wynosi 0,49 µg/l.

Jest bardzo prawdopodobne, że antybiotyki mają toksyczny wpływ na glony i sinice. Jest to główną przyczyną wprowadzenia przez UE (EMA/CVMP) obowiązkowej oceny wpływu na sinice dla wszystkich antybiotyków. W dalszych rozważaniach nie uwzględniono danych dotyczących zielenic z uwagi na to, że były one ponad 50 razy mniej wrażliwe na działanie enrofloksacyny.

Badanie przeprowadzone przez Robinsona i wsp. w 2005 r. jest ogólnie dobrze ocenianym dokumentem naukowym, opublikowanym w międzynarodowym recenzowanym czasopiśmie o ugruntowanej pozycji. Jednak dane do oceny wpływu na sinice *Microcystis aeruginosa* nie spełniają kryteriów wymaganych w wytycznej OECD nr 201. Nie przedstawiono współczynnika zmienności (CoV), jednakże względnie wąski zakres 95% przedziału ufności dla szacowanych wartości EC50 wskazuje jakościowo na dopuszczalne odchylenia wyników. Współczynnik wzrostu prawdopodobnie nie jest wykładniczy, dlatego wydaje się, że oceny zostały prawdopodobnie przeprowadzone z suboptymalną czułością. Należało wykazać związek pomiędzy mierzonymi parametrami i suchą masą biologiczną.

² Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ. 2005. Toxicity of Fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms (Toksyczny wpływ antybiotyków fluorochinolowych na organizmy wodne). *Env. Toxicol Chem* 24: 423-430.

Biorąc pod uwagę niepewność losu i zanikania enrofloksacyny podczas trwania oceny, CVMP nie może zgodzić się z zastosowaniem stężeń nominalnych do ustalania wartości EC50. Nie jest jasne, do jakiego stopnia odnowy populacji mogło dojść na koniec okresu oceny. Przy istniejących danych dotyczących zanikania konieczne byłoby zastosowanie metody średniej ważonej w czasie.

Bardziej realistyczny pomiar wpływu uzyskano przy wykorzystaniu średniego geometrycznego stężenia w czasie ekspozycji, a nie stężeń nominalnych, co sugerują także wytyczne OECD nr 201. Dostępne są jedynie dwa punkty czasowe: początek i koniec badania, w których niestety nie wykazano dokładnego poziomu stężeń odnowy (poniżej 20%).

Na podstawie stężenia wstępnej ekspozycji wielkość EC50 można oszacować na 51,45 µg/l, biorąc pod uwagę EC50 równe 49 µg/l, ustalone na podstawie nominalnego stężenia początkowego (równoważnego 100% odnowie), i średnią wstępną odnowę równą 105% stężenia nominalnego.

Na podstawie stężenia końcowej ekspozycji wielkość EC50 można oszacować na 4,9 µg/l, biorąc pod uwagę EC50 równe 49 µg/l, ustalone na podstawie nominalnego stężenia początkowego (równoważnego 100% odnowie), i średnią odnowę równą 10% stężenia nominalnego (średnia zakresu 0–20%). Średnia geometryczna tych dwóch wartości EC50 wynosi 15,9 µg/l.

CVMP stwierdza, że na podstawie badania przeprowadzonego przez Robinsona i wsp. w 2005 r. niemożliwe jest ustalenie dokładnej wartości PNEC dla sinic. W związku z tym nie ustalono współczynnika ryzyka (PEC/PNEC) dla sinic.

2.3.2 Bezkręgowce wodne (*Daphnia magna*)

Robinson i wsp. (2005)² zbadali toksyczny wpływ enrofloksacyny na *Daphnia magna* (rozwiłtka).

Chociaż podczas badania nie przestrzegano zaleceń wytycznych OECD, uzyskane wyniki wystarczają, aby wykazać, że enrofloksacyna nie stanowi zagrożenia dla bezkręgowców wodnych. Bezpieczna wartość PNEC może być zatem ustalona na 10 µg/l. Współczynnik ryzyka dla bezkręgowców wodnych ustalony z zastosowaniem tej wartości PNEC i powyżej ustalonej wartości PEC_{wp} (0,019 µg/l) jest mniejszy niż 0,01.

2.3.3 Ryby

Robinson i wsp. (2005)² badali toksyczny wpływ enrofloksacyny na *Pimephales promelas* (strzelba potokowa).

