

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, ŽIVALSKIH VRST, POTI UPORABE IN PREDLAGATELJEV V DRŽAVAH ČLANICAH

<u>Država članica</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Jakost</u>	<u>Živalska vrsta</u>	<u>Priporočeni odmerki</u>
Belgija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Španija	Unisol 10 % peroralna raztopina	Peroralna raztopina	100 mg/ml	Kokoši in purani	50 ml zdravila na 100 litrov vode ali 10 mg zdravilne učinkovine na kg telesne mase na dan. Zdravljenje naj traja vsaj 3 dni. Zdravljenje salmoneloze naj se podaljša na 5 dni.
Češka republika	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Španija	Unisol 10 % peroralna raztopina	Peroralna raztopina	100 mg/ml	Kokoši in purani	50 ml zdravila na 100 litrov vode ali 10 mg zdravilne učinkovine na kg telesne mase na dan. Zdravljenje naj traja vsaj 3 dni. Zdravljenje salmoneloze naj se podaljša na 5 dni.
Nemčija	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Španija	Unisol 10 % peroralna raztopina	Peroralna raztopina	100 mg/ml	Kokoši in purani	50 ml zdravila na 100 litrov vode ali 10 mg zdravilne učinkovine na kg telesne mase na dan. Zdravljenje naj traja vsaj 3 dni. Zdravljenje salmoneloze naj se podaljša na 5 dni.
Irska	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Španija	Unisol 10 % peroralna raztopina	Peroralna raztopina	100 mg/ml	Kokoši in purani	50 ml zdravila na 100 litrov vode ali 10 mg zdravilne učinkovine na kg telesne mase na dan. Zdravljenje naj traja vsaj 3 dni. Zdravljenje salmoneloze naj se podaljša na 5 dni.
Poljska	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Španija	Unisol 10 % peroralna raztopina	Peroralna raztopina	100 mg/ml	Kokoši in purani	50 ml zdravila na 100 litrov vode ali 10 mg zdravilne učinkovine na kg telesne mase na dan. Zdravljenje naj traja vsaj 3 dni. Zdravljenje salmoneloze naj se podaljša na 5 dni.

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENIH ZAKLJUČKOV

1. Uvod

Unisol 10 % peroralna raztopina vsebuje 100 mg enrofloksacina kot zdravilne učinkovine na 1 ml zdravila. Enrofloksacin je sintetična, širokospektralna protimikrobna učinkovina iz skupine antibiotikov fluorokinolonov. Zdravilo je namenjeno zdravljenju bolezni dihal in prebavil, ki jih povzročijo bakterije ali mikoplazme pri kokoših in puranih.

Med decentraliziranim postopkom so se pojavili zadržki, da bi lahko zdravilo Unisol 10% peroralna raztopina pomenila resno tveganje za okolje glede na modrozeleno alge in kopenske rastline. Predvsem je obstajal dvom glede zadostnosti podatkov, predloženih pri oceni tveganja za okolje.

2. Ocena tveganja za okolje

Predlagatelj je predložil oceno tveganja zdravila Unisol 10 % peroralna raztopina za okolje, v katerem je na splošno upošteval uveljavljene smernice in priporočila. Predloženo poročilo ocene tveganja za okolje temelji na novih študijah, ki jih je začel predlagatelj izvajati, ter na bibliografskih podatkih iz recenziranih revij.

V fazi I ocene tveganja za okolje na podlagi smernic VICH so dobljene predvidene koncentracije v okolju (PKO) v zemlji za zdravilo Unisol 10 % peroralna raztopina pri brojlerjih (10 mg/kg telesne mase /dan, 5 dni) nad 100 µg/kg, kar pomeni, da je potrebna ocena faze II. Izračuni za purane kot skupine MUMS se v tem napotitvenem postopku niso nadalje obravnavali, saj bo tveganje v vsakem primeru manjše.

2.1. Študije usode v okolju

2.1.1 Presnova in izločanje

Glavni presnovek enrofloksacina je ciprofloksacin. Ker ciprofloksacin predstavlja le 2 % skupne presnove enrofloksacina pri kokoših, se šteje, da so vsa možna tveganja presnovkov zajeta s pristopom vseh ostankov pri predpostavki, da se celotni odmerek izloči kot izhodna spojina ali kot presnovki s toksičnostjo, podobno izhodni spojini.

2.1.2 Adsorpcija in desorpcija v zemlji

V študiji, ki je bila objavljena v recenzirani in dostopni literaturi (Nowara et al 1997)¹, ugotavljajo, da se enrofloksacin in drugi fluorokinoloni močno vežejo na zemljo z visoko vsebnostjo glinenih mineralov montmorilonita in kaolinita, predvsem z elektrostatskimi interakcijami med ioniziranimi karboksiliranimi skupinami fluorokinolonov ter zamenljivimi kationi v glinenih plasteh.

