

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO, ESPÉCIES ANIMAIS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E REQUERENTE NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Espécies-alvo</u>	<u>Dose recomendada</u>
Bélgica	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui ESPANHA	Unisol Solução Oral 10 %	Solução oral	100mg/ml	Frangos e perús	50 ml de medicamento por cada 100 litros de água ou 10 mg da substância activa por cada kg de peso corporal, por dia. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, 3 dias. No caso da salmonelose, o período de tratamento deve ser alargado a 5 dias.
República Checa	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui ESPANHA	Unisol Solução Oral 10 %	Solução oral	100mg/ml	Frangos e perús	50 ml de medicamento por cada 100 litros de água ou 10 mg da substância activa por cada kg de peso corporal, por dia. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, 3 dias. No caso da salmonelose, o período de tratamento deve ser alargado a 5 dias.
Alemanha	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui ESPANHA	Unisol Solução Oral 10 %	Solução oral	100mg/ml	Frangos e perús	50 ml de medicamento por cada 100 litros de água ou 10 mg da substância activa por cada kg de peso corporal, por dia. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, 3 dias. No caso da salmonelose, o período de tratamento deve ser alargado a 5 dias.
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui ESPANHA	Unisol Solução Oral 10 %	Solução oral	100mg/ml	Frangos e perús	50 ml de medicamento por cada 100 litros de água ou 10 mg da substância activa por cada kg de peso corporal, por dia. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, 3 dias. No caso da salmonelose, o período de tratamento deve ser alargado a 5 dias.
Polónia	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui ESPANHA	Unisol Solução Oral 10 %	Solução oral	100mg/ml	Frangos e perús	50 ml de medicamento por cada 100 litros de água ou 10 mg da substância activa por cada kg de peso corporal, por dia. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, 3 dias. No caso da salmonelose, o período de tratamento deve ser alargado a 5 dias.

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DAS CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução

O Unisol Solução Oral 10 % contém 100 mg de enrofloxacin, a substância activa, por cada 1 ml de medicamento. A enrofloxacin é uma substância antimicrobiana sintética, de largo espectro, que pertence ao grupo de antibióticos designado por fluoroquinolonas. O medicamento destina-se a ser utilizado no tratamento de doenças do tracto respiratório e do tracto alimentar, provocadas por bactérias ou micoplasmas, em frangos e perus.

Durante o procedimento descentralizado foram manifestadas preocupações quanto à possibilidade de o Unisol Solução Oral 10 % representar um risco grave potencial para o ambiente, mais especificamente um risco para as algas azuis-verdes e para as plantas terrestres. Em particular, foi questionada a adequação dos dados fornecidos para a avaliação de risco ambiental relativamente a estes dois pontos.

2. Avaliação de risco ambiental

O requerente forneceu uma avaliação de risco ambiental para o Unisol Solução Oral 10 % que, em geral, respeita as linhas directrizes e recomendações estabelecidas. O relatório de avaliação de risco ambiental apresentado assenta em novos estudos desenvolvidos pelo requerente e em dados bibliográficos extraídos de publicações revistas por outros especialistas.

A Fase I da avaliação de risco ambiental, realizada em conformidade com directriz do VICH, teve como resultado concentrações ambientais previstas (CAP) no solo acima dos 100 µg/kg para o Unisol Solução Oral 10 % administrado a frangos de engorda (10 mg/kg pc/dia, durante 5 dias), pelo que foi necessário realizar uma avaliação de Fase II. Em relação aos perus, não foi considerado necessário processar com os cálculos no âmbito deste procedimento, uma vez sendo uma espécie animal menor, o risco é consequentemente menor.

2.1. Estudos de destino ambiental

2.1.1 Metabolismo e excreção

A ciprofloxacin é o principal metabolito da enrofloxacin. Como a ciprofloxacin representa apenas 2 % no resultado total do metabolismo da enrofloxacin em frangos, assume-se que qualquer risco potencial associado a metabolitos seja abrangido numa abordagem global dos resíduos, partindo-se do pressuposto que a dose total é excretada como composto principal ou como metabolitos com uma toxicidade semelhante ao composto principal.

2.1.2 Adsorção e dessorção no solo

Um estudo, publicado na literatura científica revista por outros especialistas (Nowara et al 1997)¹, sugeriu que a enrofloxacin e outras fluoroquinolonas são fortemente adsorvidas, em solos com uma composição elevada de minerais argilosos de montmorillonite e caulinite, basicamente através de interacções electrostáticas entre grupos carboxilados ionizados de fluoroquinolonas e cationes de troca nas camadas argilosas.

O Koc foi calculado como 110,885 l kg⁻¹ (média geométrica).