Chociaż podczas badania nie przestrzegano zaleceń wytycznych OECD, uzyskane wyniki wystarczają, aby wykazać, że enrofloksacyna nie stanowi zagrożenia dla ryb. Bezpieczna wartość PNEC może być zatem ustalona na 10 µg/l. Współczynnik ryzyka dla ryb ustalony z zastosowaniem tej wartości PNEC i powyżej ustalonej wartości PEC_{wp} (0,019 µg/l) jest mniejszy niż 0,01.

2.3.4 Drobnoustroje

Wpływ enrofloksacyny na przemianę azotu przez organizmy żyjące w glebie został oceniony zgodnie z wytycznymi OECD nr 216 i metodą oceny UE C.21.

Wartość wskaźnika NOEC dla testowanej piaszczysto-ilastej polnej gleby wyniosła 2,9 mg enrofloksacyny/kg gleby (masa sucha). EC50 dla przemiany azotu oceniono na ponad 29 mg/kg gleby. Na podstawie tych danych można wnioskować, że zagrożenie nie istniałoby przy stężeniach w środowisku 10-krotnie przewyższających ustaloną wartość wskaźnika PEC_{gleba} (542,9 µg/kg).

2.3.5 Rośliny

Przedstawiono ocenę wzrostu roślin lądowych przeprowadzoną zgodnie z wytycznymi OECD nr 208.

Zbadano wpływ enrofloksacyny na kiełkowanie i wzrost siewek roślin lądowych. Do oceny wykorzystano następujące gatunki: *Cucumis sativus* (ogórek), *Lactuca sativa* (sałata), *Phaseolus aureus* (fasola mung), *Avena sativa* (owies), *Triticum aestivum* (pszenica) i *Secale cereale* (żyto).

Nasiona zostały umieszczone w naturalnej piaszczystej glebie zawierającej testowaną substancję w stężeniach nominalnych, odpowiednio: 10; 31,6; 100; 316 i 1000 mg enrofloksacyny/kg suchej gleby (ogórek, sałata, fasola mung, owies i pszenica) i 3; 12; 48; 192 i 768 mg enrofloksacyny/kg suchej gleby (żyto).

W zakresie ocenianych stężeń nie obserwowano zależnego od stężenia wpływu enrofloksacyny na kiełkowanie. Jednakże enrofloksacyna wywołała istotne zahamowanie wzrostu (określanego w świeżej masie na roślinę) wszystkich badanych gatunków. We wszystkich badanych gatunkach obserwowano wyraźny wpływ zależny od stężenia, a wartości EC₅₀ i NOEC znalazły się odpowiednio w zakresach od 124 do 435 i od poniżej 10 do 100 mg/kg. Najbardziej wrażliwym gatunkiem okazało się żyto z EC₅₀ równym 124 mg/kg.

Ocenę wpływu na rośliny przeprowadzono bez większych odchyśleń od zalecanych wytycznych i zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Spełniono wszystkie kryteria ważności wytycznych. Proponowane wartości EC₅₀ są dopuszczalne i mogą być wykorzystane do ustalenia wartości PNEC równej 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Współczynnik ryzyka ustalony z zastosowaniem tej wartości PNEC i powyżej ustalonej wartości PEC_{gleba} (542,9 µg/kg) wynosi dla roślin 0,44.

Przedstawiono również opublikowane w ogólnodostępnej literaturze naukowej badanie Boxalla i wsp. (2006) ³. Badanie nie było dalej rozpatrywane z uwagi na niewystarczającą ilość danych szczegółowych. Do oceny wpływu enrofloksacyny na kiełkowanie i wzrost roślin lądowych wybrano przeprowadzone ostatnio badanie.

2.3.6 Dżdżownice

Przeprowadzono ocenę wpływu na reprodukcję dżdżownic, zgodnie z wytyczną OECD nr 222.

Ocenę przeprowadzono bez większych odchyśleń od zalecanych wytycznych i zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Wszystkie kryteria ważności wytycznych zostały spełnione. Proponowane wartości wskaźnika NOEC są dopuszczalne i mogą być wykorzystane do ustalenia wartości PNEC równej 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Współczynnik ryzyka ustalony z zastosowaniem tej wartości PNEC i powyżej ustalonej wartości PEC_{gleba} (542,9 µg/kg) wynosi dla dżdżownic dużo poniżej 1.

2.4 Charakterystyka ryzyka

Ryzyko jest określane za pomocą współczynnika ryzyka, który we wszystkich grupach taksonomicznych powinien mieć wartość poniżej 1, aby można było uznać, że enrofloksacyna nie stanowi zagrożenia dla środowiska.