Izračunali so K_{oc} 110 885 l kg⁻¹ (geometrično povprečje).

2.1.3 Razpad v zemlji

Razpadanje neoznačenega enrofloksacina so preiskali skladno s smernico OECD 307 v štirih vzorcih zemlje z različno vsebnostjo organskega ogljika in gline ter različnimi vrednostmi pH.

Pridobljene vrednosti DT50 in DT90, ki so značilne za prst, so bile: DT50: 141, 103, 99 in 149 dni; DT90: 469, 342, 330 in 495 dni.

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

Preskus so izvedli ob upoštevanju priporočene smernice za testiranje brez bistvenih odstopanj in v skladu z GLP. Število vrst zemlje in razlike med njimi se štejejo za sprejemljive. Razlike med vrednostmi DT50 in DT90 so sorazmerno majhne. Če si predstavljamo najslabšo situacijo, lahko za nadaljnjo oceno (npr. izračun PKO_{zemlja-plato}) uporabimo največjo vrednost DT50. Če izberemo manj konzervativen pristop, lahko uporabimo geometrično povprečje štirih vrednosti DT50, tj. 121 dni.

Odbor priznava, da ima zasnova študije napake, vendar se strinja, da se lahko rezultati uporabijo za izračune PKO.

2.2 Izračun vrednosti PKO

2.2.1 PKO_{zemlja-plato}

Če uporabimo trenutne smernice, je izračunana vrednost PKO_{zemlja-plato} 542,9 µg/kg. Če uporabimo geometrično povprečje vrednosti DT50 štirih prsti, je PKO_{zemlja-plato} 506 µg/kg.

2.2.2 PKO_{podtalnica} (PKO_{gw})

Izračunana vrednost PKO_{gw} je 0,057 µg/l, kar je pod kritično vrednostjo 0,1 µg/l.

Na splošno se CVMP strinja, da enrofloksacin verjetno ne predstavlja bistvenega tveganja za podtalnico.

2.2.3 PKO_{površinska voda} (PKO_{sw})

Z uporabo smernice CVMP za oceno vpliva zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje ob smernicah VICH GL6 in GL38 dobimo oceno PKO_{površinska voda} 0,019 µg/l.

2.3. Študije učinka in izračun vrednosti PKBU

2.3.1 Alge

V študiji iz dostopne literature, tj. Robinson et al. (2005)², so proučevali toksičnost enrofloksacina za algi *Microcystis aeruginosa* (cianobakterije oziroma modrozelenke alge) in *Pseudokirchneriella subcapitata* (včasih poimenovana *Selenastrum capricornutum*, zelena alga). Vrednost EC50 za *M. aeruginosa* je bila 49, za *P. subcapitata* pa 3,100 µg/l. Če uporabimo faktor ocenjevanja 100, dobimo vrednost PKBU za alge 0,49 µg/l.

Antibiotiki so verjetno toksični za alge in cianobakterije. To je glavni razlog, da je EU (EMA/CVMP) za vse antibiotike uvedla obvezno preskušanje na cianobakterijah. Podatki za zelene alge se nadalje niso obravnavali, saj so te več kot 50-krat manj občutljive na enrofloksacin.

Študija Robinsona et al. (2005) je na splošno dobro napisan znanstveni prispevek, ki je bil objavljen v dobro uveljavljeni mednarodni recenzirani reviji. Vendar podatki preskusa na cianobakteriji *Microcystis aeruginosa* ne izpolnjujejo meril veljavnosti, ki jih predpisuje smernica OECD 201, saj ni prikazan koeficient variacije (KV). Kljub temu sorazmerno ozek razpon 95-odstotnega intervala zaupanja okoli ocenjene vrednosti EC50 kvalitativno kaže na sprejemljivo variabilnost podatkov. Hitrosti rasti verjetno niso bile eksponentne, zato so bili preskusi verjetno opravljeni z občutljivostjo, ki je pod optimalno. Moralo bi se navesti ujemanje med izmerjenimi parametri in suho maso biomase.

CVMP glede na negotovost usode in razgradnjo enrofloksacina med preskusom ne more podpreti uporabe nazivnih koncentracij za določitev vrednosti EC50. Ni jasno, v kakšnem obsegu je do konca preskusa lahko prišlo do obnove populacije. Z obstoječimi podatki o razgradnji je treba uporabiti pristop tehtanega povprečja v določenem časovnem intervalu.

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

Za bolj realno oceno mere učinka v primerjavi z nazivnimi koncentracijami je bilo uporabljeno geometrično povprečje koncentracij med izpostavljenostjo, kar priporoča tudi OECD 201. Na voljo sta samo dve podatkovni točki, tj. začetek in konec študije brez navedbe točnega izkoristka koncentracij (manj od 20 %).