2.1.3 Degradação do solo

O desaparecimento de enrofloxacin não marcada foi investigado, em conformidade com directriz 307 da OCDE, em quatro solos com diferentes composições de carbono orgânico e de argila e com diferentes valores de pH.

As características dos solos e os valores DT50 e DT90 resultantes foram os seguintes: DT50: 141, 103, 99 e 149 dias; DT90: 469, 342, 330 e 495 dias.

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

O ensaio decorreu em conformidade com a norma orientadora recomendada, sem desvios assinaláveis, tendo sido realizado de acordo com as BPL. O número e a variação dos tipos de solo são considerados aceitáveis. A diferença nos valores DT50 e DT90 é relativamente pequena. Sendo assumido o pior cenário, o DT50 mais elevado deverá ser utilizado para efectuar uma avaliação mais aprofundada (por exemplo, cálculos de CAPSolo-estacionário). Se for escolhida uma abordagem menos prudente, pode ser utilizada a média geométrica dos quatro valores de DT50, por exemplo, 121 dias.

O Comité reconheceu que o desenho do estudo demonstrou ter deficiências, mas aceitou a utilização dos resultados nos cálculos da CAP.

2.2 Cálculo dos valores da CAP

2.2.1 CAP_{solo-estacionário}

Utilizando as linhas directrizes actuais, a CAP_{solo-estacionário} calculada corresponde a 542,9 µg/kg. Se for utilizada a média geométrica dos valores DT50 dos quatro solos, a CAP_{solo-estacionário} é de 506 µg/kg.

2.2.2 CAP_{águas subterrâneas} (CAP_{A Sub})

O valor da CAP_{A Sub} resultante é 0,057 µg/l, ou seja, inferior ao valor de referência crítico de 0,1 µg/l.

De um modo geral, o CVMP concluiu ser pouco provável que a enrofloxacina represente um risco significativo para as águas subterrâneas.

2.2.3 CAP_{águas superficiais} (CAP_{A Sup})

A aplicação da norma orientadora do CVMP sobre a Avaliação do Impacto Ambiental de Medicamentos Veterinários em suporte das normas VICH GL6 e GL38 resulta numa estimativa da CAP_{A Sup} de 0,019 µg/l.

2.3 Estudos de efeito e cálculo de valores de CPSE

2.3.1 Algas

Um estudo retirado da literatura científica, Robinson et al. (2005)², analisou a toxicidade da enrofloxacina nas algas *Microcystis aeruginosa* (cianobactérias ou algas azuis-verdes) e *Pseudokirchneriella subcapitata* (anteriormente *Selenastrum capricornutum*, alga verde). Os valores da EC50 na *M. aeruginosa* e na *P. subcapitata* foram 49 e 3,100 µg/l, respectivamente. A aplicação de um factor de avaliação de 100 origina um valor de CPSE equivalente a 0,49 µg/l para as algas.

É provável que os antibióticos sejam tóxicos para algas e cianobactérias. Este é o principal motivo que levou a UE (EMEA/CVMP) a tornar o ensaio relativo às cianobactérias obrigatório para todos os antibióticos. Não foram elaboradas mais considerações sobre os dados relativos às algas verdes, uma vez que estas demonstraram ser 50 vezes menos sensíveis à enrofloxacina.

Em geral, o estudo de Robinson et al de 2005 é um documento científico bem elaborado, publicado numa revista internacional bem estabelecida, revista por especialistas. No entanto, os dados do ensaio sobre as cianobactérias *Microcystis aeruginosa* não satisfazem os critérios de validade exigidos pela OCDE directriz 201. O coeficiente de variação (CoV) não foi fornecido, apesar de o relativamente estreito intervalo de confiança de 95 % à volta dos valores de EC50 previstos indicar quantitativamente uma variação aceitável dos dados. Não é provável que as taxas de crescimento tenham sido exponenciais, pelo que os ensaios provavelmente foram realizados com uma sensibilidade sub-ótima. A correlação entre os parâmetros medidos e o peso em seco da biomassa deveria ter sido referida.

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

Devido à incerteza do destino e ao desaparecimento da enrofloxacin durante o período de ensaio, o CVMP não considera adequada a utilização de concentrações nominais na determinação de valores de EC₅₀. Não é demonstrado com clareza até que ponto uma recuperação da população terá ocorrido no final do período de ensaio. Com os dados de desaparecimento existentes, seria necessário utilizar uma abordagem de média ponderada por tempo.

A média geométrica da concentração durante a exposição foi utilizada para estimar uma medida de efeitos mais realista comparativamente com as concentrações nominais, tal como sugerido na norma orientadora 201 da OCDE. Só se encontram disponíveis dois pontos de dados, nomeadamente o início e o fim do estudo, para os quais infelizmente não foi referido um nível de recuperação da concentração preciso (inferior a 20 %).

