

## **ANEXA I**

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,  
CONCENTRAȚIA PRODUSULUI MEDICAMENTOS DE UZ VETERINAR,  
SPECIILE DE ANIMALE, CALEA DE ADMINISTRARE, SOLICITANTUL ÎN  
STATELE MEMBRE**

| <u>Stat membru</u> | <u>Solicitant</u>                                                                              | <u>Denumire comercială</u>  | <u>Forma farmaceutică</u> | <u>Concentrația</u> | <u>Specii de animale</u> | <u>Doză recomandată</u>                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Belgia             | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>Spania | Unisol 10%<br>soluție orală | Soluție orală             | 100 mg/ml           | Pui de găină și curcani  | 50 ml de produs la 100 litri de apă sau 10 mg substanță activă per kg greutate corporală în fiecare zi. Tratamentul trebuie continuat minimum 3 zile. Pentru vindecarea salmonelozei tratamentul trebuie continuat 5 zile. |
| Republica Cehă     | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>Spania | Unisol 10%<br>soluție orală | Soluție orală             | 100 mg/ml           | Pui de găină și curcani  | 50 ml de produs la 100 litri de apă sau 10 mg substanță activă per kg greutate corporală în fiecare zi. Tratamentul trebuie continuat minimum 3 zile. Pentru vindecarea salmonelozei tratamentul trebuie continuat 5 zile. |
| Germania           | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>Spania | Unisol 10%<br>soluție orală | Soluție orală             | 100 mg/ml           | Pui de găină și curcani  | 50 ml de produs la 100 litri de apă sau 10 mg substanță activă per kg greutate corporală în fiecare zi. Tratamentul trebuie continuat minimum 3 zile. Pentru vindecarea salmonelozei tratamentul trebuie continuat 5 zile. |
| Irlanda            | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>Spania | Unisol 10%<br>soluție orală | Soluție orală             | 100 mg/ml           | Pui de găină și curcani  | 50 ml de produs la 100 litri de apă sau 10 mg substanță activă per kg greutate corporală în fiecare zi. Tratamentul trebuie continuat minimum 3 zile. Pentru vindecarea salmonelozei tratamentul trebuie continuat 5 zile. |
| Polonia            | Universal Farma, S.L.<br>Gran Vía Carlos III, 98 – 7 <sup>a</sup><br>08028 Barcelona<br>Spania | Unisol 10%<br>soluție orală | Soluție orală             | 100 mg/ml           | Pui de găină și curcani  | 50 ml de produs la 100 litri de apă sau 10 mg substanță activă per kg greutate corporală în fiecare zi. Tratamentul trebuie continuat minimum 3 zile. Pentru vindecarea salmonelozei tratamentul trebuie continuat 5 zile. |

**ANEXA II**  
**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE**

# REZUMATUL GENERAL AL CONCLUZIILOR ȘTIINȚIFICE

## 1. Introducere

Unisol 10% soluție orală conține 100 mg enrofloxacină ca substanță activă pentru 1 ml de produs. Enrofloxacina este un antibiotic sintetic cu spectru larg din clasa fluorochinolonei. Produsul este folosit pentru tratamentul bolilor tractului respirator și alimentar provocate de bacterii și micoplasme, la puii de găină și curcani.

În cadrul procedurii descentralizate au existat preocupări referitoare la faptul că Unisol 10% soluție orală ar putea reprezenta un risc potențial serios asupra mediului prin punerea în pericol a algelor albastre-verzi și a unor plante terestre. În special, a fost pusă sub semnul întrebării acceptabilitatea datelor furnizate referitoare la evaluarea riscului asupra mediului în privința acestor două chestiuni.

## 2. Evaluarea riscului asupra mediului

Solicitantul a furnizat o evaluare a riscului asupra mediului pentru Unisol 10% soluție orală care a respectat, în general, ghidurile și recomandările furnizate. Raportul de evaluare a riscului asupra mediului furnizat este bazat pe studiile noi inițiate de solicitant și pe datele bibliografice extrase de solicitant din publicații recenzate.

