

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA VETERINÁRNEHO LIEKU,
DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA, ŽIADATEĽ V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>Vymyslený názov lieku</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Sila</u>	<u>Druh zvierat'a</u>	<u>Odporúčané dávkovanie</u>
Belgicko	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANIELSKO	Unisol 10 % perorálny roztok	Perorálny roztok	100 mg/ml	Kurčatá a morky	50 ml produktu na 100 litrov vody alebo 10 mg účinnej zložky na kg telesnej hmotnosti na deň. Liečba má pokračovať minimálne 3 dni. Pri liečbe salmonelózy liečbu predĺžiť na 5 dní.
Česká republika	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANIELSKO	Unisol 10 % perorálny roztok	Perorálny roztok	100 mg/ml	Kurčatá a morky	50 ml produktu na 100 litrov vody alebo 10 mg účinnej zložky na kg telesnej hmotnosti na deň. Liečba má pokračovať minimálne 3 dni. Pri liečbe salmonelózy liečbu predĺžiť na 5 dní.
Nemecko	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANIELSKO	Unisol 10 % perorálny roztok	Perorálny roztok	100 mg/ml	Kurčatá a morky	50 ml produktu na 100 litrov vody alebo 10 mg účinnej zložky na kg telesnej hmotnosti na deň. Liečba má pokračovať minimálne 3 dni. Pri liečbe salmonelózy liečbu predĺžiť na 5 dní.
Írsko	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANIELSKO	Unisol 10 % perorálny roztok	Perorálny roztok	100 mg/ml	Kurčatá a morky	50 ml produktu na 100 litrov vody alebo 10 mg účinnej zložky na kg telesnej hmotnosti na deň. Liečba má pokračovať minimálne 3 dni. Pri liečbe salmonelózy liečbu predĺžiť na 5 dní.
Poľsko	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona ŠPANIELSKO	Unisol 10 % perorálny roztok	Perorálny roztok	100 mg/ml	Kurčatá a morky	50 ml produktu na 100 litrov vody alebo 10 mg účinnej zložky na kg telesnej hmotnosti na deň. Liečba má pokračovať minimálne 3 dni. Pri liečbe salmonelózy liečbu predĺžiť na 5 dní.

PRÍLOHA II
ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÝCH ZÁVEROV

1. Úvod

Unisol 10 % perorálny roztok obsahuje 100 mg účinnej látky enrofloxacinu na 1 ml produktu. Enrofloxacin je syntetická širokospektrálna antimikrobiálna látka, ktorá patrí do fluorochinolínovej skupiny antibiotík. Produkt je určený na liečbu ochorení dýchacieho a tráviaceho traktu kurčiat a moriek bakteriálneho alebo mykoplazmového pôvodu.

Počas decentralizovaného postupu vznikli obavy, že Unisol 10% perorálny roztok môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre životné prostredie, pokiaľ ide o modrozelené riasy a suchozemské rastliny. Bola spochybnená najmä dostatočnosť poskytnutých údajov, pokiaľ ide o hodnotenie rizík pre životné prostredie týkajúce sa týchto dvoch bodov.

2. Hodnotenie rizík z hľadiska životného prostredia

Žiadateľ predložil hodnotenie rizík z hľadiska životného prostredia, pokiaľ ide o prípravok Unisol 10 % perorálny roztok, ktoré sa celkovo riadilo zavedenými smernicami a odporúčaniami. Predložená správa o hodnotení rizík z hľadiska životného prostredia je založená na nových štúdiách, ktoré inicioval žiadateľ, a na bibliografických údajoch z odborných časopisov.

Výsledkom hodnotenia rizík z hľadiska životného prostredia v I. fáze podľa usmernenia VICH boli predpokladané koncentrácie v životnom prostredí (PEC) pre prípravok Unisol 10 % perorálny roztok pre kurčatá brojlerov (10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň, počas 5 dní) vyššie ako 100 µg/kg, a preto vyžadovali hodnotenie v II. fáze. Výpočty pre menšinové druhy, morky, sa v tomto konaní už nebrali do úvahy, pretože riziko je v každom prípade nižšie.