A EC₅₀ baseada na concentração de exposição inicial pode ser estimada em 51,45 µg/l se forem consideradas a EC₅₀ de 49 µg/l baseada na concentração nominal inicial (igual a uma recuperação de 100 %) e uma recuperação inicial média de 105 % da concentração nominal.

A EC₅₀ baseada na concentração de exposição final pode ser estimada em 4,9 µg/l se forem consideradas a EC₅₀ de 49 µg/l baseada na concentração nominal inicial (igual a uma recuperação de 100 %) e uma recuperação média de 10 % de concentração nominal (média do intervalo de 0 a 20 %). A média geométrica destes dois valores de EC₅₀ é 15,9 µg/l.

O CVMP conclui que não é possível estimar um valor de CPSE exacto para as cianobactérias com base no estudo de Robinson et al de 2005. Por conseguinte, não existe um coeficiente de risco (CAP/CPSE) derivado para as cianobactérias.

2.3.2 Invertebrados aquáticos (*Daphnia magna*)

Robinson et al. (2005)² analisaram a toxicidade da enrofloxacin em *Daphnia magna* (pulgas aquáticas).

Apesar de não respeitarem a norma orientadora da OCDE recomendada, os resultados são suficientes para demonstrar que é pouco provável que a enrofloxacin coloque em risco invertebrados aquáticos. Um valor de CPSE prudente poderia ser estabelecido em 10 µg/l. Se utilizarmos este valor de CPSE e a CAPA Sup acima estabelecida (0,019 µg/l), é possível definir um coeficiente de risco inferior a 0,01 para os invertebrados aquáticos.

2.3.3 Peixes

Robinson et al. (2005)² analisaram a toxicidade da enrofloxacin em *Pimephales promelas* (vairão-de-cabeça-grande).

Apesar de não respeitarem a directriz da OCDE recomendada, os resultados são suficientes para demonstrar que é pouco provável que a enrofloxacin coloque em risco peixes. Um valor de CPSE prudente poderia ser estabelecido em 10 µg/l. Se utilizarmos este valor de CPSE e a CAPA Sup acima estabelecida (0,019 µg/l), é possível definir um coeficiente de risco inferior a 0,01 para os peixes.

2.3.4 Microrganismos

O efeito da enrofloxacin na transformação do azoto por organismos do solo foi investigado segundo as directrizes 216 da OCDE e C.21 da UE relativa a Métodos de Ensaio.

A CSEO no solo limo-arenoso testado foi determinada como correspondendo a 2,9 mg de enrofloxacin por kg de solo (massa seca). A EC₅₀ na transformação do azoto foi estimada como estando acima dos 29 mg/kg de solo. Com base nestes dados, é possível concluir que não haveria risco a concentrações ambientais 10 vezes superiores ao valor CAP_{solo} acima estabelecido (542,9 µg/kg).

2.3.5 Plantas

Foi fornecido um ensaio relativo ao crescimento das plantas terrestres em conformidade com a directriz 208 da OCDE.

O efeito da enrofloxacin no aparecimento e no crescimento de plântulas terrestres foi investigado. Foram utilizadas as seguintes espécies no ensaio: *Cucumis sativus* (pepino), *Lactuca sativa* (alface), *Phaseolus aureus* (feijão mungo), *Avena sativa* (aveia), *Triticum aestivum* (trigo) e *Secale cereale* (centeio).

As sementes foram colocadas num solo arenoso natural que continha o item em teste a concentrações nominais de 10, 31.6, 100, 316 e 1000 mg de enrofloxacin/kg de solo seco (pepino, alface, feijão mungo, aveia e trigo) e de 3, 12, 48, 192 e 768 mg de enrofloxacin/kg de solo seco (centeio), respectivamente.

Não se verificou nenhum efeito decorrente da concentração no aparecimento das plântulas, que se possa associar à enrofloxacin, mesmo na máxima concentração testada. No entanto, o crescimento (numa base de peso fresco por planta) de todas as espécies testadas foi inibido de forma significativa pela enrofloxacin. Em todas as espécies testadas, ocorreu um efeito claramente decorrente da concentração. Os valores de EC₅₀ e de CSEO encontravam-se no intervalo de 124 a 435 e eram inferiores ao intervalo de 10 a 100 mg/kg, respectivamente. O centeio foi a espécie mais sensível, com uma EC₅₀ de 124 mg/kg.