Można wywnioskować, że enrofloksacyna nie stwarza zagrożenia dla bezkręgowców słodkowodnych, ryb, drobnoustrojów żyjących w glebie i bezkręgowców żyjących w glebie. Na modelu wyższego rzędu ustalono także nieistotne ryzyko zanieczyszczenia wód gruntowych.

CVMP zgadza się, że wnioskodawca spełnił wszystkie wymagania oceny toksycznego wpływu na rośliny, takie jak nowe dane dotyczące toksyczności i zastosowanie PEC_{gleba}-plateau w oparciu o nowe badania rozpadu.

³ Boxall ABA, Johnson P, Smith EJ, Sinclair CJ, Stutt E, Levy LS. Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants (Pobieranie leków weterynaryjnych przez rośliny z gleby). J Agric Food Chem. 2006;54, 2288-97

CVMP uznał, że przedstawione dane dotyczące toksycznego wpływu na sinice nie są wystarczające, aby w pełni scharakteryzować ryzyko, ponieważ informacje dostępne w pracy badawczej Robinsona i wsp. z 2005 r. nie pozwalają na pełną ocenę np. ważności danych i stężeń ekspozycji. Jednakże, zdaniem CVMP, ponad 800-krotny margines pomiędzy ustalonym PEC_{wp} ($0,019 \mu\text{g/l}$) a $EC50$ obliczonym na podstawie danych z pracy Robinsona i wsp. ($15,9 \mu\text{g/l}$) wskazuje na bardzo małą ekspozycję dla sinic, wynikającą ze stosowania tego produktu, i daje zapewnienie, że rzeczywiste ryzyko dla sinic jest dopuszczalne. W badaniu opublikowanym w ogólnodostępnej literaturze naukowej Knapp i wsp. (2005)⁴ wykazali, że ekspozycja jest bardzo mała.

PODSTAWY DO ZALECENIA PRZYZNANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedstawiono wyczerpujący zbiór danych potrzebnych do przeprowadzenia oceny zagrożenia środowiskowego zgodnie z wytycznymi VICH i CVMP. Niektóre z danych pochodzą z nowych badań przeprowadzonych zgodnie z zalecanymi wytycznymi OECD i zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Badania te zostały przeprowadzone po pytaniach złożonych podczas procedury zdecentralizowanej. Inne dane pochodzą z recenzowanych artykułów opublikowanych w ogólnodostępnej literaturze naukowej. Na podstawie tych danych stwierdza się, że enrofloksacyna stosowana zgodnie ze wskazaniami wnioskodawcy nie stanowi ryzyka dla bezkręgowców słodkowodnych, ryb, drobnoustrojów żyjących w glebie, roślin i bezkręgowców żyjących w glebie. Na modelu wyższego rzędu ustalono także nieistotne ryzyko zanieczyszczenia wód gruntowych.

Po uwzględnieniu nowych badań przedstawionych przez wnioskodawcę CVMP uznał, że wnioskodawca spełnił wymagania oceny toksyczności dla roślin.

CVMP jest zdania, że przedstawione dane dotyczące toksycznego wpływu na sinice nie są wystarczające, aby w pełni scharakteryzować ryzyko, ponieważ informacje dostępne w pracy badawczej Robinsona i wsp. z 2005 r. nie pozwalają na pełną ocenę np. ważności danych i stężeń ekspozycji. Jednak ponad 800-krotny margines pomiędzy ustalonym PEC_{wp} ($0,019 \mu\text{g/l}$) a $EC50$ obliczonym na podstawie danych z pracy Robinsona i wsp. ($15,9 \mu\text{g/l}$) wskazuje na bardzo małą ekspozycję dla sinic wynikającą ze stosowania tego produktu i daje zapewnienie, że rzeczywiste ryzyko dla sinic jest dopuszczalne.

Dlatego CVMP stwierdza, że wniesione przez Niemcy zastrzeżenia nie powinny uniemożliwić przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i że dokumenty przedstawione w procedurze arbitrażu spełniają konieczne wymagania w odniesieniu do oceny ryzyka dla sinic i roślin lądowych.

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 (Losy i wpływ enrofloksacyny w systemach wodnych w różnych warunkach naświetlenia). Environmental Science & Technology. 2005;39:9140-6.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna są ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas procedury grupy koordynacyjnej.