2.1. Štúdie skúmajúce zaniknutie látky v životnom prostredí

2.1.1 Metabolizmus a vylučovanie

Hlavným metabolitom enrofloxacinu je ciprofloxacin. Keďže ciprofloxacin v prípade kurčiat predstavuje len 2 % celkového výsledku metabolizmu enrofloxacinu, predpokladá sa, že akékoľvek potenciálne riziko metabolitov zahŕňa použitie prístupu celkových reziduí, predpokladajúc, že celková dávka sa vylúči vo forme pôvodnej zlúčeniny alebo vo forme metabolitov, a že toxicita je podobná toxicite pôvodnej zlúčeniny.

2.1.2 Adsorpcia a desorpcia v pôde

Zo štúdie uverejnenej v odbornej a verejne prístupnej literatúre (Nowara a kol. 1997)¹ vyplynulo, že enrofloxacin a iné fluorochinolóny sú silno adsorbované pôdou s vysokým obsahom ílovitých minerálov montmorilonitu a kaolinitu, v podstate prostredníctvom elektrostatických interakcií medzi ionizovanými karboxylovanými skupinami fluorochinolónov a vymeniteľnými kationmi v ílovitých vrstvách.

Hodnota K_{oc} bola vypočítaná ako 110,885 l kg⁻¹ (geometrický priemer).

2.1.3 Rozklad v pôde

Zaniknutie enrofloxacinu (bez použitia rádionuklidového značenia) sa skúmalo podľa usmernenia OECD č. 307 v štyroch pôdach s odlišným obsahom organického uhlíka a ílu a s odlišnými hodnotami pH.

Charakteristika pôdy a výsledné hodnoty DT50 a DT90 boli nasledujúce: DT50: 141, 103, 99 a 149 dní; DT90: 469, 342, 330 a 495 dní.

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

Testovanie prebehlo bez väčšej odchýlky v súlade s odporúčaným usmernením pre testovanie a dobrou laboratórnou praxou. Počet a variácia pôdných typov sa považujú za prijateľné. Rozdiel v hodnotách DT50 a DT90 je relatívne malý. Pri posudzovaní najhoršej možnej situácie sa pri ďalšom hodnotení použije najvyššia hodnota DT50 (napríklad výpočty PEC_{pôdna hladina}). Ak sa použije menej konzervatívny prístup, mohol by sa použiť geometrický priemer štyroch hodnôt DT50, t. j. 121 dní.

Výbor uznal, že rozvrh štúdie má nedostatky, ale súhlasil s tým, že pre výpočet PEC sa výsledky môžu použiť.

2.2 Výpočet hodnôt PEC

2.2.1 PEC_{pôdna hladina}

Vypočítaná hodnota PEC_{pôdna hladina} na základe súčasných usmernení je 542,9 µg/kg. Ak sa použije geometrický priemer hodnôt DT50 zo štyroch pôd, hodnota PEC_{pôdna hladina} je 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{spodná voda} (PEC_{gw})

Výsledná hodnota PEC_{gw} je 0,057 µg/l, čo je menej ako kritická prahová hodnota 0,1 µg/l.

Výbor CVMP teda súhlasil s tým, že enrofloxacin pravdepodobne nepredstavuje žiadne významné riziko pre spodnú vodu.

2.2.3 PEC_{povrchová voda} (PEC_{sw})

Uplatnenie usmernení výboru CVMP pre hodnotenie vplyvu veterinárneho lieku na životné prostredie, ktoré sú podporené usmerneniami VICH, GL6 a GL38, predstavuje odhad hodnoty PEC_{povrchová voda} 0,019 µg/l.

2.3 Štúdie skúmajúce účinok a výpočet hodnôt PNEC

2.3.1 Riasy

Štúdia prevzatá z uverejnenej literatúry (Robinson a kol. (2005)² skúmala toxicitu enrofloxacinu pre riasy *Microcystis aeruginosa* (cyanobaktérie alebo modrozelené riasy) a *Pseudokirchneriella subcapitata* (predtým zelená riasa *Selenastrum capricornutum*). Hodnoty EC50 pre *M. aeruginosa* a *P. subcapitata* boli 49, respektíve 3,100 µg/l. Použitie faktora hodnotenia 100 pre riasy vedie k hodnote PNEC 0,49 µg/l.