O ensaio em plantas decorreu em conformidade com a norma orientadora recomendada, sem desvios assinaláveis, tendo sido realizado de acordo com as BPL. Todos os critérios de validade da norma orientadora foram preenchidos. Os valores de EC₅₀ propostos são aceitáveis e podem ser utilizados na derivação de um valor de CPSE de 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Utilizando o valor CPSE e o valor CAPsolo acima estabelecido (542,9 µg/kg), pode ser estabelecido um coeficiente de risco de 0,44 para as plantas.

Foi ainda fornecido um estudo retirado da literatura científica, Boxall et al (2006)³. Este estudo não foi tido em conta devido a não ser suficientemente detalhado. O estudo realizado recentemente foi preferido para a avaliação do efeito da enrofloxacin no aparecimento e no crescimento de plantas terrestres.

2.3.6 Minhocas

Foi realizado um ensaio sobre a reprodução em minhocas em conformidade com a directriz 222 da OCDE.

O ensaio decorreu em conformidade com a norma orientadora recomendada, sem desvios assinaláveis, tendo sido realizado de acordo com as BPL. Todos os critérios de validade da norma orientadora foram preenchidos. Os valores de CSEO propostos são aceitáveis e podem ser utilizados na derivação de um valor CPSE de 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Utilizando este valor de CPSE e a CAPsolo acima estabelecida (542,9 µg/kg), pode concluir-se que o coeficiente de risco se encontra muito abaixo de 1 no caso das minhocas.

2.4 Caracterização do risco

A caracterização do risco é calculada com base no coeficiente de risco. (RQ). Este deve ser inferior a 1 em todos os níveis taxonómicos para que se possa considerar que a enrofloxacin não representa um risco para o ambiente.

Assim, pode concluir-se que a enrofloxacin não representa um risco para invertebrados de água doce, peixes, microrganismos do solo e invertebrados do solo. A modelação de camadas superiores revelou ainda um risco negligenciável de contaminação das águas subterrâneas.

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

O CVMP considera que o requerente satisfaz todos os requisitos relativos à avaliação da toxicidade nas plantas (por exemplo, novos dados de toxicidade e a utilização da CAPsolo-estacionário com base em novos estudos de degradação).

O CVMP concluiu que as informações fornecidas sobre toxicidade para as cianobactérias são insuficientes para uma caracterização completa do risco, uma vez que as informações contidas no artigo, revisto por outros especialistas, da autoria de Robinson et al, de 2005 não permitem uma avaliação global, por exemplo, da validade dos dados e da concentração de exposição. No entanto, o CVMP considera que uma margem superior a 800 entre a CAPA Sub estimada (0,019 µg/l) e a EC50 calculada com base nos dados do artigo de Robinson et al (15,9 µg/l) indica uma exposição muito reduzida nas cianobactérias resultante da utilização deste produto e dá garantias de que o risco real para as cianobactérias é aceitável. Um estudo retirado da literatura científica, Knapp et al (2005)⁴, demonstrou uma exposição muito reduzida.

FUNDAMENTOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA CONCESSÃO DE UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Foi fornecido um conjunto de dados abrangente, necessário para realizar uma avaliação de risco ambiental em conformidade com as directrizes do VICH e do CVMP. Alguns dados provêm de estudos recentes, elaborados em conformidade com as directrizes da OCDE e com as boas practicas de laboratório BPL. Esses estudos foram realizados após terem sido levantadas questões durante o procedimento descentralizado. Outros dados foram retirados de artigos revistos por outros especialistas e publicados na literatura científica. Com base neste conjunto de dados, concluiu-se que a enrofloxacin, utilizada em conformidade com as indicações do requerente, não constitui um risco para invertebrados de água doce, peixes, microrganismos do solo, plantas e invertebrados do solo. A modelação de camadas superiores revelou ainda um risco negligenciável de contaminação das águas subterrâneas.

O CVMP conclui, com base nos novos estudos fornecidos, que o requerente preencheu os requisitos necessários para a avaliação da toxicidade nas plantas.

O CVMP considerou que as informações fornecidas sobre toxicidade nas cianobactérias são insuficientes para uma caracterização completa do risco, uma vez que as informações encontradas no artigo de Robinson et al, de 2005, revisto por outros especialistas, não permitem uma avaliação global, por exemplo, da validade dos dados e da concentração de exposição. No entanto, uma margem superior a 800 entre a CAPA Sub estimada e a EC50 calculada com base nos dados do artigo de Robinson et al indica uma exposição muito reduzida para as cianobactérias resultante da utilização deste produto e dá garantias de que o risco real para as cianobactérias é aceitável.

Por conseguinte, o CVMP conclui que as objecções levantadas pela Alemanha não deverão impedir a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado e que o dossier, tal como apresentado no procedimento de consulta, preenche os requisitos necessários para a avaliação do risco em cianobactérias (algas azuis-verdes) e plantas terrestres.

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.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos correspondem às versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.