Studiul de fază I de evaluare a riscului asupra mediului bazat pe rezultatele prezentate în ghidul VICH a condus la concentrații de mediu prevăzute (PEC) în sol ale Unisol 10% soluție orală pentru puii de găină de consum (10 mg/kg greutate corporală/zi, timp de 5 zile) care depășesc 100 μg/kg, necesitând astfel un studiu de fază II. Determinările pentru subspeciile minore de curcan nu au fost evaluate suplimentar în această sesizare, deoarece riscul reprezentat va fi în orice caz mai redus.

### 2.1. Studii de impact asupra mediului

#### 2.1.1 Metabolism și excreție

Principalul metabolit al enrofloxacinei este ciprofloxacina. Deoarece ciprofloxacina reprezintă numai 2% din totalul produșilor de metabolism ai enrofloxacinei la puii de găină, se presupune că orice risc potențial reprezentat de metaboliți este inclus prin folosirea metodei reziduurilor totale, care presupune că doza totală este excretată sub forma produsului părinte sau a unor metaboliți cu o toxicitate similară acestuia.

#### 2.1.2 Adsorbție și desorbție la nivelul solului

Un studiu publicat în reviste recenzate și în literatura de specialitate (Nowara et al 1997)<sup>1</sup> sugerează că enrofloxacina și celelalte fluorochinolone sunt intens adsorbite în soluri cu conținut ridicat de minerale argiloase de tip montmorilonit și caolinit, în principal datorită interacțiunilor electrostatice dintre grupurile carboxil ionizate ale fluorochinolonei și cationilor de schimb din straturile argiloase.

Pentru Koc s-a calculat valoarea 110 885 l kg<sup>-1</sup> (medie geometrică).

#### 2.1.3 Degradarea solului

Dispariția enrofloxacinei nemarcată a fost evaluată conform ghidului OCDE 307 în patru soluri cu conținut diferit de carbon organic și argile și cu diferite pH-uri.

Caracteristicile solurilor și valorile DT50 și DT90 au fost: DT50: 141, 103, 99 și 149 zile; DT90: 469, 342, 330 și 495 zile.

---

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

Testul respectă ghidul de testare recomandat, fără abateri majore, și a fost efectuat respectând ghidul de bune practici în laborator. Numărul tipurilor de sol și variabilitatea acestora au fost considerate acceptabile. Diferențele între valorile DT50 și DT90 au fost relativ mici. În ipoteza scenariului celui mai puțin favorabil pentru evaluările ulterioare, trebuie folosit DT50 cel mai mare (adică determinările PEC<sub>sol-platou</sub>). Dacă se acceptă o metodă mai puțin conservatoare, se va folosi media geometrică a celor patru valori DT50, adică 121 de zile.

Comitetul a acceptat că designul studiului a avut unele deficiențe, dar a acceptat că rezultatele se pot folosi pentru calcularea PEC.

## 2.2 Calcularea valorilor PEC

### 2.2.1 PEC<sub>sol-platou</sub>

Folosind ghidurile actuale, PEC<sub>sol-platou</sub> calculat este de 542,9 μg/kg. Dacă se folosește media geometrică a valorilor DT50 rezultate pentru cele patru soluri, atunci PEC<sub>sol-platou</sub> este 506 μg/kg.

### 2.2.2 PEC<sub>ape freatică</sub> (PEC<sub>af</sub>)

Valoarea rezultată PEC<sub>af</sub> este de 0,057 μg/l, care este sub valoarea critică de 0,1 μg/l.

În general, CVMP a recunoscut că este puțin probabil ca enrofloxacină să reprezinte un risc semnificativ pentru apele freatice.

### 2.2.3 PEC<sub>ape de suprafață</sub> (PEC<sub>as</sub>)

Aplicarea ghidului CVMP pentru evaluarea impactului asupra mediului pentru produse medicamentoase de uz veterinar în sprijinul ghidurilor VICH GL6 și GL38 duce la o estimare a PEC<sub>ape de suprafață</sub> de 0,019 μg/l.