Vrednost EC50, ki temelji na začetni koncentraciji izpostavljenosti, lahko ocenimo na 51,45 µg/l, če upoštevamo, da EC50 49 µg/l temelji na nazivni začetni koncentraciji (enaki 100-odstotnemu izkoristku) in začetnem povprečnem 105-odstotnem izkoristku nazivne koncentracije.

Vrednost EC50, ki temelji na končni koncentraciji izpostavljenosti, lahko ocenimo na 4,9 µg/l, če upoštevamo, da EC50 49 µg/l temelji na nazivni začetni koncentraciji (enaki 100-odstotnemu izkoristku) in povprečnem 10-odstotnemu izkoristku nazivne koncentracije (povprečje razpona od 0 do 20 %). Geometrično povprečje teh dveh vrednosti EC50 je 15,9 µg/l.

CVMP je zaključil, da na podlagi študije Robinson et al. (2005) ni mogoče oceniti točne vrednosti PKBU za cianobakterije. Posledično za cianobakterije ni izpeljanega količnika tveganja (PKO/PKBU).

2.3.2 Vodni nevretenčarji (*Daphnia magna*)

V študiji Robinsona et al. (2005)² so proučili toksičnost enrofloksacina za *Daphnia magna* (vodno bolho).

Čeprav rezultati niso upoštevali priporočene smernice OECD, so zadostni za dokaz, da enrofloksacin verjetno ne predstavlja nevarnosti za vodne nevretenčarje. Lahko se določi konzervativna vrednost PKBU 10 µg/l. S to vrednostjo PKBU in zgoraj določeno vrednostjo PKO_{sw} (0,019 µg/l) se lahko za vodne nevretenčarje določi količnik tveganja manj kot 0,01.

2.3.3 Ribe

V študiji Robinsona et al. (2005)² so proučili toksičnost enrofloksacina za *Pimephales promelas* (črnoglavega pisanca).

Čeprav rezultati niso upoštevali priporočene smernice OECD, so zadostni za dokaz, da enrofloksacin verjetno ne predstavlja nevarnosti za ribe. Lahko se določi konzervativna vrednost PKBU 10 µg/l. S to vrednostjo PKBU in zgoraj določeno vrednostjo PKO_{sw} (0,019 µg/l) se lahko za ribe določi količnik tveganja manj kot 0,01.

2.3.4 Mikroorganizmi

Učinek enrofloksacina na preobrazbo dušika z organizmi v zemlji so raziskali v skladu s smernico OECD 216 in preskusno metodo EU C.21.

Vrednost NOEC za preskušano zemljo iz ilovnatga peska je bila 2,9 mg enrofloksacina na kg prsti (suha masa). Vrednost EC50 za preobrazbo dušika je bila ocenjena na nad 29 mg/kg prsti. Iz teh podatkov je mogoče zaključiti, da pri okoljskih koncentracijah 10-kratnika zgoraj določene vrednosti PKO_{prst} (542,9 µg/kg) tveganja ni.

2.3.5 Rastline

Predložen je bil preskus rasti kopenskih rastlin v skladu s smernico OECD 208.

Proučili so učinek enrofloksacina na kalitev in rast semen kopenskih rastlin. Uporabili so naslednje preskusne vrste: *Cucumis sativus* (kumara), *Lactuca sativa* (zelena solata), *Phaseolus aureus* (fižol), *Avena sativa* (oves), *Triticum aestivum* (pšenica) in *Secale cereale* (rž).

Semena so položili v naravno peščeno prst, ki je vsebovala preskušano snov v nazivnih koncentracijah 10, 31,6, 100, 316 in 1 000 mg enrofloksacina/kg suhe prsti (kumara, zelena solata, fižol, oves in pšenica) oziroma 3, 12, 48, 192 in 768 mg enrofloksacina/kg suhe zemlje (rž).

Niso opazili od koncentracije enrofloksacina odvisnega učinka na kalitev semen do najvišje preskusne koncentracije. Vendar je enrofloksacin bistveno zavrl rast (na podlagi mase sveže rastline) vseh preskušanih vrst. Pri vseh preskušanih vrstah se je pojavil jasen, od koncentracije odvisen učinek, vrednost EC50 je bila določena v razponu od 124 do 435 mg/kg, vrednost NOEC pa v razponu od manj kot 10 do 100 mg/kg. Najobčutljivejša vrsta je bila rž z vrednostjo EC50 124 mg/kg.

Preskus z rastlinami so izvedli ob upoštevanju priporočene smernice za testiranje brez bistvenih odstopanj in v skladu z GLP. Izpolnjena so bila vsa merila veljavnosti iz smernice. Predlagane vrednosti EC50 so sprejemljive in se lahko uporabijo za določitev vrednosti PKBU 1,24 mg/kg (1 240 µg/kg). S to vrednostjo PKBU in zgoraj določeno vrednostjo PKO_{zemlja} (542,9 µg/kg) se lahko za rastline določi količnik tveganja 0,44.