Je pravdepodobné, že antibiotiká sú pre riasy a cyanobaktérie toxické. To je hlavný dôvod, prečo EÚ (EMA/CVMP) určila testovanie cyanobaktérií ako povinné pre všetky antibiotiká. Pokiaľ ide o údaje o zelených riasach, neuskutočnili sa žiadne iné hodnotenia, pretože sú viac ako 50-krát menej citlivé na enrofloxacin.

Štúdia Robinsona a kol. (2005) je rozsiahla odborná štúdia, ktorá bola uverejnená v uznávanom medzinárodnom odbornom časopise. Údaje pre testovanie cyanobaktérie *Microcystis aeruginosa* však nespĺňajú kritériá platnosti požadované v usmernení OECD č. 201. Koeficient variability (CoV) nebol predložený, ale relatívne úzke rozpätie 95 % intervalu spoľahlivosti okolo odhadovaných hodnôt EC50 kvalitatívne naznačuje prijateľnú variabilitu údajov. Miery rastu pravdepodobne neboli exponenciálne, a preto sa tieto testy pravdepodobne uskutočnili pri suboptimálnej citlivosti. Bolo by potrebné uviesť koreláciu medzi meranými parametrami a sušinou biomasy.

Vzhľadom na pochybnosti, pokiaľ ide o rozklad a zánik enrofloxacinu počas testovania, výbor CVMP nemôže podporiť používanie nominálnych koncentrácií na stanovenie hodnôt EC50. Nie je jasné, do akej miery sa na konci testovania môže pozorovať obnovenie populácie. Vzhľadom na existujúce údaje o zániku látky bude nevyhnutné použiť prístup váženého priemeru v závislosti od času.

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

Na odhadnutie realistickejšej miery účinku v porovnaní s nominálnymi koncentráciami sa použil geometrický priemer koncentrácie počas expozície, ako navrhuje aj usmernenie OECD č. 201. Dostupné sú len dva údaje, t. j. začiatok a koniec štúdie, kedy však nebola zaznamenaná presná úroveň obnovy koncentrácie (menej ako 20 %).

Hodnotu EC₅₀, ktorá vychádza z počiatočnej expozičnej koncentrácie, možno odhadnúť na 51,45 µg/l, ak berieme do úvahy hodnotu EC₅₀ 49 µg/l založenú na nominálnej počiatočnej koncentrácii (rovná sa 100 % obnove) a počiatočnú priemernú obnovu 105 % nominálnej koncentrácie.

Hodnotu EC₅₀, ktorá vychádza z konečnej expozičnej koncentrácie, možno odhadnúť na 4,9 µg/l, ak berieme do úvahy hodnotu EC₅₀ 49 µg/l založenú na nominálnej počiatočnej koncentrácii (rovná sa 100 % obnove) a priemernú obnovu 10 % nominálnej koncentrácie (priemerný rozsah je od 0 do 20 %). Geometrický priemer týchto dvoch hodnôt EC₅₀ je 15,9 µg/l.

Výbor CVMP dospel k záveru, že na základe štúdie Robinsona a kol. (2005) nie je možné odhadnúť presnú hodnotu PNEC pre cyanobaktérie. Pre cyanobaktérie peto nebol odvodený žiaden faktor rizika (PEC/PNEC).

2.3.2 Vodné bezstavovce (*Daphnia magna*)

Robinson a kol. (2005)² skúmali toxicitu enrofloxacinu pre bezstavovca *Daphnia magna*.

Aj napriek tomu, že táto štúdia neprebíha v súlade s odporúčanými usmerneniami OECD, jej výsledky dokazujú, že enrofloxacin pravdepodobne nepredstavuje žiadne riziko pre vodné bezstavovce. Konzervatívnu hodnotu PNEC preto možno stanoviť na 10 µg/l. Pomocou tejto hodnoty PNEC a hodnoty PEC_{sw} stanovenej vyššie (0,019 µg/l) možno faktor rizika pre vodné bezstavovce stanoviť na menej ako 0,01.

2.3.3 Ryby

Robinson a kol. (2005)² skúmali toxicitu enrofloxacinu pre organizmus *Pimephales promelas*.

Aj napriek tomu, že táto štúdia neprebíha v súlade s odporúčanými usmerneniami OECD, jej výsledky dokazujú, že enrofloxacin pravdepodobne nepredstavuje žiadne riziko pre ryby. Konzervatívnu hodnotu PNEC preto možno stanoviť na 10 µg/l. Pomocou tejto hodnoty PNEC a hodnoty PEC_{sw} určenej vyššie (0,019 µg/l) možno faktor rizika pre ryby stanoviť na menej ako 0,01.

2.3.4 Mikroorganizmy

Účinok enrofloxacinu na premenu dusíka prostredníctvom pôdných organizmov sa skúmal v súlade s usmerneniami OECD č. 216 a metódou testovania EÚ, C.21.

Zistilo sa, že hodnota NOEC pre testovanú ílovito-pieskovú pôdu je 2,9 mg enrofloxacinu na kg pôdy (sušina). Hodnota EC₅₀ pre premenu dusíka sa odhadla na viac ako 29 mg/kg pôdy. Na základe týchto údajov možno dospieť k záveru, že v prípade koncentrácií desaťnásobne prevyšujúcich hodnotu PEC_{pôda} stanovenú vyššie (542,9 µg/kg), nehrozí žiadne riziko pre životné prostredie.

2.3.5 Rastliny

Testovanie rastu suchozemských rastlín sa uskutočnilo podľa usmernenia OECD č. 208.

Skúmal sa účinok enrofloxacinu na vyklíčenie a rast sadeníc suchozemských rastlín. Na testovanie sa použili nasledujúce druhy: *Cucumis sativus* (uhorka), *Lactuca sativa* (šalát), *Phaseolus aureus* (fazuľa), *Avena sativa* (ovos), *Triticum aestivum* (pšenica) a *Secale cereale* (raž).

Semená boli zasadené do prírodnej pieskovej pôdy obsahujúcej testovanú látku v nominálnych koncentráciách 10; 31,6; 100; 316 a 1 000 mg enrofloxacinu/kg suchej pôdy (uhorka, šalát, fazuľa, ovos a pšenica), a 3, 12, 48, 192 a 768 mg enrofloxacinu/kg suchej pôdy (raž).

Pokiaľ ide o vyklíčenie sadeníc, nezistil sa účinok enrofloxacinu v závislosti od koncentrácie ani pri najvyšších testovaných koncentráciách. Avšak rast (na základe hmotnosti čerstvej rastliny) všetkých testovaných druhov bol výrazne inhibovaný enrofloxacinom. V prípade všetkých testovaných druhov sa pozoroval zjavný účinok závislý od koncentrácie, pričom hodnoty EC₅₀ a NOEC boli v rozsahu od 124 do 435, respektíve menšie ako 10 až 100 mg/kg. Najcitlivejším druhom bola raž s hodnotou EC₅₀ 124 mg/kg.

Testovanie rastlín prebehlo bez väčšej odchýlky v súlade s odporúčaným usmernením pre testovanie a dobrou laboratórnou praxou. Boli splnené všetky kritériá platnosti usmernenia. Navrhnuté hodnoty EC₅₀ sú prijateľné a možno ich použiť na odvodenie hodnoty PNEC 1,24 mg/kg (1240 µg/kg). Pomocou tejto hodnoty PNEC a hodnoty PEC_{pôda} určenej vyššie (542,9 µg/kg) sa pre rastliny môže určiť faktor rizika 0,44.

Bola tiež predložená štúdia Boxalla a kol. (2006)³, prevzatá z uverejnenej literatúry. Táto štúdia nebola zohľadnená, pretože neobsahuje dostatočne podrobné informácie. Na stanovenie účinku enrofloxacinu na vyklíčenie a rast suchozemských rastlín bola uprednostnená štúdia, ktorá sa uskutočnila nedávno.

2.3.6 Dážďovky

Uskutočnilo sa testovanie rozmnožovania dážďoviek podľa usmernenia OECD č. 222.

Testovanie prebehlo bez väčšej odchýlky v súlade s odporúčaným usmernením pre testovanie a dobrou laboratórnou praxou. Boli splnené všetky kritériá platnosti usmernenia. Navrhnuté hodnoty NOEC sú prijateľné a možno ich použiť na odvodenie hodnoty PNEC 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Pomocou tejto hodnoty PNEC a hodnoty PEC_{pôda} určenej vyššie (542,9 µg/kg) sa pre dážďovky môže určiť faktor rizika oveľa nižší ako 1.

2.4 Charakteristika rizika

Charakteristika rizika sa vypočíta z faktor rizika (RQ), ktorý by mal byť menší ako 1 na všetkých taxonomických úrovniach, aby bolo možné usúdiť, že enrofloxacin nepredstavuje riziko pre životné prostredie.

Možno konštatovať, že enrofloxacin nepredstavuje riziko pre sladkovodné bezstavovce, ryby, pôdne mikroorganizmy ani pôdne bezstavovce. Vyššie vrstvové modelovanie tiež odhalilo zanedbateľné riziko kontaminácie spodnej vody.

Výbor CVMP súhlasí s tým, že žiadateľ splnil všetky požiadavky na hodnotenie toxicity pre rastliny, t. j. že predložil nové údaje o toxicite a použil hodnotu PEC_{pôda} hladina založenú na nových štúdiách skúmajúcich rozklad látky.

Výbor CVMP dospel k záveru, že predložené informácie o toxicite pre cyanobaktérie nie sú dostatočné pre úplnú charakteristiku rizika, pretože informácie zistené v odbornom článku od Robinsona a kol. (2005) neumožňujú úplné hodnotenie napríklad platnosti údajov a expozičnej koncentrácie. Výbor CVMP je však toho názoru, že hranica medzi odhadnutou hodnotou PEC_{sw} (0,019 µg/l) a hodnotou EC₅₀ vypočítanou na základe údajov v článku Robinsona a kol. (15,9 µg/l), ktorá je viac ako 800, naznačuje veľmi nízku expozíciu pre cyanobaktérie v dôsledku používania tohto produktu, a poskytuje uistenie, že skutočné riziko pre cyanobaktérie je prijateľné. Zo štúdie Knapp a kol. (2005)⁴, ktorá bola prevzatá z uverejnenej literatúry vyplynulo, že expozícia je veľmi nízka.

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.

ODÔVODNENIE ODPORÚČANIA VYDAŤ POVOLENIE NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Bol predložený kompletný súbor údajov potrebných na vyhodnotenie rizika pre životné prostredie podľa usmernení VICH a výboru CVMP. Niektoré údaje pochádzajú z nových štúdií, ktoré boli vykonané v súlade s odporúčanými usmerneniami OECD a dobrou laboratórnou praxou. Tieto štúdie sa uskutočnili na základe otázok vznesených počas decentralizovaného postupu. Ďalšie údaje sú prevzaté z odborných článkov uverejnených v literatúre. Na základe tohto súboru údajov možno vyvodiť záver, že enrofloxacín, použitý podľa indikácií žiadateľa, nepredstavuje riziko pre sladkovodné bezstavovce, ryby, pôdne mikroorganizmy, rastliny ani pôdne bezstavovce. Vyššie vrstvové modelovanie okrem toho odhalilo zanedbateľné riziko kontaminácie spodnej vody.

Výbor CVMP na základe nových predložených štúdií dospel k záveru, že žiadateľ splnil požiadavky na hodnotenie toxicity pre rastliny.

Výbor CVMP sa domnieva, že predložené informácie o toxicite pre cyanobaktérie nie sú dostatočné pre úplnú charakteristiku rizika, pretože informácie zistené v odbornom článku od Robinsona a kol. (2005) neumožňujú úplné hodnotenie napríklad platnosti údajov a expozičnej koncentrácie. Rozpätie viac ako 800 medzi odhadnutou hodnotou PEC_{sw} (0,019 µg/l) a hodnotou EC₅₀ vypočítanou na základe údajov v článku Robinsona a kol. však naznačuje veľmi nízku expozíciu pre cyanobaktérie v dôsledku používania tohto produktu, a poskytuje uistenie, že skutočné riziko pre cyanobaktérie je prijateľné.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že námietky, ktoré vznieslo Nemecko, by nemali brániť vydaniu povolenia na uvedenie lieku na trh a že dokumentácia predložená v rámci postupu tohto konania spĺňa potrebné požiadavky, pokiaľ ide o hodnotenie rizika pre cyanobaktérie (modrozelené riasy) a suchozemské rastliny.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE NA OBALE A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú konečné verzie, ktoré sa dosiahli počas postupu koordinačnej skupiny.