## 2.3 Studii de impact și calcularea valorilor PNEC

### 2.3.1 Alge

Un studiu din literatura de specialitate, Robinson et al. (2005)<sup>2</sup>, a investigat toxicitatea enrofloxacină asupra algelor *Microcystis aeruginosa* (cianobacterii sau alge albastre-verzi) și *Pseudokirchneriella subcapitata* (cunoscută anterior ca *Selenastrum capricornutum*, alge verzi). Valorile EC50 pentru *M. aeruginosa* și *P. subcapitata* au fost 49 și respectiv 3 100 μg/l. Aplicarea unui coeficient de evaluare de 100 duce la valori ale PNEC de 0,49 μg/l pentru alge.

Este probabil ca antibioticele să fie toxice pentru alge și cianobacterii. Acesta este principalul motiv pentru care UE (EMEA/CVMP) a impus ca obligatorie testarea cianobacteriilor pentru toate antibioticele. Nu s-au efectuat investigații suplimentare asupra algelor verzi, deoarece acestea sunt de 50 de ori mai puțin sensibile la enrofloxacină.

Studiul Robinson et al 2005 este, pe ansamblu, un raport științific bine documentat, publicat de mai multe jurnale recenzate cu reputație internațională. Totuși, datele testului pentru cianobacterii *Microcystis aeruginosa* nu respectă criteriile de validitate impuse în ghidul OCDE 201. Coeficientul de variație (CoV) nu a fost furnizat, însă intervalul relativ mic al intervalului de încredere de 95% al valorilor EC50 estimate indică, din punct de vedere calitativ, o variabilitate acceptabilă a datelor. Este puțin probabil ca vitezele de creștere să fie exponențiale, prin urmare este posibil ca testele să fi fost efectuate în condiții de sensibilitate suboptimală. Corelația dintre parametrii măsurați și greutatea uscată a biomasei trebuia de asemenea raportată.

---

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

Dată fiind incertitudinea impactului și dispariției enrofloxacinii în timpul testului, CVMP nu poate susține utilizarea concentrațiilor nominale pentru stabilirea valorilor EC50. Nu este clar gradul în care ar fi putut surveni recuperarea populației până la finalul perioadei de testare. Pentru datele de dispariție existente, ar fi fost necesară utilizarea unei metode bazate pe medii ponderate în funcție de timp.

Concentrația mediată geometric în timpul expunerii a fost folosită pentru a estima mai realist dimensiunea efectului comparativ cu concentrațiile nominale, după cum s-a sugerat în OCDE 201. Numai două repere temporale sunt disponibile, și anume începerea și finalizarea studiului, dar din păcate pentru acestea nu s-au raportat valorile exacte ale concentrațiilor recuperate (sub 20%).

EC50 bazat pe concentrația inițială a expunerii se poate estima la 51,45  $\mu\text{g/l}$  pentru un EC50 de 49  $\mu\text{g/l}$  bazat pe concentrația nominală de debut (echivalentă unei recuperări de 100%) și o recuperare medie inițială de 105% din concentrația nominală.

EC50 bazat pe concentrația finală a expunerii se poate estima la 4,9  $\mu\text{g/l}$  pentru un EC50 de 49  $\mu\text{g/l}$  bazat pe concentrația nominală de debut (echivalentă unei recuperări de 100%) și o recuperare medie inițială de 10% din concentrația nominală (media intervalului cuprins între 0 și 20%). Media geometrică a acestor două valori EC50 este de 15,9  $\mu\text{g/l}$ .

CVMP a concluzionat că estimarea unei valori exacte a PNEC pentru cianobacterii pe baza studiului Robinson et al 2005 nu este fezabilă. Prin urmare, nu s-a putut deriva niciun coeficient de risc (PEC/PNEC) pentru cianobacterii.

### **2.3.2 Nevertebrate acvatice (*Daphnia magna*)**

Robinson et al. (2005)<sup>2</sup> au studiat toxicitatea enrofloxacinii asupra puricilor de apă (*Daphnia magna*).

Deși nu respectă ghidul OCDE recomandat, rezultatele sunt suficiente pentru a demonstra că este improbabil ca enrofloxacina să prezinte vreun risc pentru nevertebratele acvatice. Prin urmare, se poate stabili o valoare conservatoare a PNEC la 10  $\mu\text{g/l}$ . Folosind această valoare și PEC<sub>as</sub> stabilit anterior (0,019  $\mu\text{g/l}$ ) se determină un coeficient de risc mai mic de 0,01 pentru nevertebratele acvatice.

### **2.3.3 Pești**

Robinson et al. (2005)<sup>2</sup> au studiat toxicitatea enrofloxacinii asupra peștilor (*Pimephales promelas*).

Deși nu respectă ghidul OCDE recomandat, rezultatele sunt suficiente pentru a demonstra că este improbabil ca enrofloxacina să prezinte vreun risc pentru pești. Prin urmare se poate stabili o valoare conservatoare a PNEC la 10  $\mu\text{g/l}$ . Folosind această valoare și PEC<sub>as</sub> stabilit anterior (0,019  $\mu\text{g/l}$ ) se determină un coeficient de risc mai mic de 0,01 pentru pești.

### **2.3.4 Microorganisme**

Efectul enrofloxacinii asupra transformării azotului de către organismele din sol a fost investigat conform ghidului OCDE 216 și metodei de testare EU C.21.

NOEC pentru solul nisipos argilos testat a fost 2,9 mg enrofloxacină per kg sol (masă uscată). EC50 pentru transformarea azotului a fost estimat la peste 29 mg/kg sol. Din aceste date se poate concluziona că nu există niciun risc la concentrații în mediu de 10 ori mai mari decât valoarea PEC<sub>sol</sub> stabilită anterior (542,9  $\mu\text{g/kg}$ ).

### 2.3.5 Plante

A fost furnizat un test de creștere a plantelor terestre conform recomandărilor ghidului OCDE 208.

A fost studiat efectul enrofloxacină asupra apariției și creșterii răsadurilor plantelor terestre. Au fost folosite următoarele specii-test: *Cucumis sativus* (castravete), *Lactuca sativa* (lăptucă), *Phaseolus aureus* (fasole mung), *Avena sativa* (ovăz), *Triticum aestivum* (grâu) și *Secale cereale* (secară).

Semințele au fost sădite într-un sol nisipos natural care a conținut substanța testată la o concentrație nominală de 10, 31,6, 100, 316 și 1000 mg enrofloxacină/kg sol uscat (castravete, lăptuci, fasole mung, ovăz și făină) și respectiv de 3, 12, 48, 192 și 768 mg enrofloxacină/kg sol uscat (secară).

Nu s-au înregistrat efecte dependente de concentrație asupra apariției răsadurilor induse de enrofloxacină, nici măcar pentru concentrațiile maxime testate. Totuși, creșterea (pe baza greutatei proaspete per plantă) a fost inhibată semnificativ de enrofloxacină pentru toate speciile testate. Pentru toate speciile testate a fost observată o dependență clară a efectului de concentrație, fiind determinate valorile EC<sub>50</sub> și NOEC pentru intervalul 124-435, și respectiv mai puțin pentru 10-100 mg/kg. Cea mai sensibilă specie a fost secara, cu EC<sub>50</sub> de 124 mg/kg.

Testele pentru plante au respectat ghidul de testare recomandat fără abateri majore, și au fost efectuate respectând ghidul de bune practici în laborator. Au fost respectate toate criteriile de validitate ale ghidului. Valorile EC<sub>50</sub> propuse sunt acceptabile și se pot folosi pentru derivarea unei valori PNEC de 1,24 mg/kg (1 240 μg/kg). Pentru această valoare PNEC și valoarea PEC<sub>sol</sub> stabilită anterior (542,9 μg/kg) se stabilește un coeficient de risc pentru plante de 0,44.

A fost furnizat și un studiu din literatura de specialitate, Boxall et al (2006)<sup>3</sup>. Studiul nu a mai fost luat în considerare deoarece conținea insuficiente detalii. A fost preferat studiul recent efectuat pentru evaluarea impactului enrofloxacină asupra apariției și creșterii plantelor terestre.

### 2.3.6 Râme

A fost efectuat un test de reproducere a rămelor conform ghidului OCDE 222.

Testele au respectat ghidul de testare recomandat, fără abateri majore, și au fost efectuate respectând ghidul de bune practici în laborator. Au fost respectate toate criteriile de validitate ale ghidului. Valorile NOEC propuse sunt acceptabile și se pot folosi pentru derivarea unei valori PNEC de 100 mg/kg (100.000 μg/kg). Pentru această valoare PNEC și valoarea PEC<sub>sol</sub> stabilită anterior (542,9 μg/kg) se stabilește un coeficient de risc pentru râme cu mult sub valoarea 1.

## 2.4 Caracterizarea riscului

Caracterizarea riscului se calculează pe baza coeficientului de risc (RQ), care trebuie să fie mai mic de 1 pentru toate nivelurile taxonomice, pentru a putea considera că enrofloxacină nu reprezintă un risc pentru mediu.

Se poate concluziona că enrofloxacină nu reprezintă niciun risc pentru nevertebratele, peștii și microorganismele de apă dulce și nevertebratele din sol. Modelele superioare au demonstrat de asemenea un risc neglijabil de contaminare a apelor freatice.

CVMP este de părere că solicitantul a îndeplinit toate cerințele pentru evaluarea toxicității asupra plantelor, adică date de toxicitate noi și folosirea PEC<sub>sol-platou</sub> bazat pe studii de degradare noi.

---

<sup>3</sup> 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 a concluzionat că informațiile furnizate asupra toxicității pentru cianobacterii sunt insuficiente pentru caracterizarea completă a riscului, deoarece informațiile furnizate în publicația recenzată și publicate de Robinson et al 2005 nu permit evaluarea completă, de exemplu a validității datelor și a concentrațiilor de expunere. Totuși, CVMP este de părere că marja de peste 800 dintre PEC<sub>as</sub> estimat (0,019 µg/l) și EC50 calculat pe baza datelor din articolul publicat de Robinson et al (15,9 µg/l) indică o expunere foarte redusă a cianobacteriilor ca urmare a folosirii acestui produs și oferă o asigurare suplimentară a faptului că riscul real pentru cianobacterii este acceptabil. Un alt studiu din literatura de specialitate, Knapp et al (2005)<sup>4</sup>, a indicat că expunerea este foarte redusă.

## **MOTIVE PENTRU RECOMANDAREA ACORDĂRII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**

A fost furnizat un set complet de date necesare pentru efectuarea unei evaluări a riscului asupra mediului, conform ghidurilor VICH și CVMP. O parte din date sunt studii noi efectuate în conformitate cu cerințelor ghidului OCDE și a ghidului de bune practici în laborator; aceste studii au fost efectuate pentru a răspunde nelămuririlor apărute în timpul procedurii descentralizate. Alte date au fost preluate din articolele recenzate publicate în literatura de specialitate. Din acest set de date se concluzionează că enrofloxacină, administrată conform indicațiilor solicitantului, nu reprezintă un risc pentru nevertebratele de apă, pești, microorganismele din sol, plante și nevertebratele din sol. Modelele superioare au demonstrat în plus un risc neglijabil de contaminare a apelor freatice.

CVMP concluzionează, pe baza studiilor noi furnizate, că solicitantul respectă cerințele de evaluare a toxicității asupra plantelor.

CVMP este de părere că informațiile furnizate asupra toxicității pentru cianobacterii sunt insuficiente pentru caracterizarea completă a riscului, deoarece informațiile furnizate în publicația recenzată și publicate de Robinson et al 2005 nu permit evaluarea completă, de exemplu a validității datelor și a concentrațiilor de expunere. Totuși, marja de peste 800 dintre PEC<sub>as</sub> estimat și EC50 calculat pe baza datelor din articolul publicat de Robinson et al sugerează o expunere foarte redusă a cianobacteriilor ca urmare a folosirii acestui produs și oferă o asigurare suplimentară a faptului că riscul real pentru cianobacterii este acceptabil.

Prin urmare, CVMP concluzionează că obiecțiile ridicate de Germania nu trebuie să împiedice acordarea autorizației de introducere pe piață și că dosarul respectă cerințele necesare pentru evaluarea riscului asupra cianobacteriilor (algelor albastre-verzi) și plantelor terestre, în forma în care a fost înaintat în procedura de sesizare.

---

<sup>4</sup> 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.

**ANEXA III**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETARE ȘI  
PROSPECT**

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul în vigoare sunt versiunile finale obținute în urma procedurii grupului de coordonare.