Predložena je bila tudi študija Boxalla et al. (2006)³ iz dostopne literature. Ta študija se ni dodatno obravnavala, ker je vsebovala premalo podrobnosti. Pri vrednotenju učinka enrofloksacina na kalitev in rast kopenskih rastlin je imela prednost novo izvedena študija.

2.3.6 Deževniki

Opravljen je bil preskus razmnoževanja deževnikov v skladu s smernico OECD 222.

Preskus so izvedli ob upoštevanju priporočene smernice za testiranje brez bistvenih odstopanj in v skladu z GLP. Izpolnjena so bila vsa merila veljavnosti iz smernice. Predlagane vrednosti NOEC so sprejemljive in se lahko uporabijo za določitev vrednosti PKBU 100 mg/kg (100 000 µg/kg). S to vrednostjo PKBU in zgoraj določeno vrednostjo PKO_{zemlja} (542,9 µg/kg) se lahko za deževnike določi količnik tveganja precej nižje od 1.

2.4 Opis tveganja

Opis tveganja se izračuna iz količnika tveganja (KT), ki mora biti nižji od 1 za vse taksonomske ravni, da se šteje, da enrofloksacin ne pomeni tveganja za okolje.

Lahko se zaključi, da enrofloksacin ne predstavlja tveganja za sladkovodne nevretenčarje, ribe, mikroorganizme v prsti in nevretenčarje v prsti. Višjestopenjsko modeliranje je pokazalo zanemarljivo tveganje za onesnaženje podtalnice.

CVMP se strinja, da je predlagatelj izpolnil vse zahteve za vrednotenje toksičnosti za rastline, tj. nove podatke o toksičnosti in uporabo vrednosti PKO_{zemlja}-plato na podlagi novih študij razkroja.

CVMP je zaključil, da predloženi podatki o toksičnosti za cianobakterije niso zadostni za popoln opis tveganja, saj podatki iz recenziranega prispevka Robinsona et al. (2005) ne omogočajo popolne ocene npr. veljavnosti podatkov in koncentracije izpostavljenosti. CVMP kljub temu meni, da meja več kot 800 med ocenjeno vrednostjo PKO_{sw} (0,019 µg/l) in vrednostjo EC50, izračunano na podlagi podatkov iz prispevka Robinsona et al. (15,9 µg/l), kaže na zelo majhno izpostavljenost cianobakterijam, ki je posledica uporabe tega zdravila, ter zagotavlja, da je dejansko tveganje za cianobakterije sprejemljivo. Študija Knapp et al. (2005)⁴ iz dostopne literature kaže, da je izpostavljenost zelo majhna.

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.

PODLAGA ZA PRIPOROČILO ODOBRITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Predložen je bil obsežen niz podatkov, ki so potrebni za ocene tveganja za okolje v skladu s smernicami VICH in CVMP. Nekateri podatki so nove študije, opravljene v skladu s priporočenimi smernicami OECD in v skladu z GLP. Te študije so bile opravljene zaradi vprašanj, ki so se pojavila med decentraliziranim postopkom. Drugi podatki so bili vzeti iz recenziranih člankov, objavljenih v dostopni literaturi. Iz teh podatkov lahko zaključimo, da enrofloksacin pri uporabi za indikacije, ki jih navaja predlagatelj, ne predstavlja tveganja za sladkovodne nevretenčarje, ribe, mikroorganizme v prsti, rastline in nevretenčarje v prsti. Višjestopenjsko modeliranje je pokazalo tudi zanemarljivo tveganje za onesnaženje podtalnice.

CVMP na podlagi predloženih novih študij zaključi, da je predlagatelj izpolnil zahteve za vrednotenje toksičnosti za rastline.

CVMP meni, da predloženi podatki o toksičnosti za cianobakterije niso zadostni za popoln opis tveganja, saj podatki iz recenziranega prispevka Robinsona et al. (2005) ne omogočajo popolne ocene npr. veljavnosti podatkov in koncentracije izpostavljenosti. Kljub temu meja več kot 800 med ocenjeno vrednostjo PKOsw in vrednostjo EC50, izračunano na podlagi podatkov iz prispevka Robinsona et al., kaže na zelo majhno izpostavljenost cianobakterij pri uporabi tega zdravila, ter zagotavlja, da je dejansko tveganje za cianobakterije sprejemljivo.

CVMP zato meni, da zadržki, ki jih je sprožila Nemčija, ne smejo preprečiti odobritve dovoljenja za promet z zdravilom ter da dokumentacija, predložena v napotitvenem postopku, izpolnjuje potrebne zahteve glede ocene tveganja za cianobakterije (modrozelenke alge) ter kopenske rastline.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine.