

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, DET
VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS STYRKA, DJURSLAG,
ADMINISTRERINGSSÄTT, SÖKANDE I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Rekommenderad dos</u>
Belgien	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral lösning	Oral lösning	100 mg/ml	Kycklingar och kalkoner	50 ml läkemedel per 100 liter vatten eller 10 mg av den aktiva substansen per kg kroppsvikt per dag. Behandling ska ges i minst 3 dagar. Behandling mot salmonella ska ges i 5 dagar.
Tjeckien	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral lösning	Oral lösning	100 mg/ml	Kycklingar och kalkoner	50 ml läkemedel per 100 liter vatten eller 10 mg av den aktiva substansen per kg kroppsvikt per dag. Behandling ska ges i minst 3 dagar. Behandling mot salmonella ska ges i 5 dagar.
Tyskland	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral lösning	Oral lösning	100 mg/ml	Kycklingar och kalkoner	50 ml läkemedel per 100 liter vatten eller 10 mg av den aktiva substansen per kg kroppsvikt per dag. Behandling ska ges i minst 3 dagar. Behandling mot salmonella ska ges i 5 dagar.
Irland	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral lösning	Oral lösning	100 mg/ml	Kycklingar och kalkoner	50 ml läkemedel per 100 liter vatten eller 10 mg av den aktiva substansen per kg kroppsvikt per dag. Behandling ska ges i minst 3 dagar. Behandling mot salmonella ska ges i 5 dagar.
Polen	Universal Farma, S.L. Gran Vía Carlos III, 98 – 7 ^a 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral lösning	Oral lösning	100 mg/ml	Kycklingar och kalkoner	50 ml läkemedel per 100 liter vatten eller 10 mg av den aktiva substansen per kg kroppsvikt per dag. Behandling ska ges i minst 3 dagar. Behandling mot salmonella ska ges i 5 dagar.

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DE VETENSKAPLIGA SLUTSATSERNA

1. Inledning

Unisol 10% Oral lösning innehåller 100 mg enrofloxacin som aktiv substans per 1 ml läkemedelsprodukt. Enrofloxacin är en syntetisk, antibakteriell substans med brett spektrum som tillhör antibiotikagruppen fluorokinoloner. Läkemedlet är avsett att användas för behandling av sjukdomar orsakade av bakterier eller mycoplasma i andningsvägarna och magtarmkanalen hos kycklingar och kalkoner.

Under den decentraliserade proceduren uttrycktes farhågor om att Unisol 10% Oral lösning kan utgöra en potentiell allvarlig miljörisk för blågröna alger och landlevande växter. I synnerhet ifrågasattes tillräckligheten i de uppgifter som presenterades med hänsyn till miljöriskbedömningen beträffande dessa två punkter.

2. Bedömning av miljörisken

Den sökande tillhandahöll en miljöriskbedömning för Unisol 10% Oral lösning som i stort följde fastställda riktlinjer och rekommendationer. Den inlämnade miljöriskbedömningsrapporten baseras på nya studier genomförda av den sökande samt på bibliografiska data som inhämtats från referentgranskade tidskrifter.

Fas I av miljöriskbedömningen som följer VICH-riktlinjen resulterar i värden för förutsedd miljökoncentration (PEC) i jord på över 100 µg/kg för Unisol 10% Oral lösning för kycklingar (10 mg/kg kroppsvikt/dag, i 5 dagar), vilket således kräver en fas-II-bedömning. Beräkningarna för den mindre arten (kalkoner) beaktades inte ytterligare i detta hänskjutningsförfarande eftersom risken i alla händelser kommer att vara lägre.

2.1. Studier av miljöpåverkan

2.1.1 Metabolism och utsöndring

Ciprofloxacin är den huvudsakliga metaboliten till enrofloxacin. Eftersom ciprofloxacin står för endast 2 procent av den totala utsöndringen från enrofloxacinmetabolismen hos kycklingar antas all potentiell risk med metaboliter täckas genom beräkning av den totala resthalten. Detta sätt förutsätter att den totala dosen utsöndras i form av oförändrad produkt eller som metaboliter med en toxicitet liknande den för den oförändrade produkten.

2.1.2 Jordadsorption och -desorption

En studie som publicerats i den referentgranskade och officiella litteraturen (Nowara m.fl. 1997)¹ indikerade att enrofloxacin och andra fluorokinoloner adsorberas kraftigt i jord med högt innehåll av lermineralerna montmorillonit och kaolinit, vilket sker genom elektrostatisk interaktion mellan joniserade karboxylerade fluorokinolongrupper och utbytbara kationer i lerlager.

Koc beräknades till 110 885 l/kg (geometriskt medelvärde).

2.1.3 Jordnedbrytning

Nedbrytning av omärkt enrofloxacin undersöktes i enlighet med OECD-riktlinje 307 i fyra jordtyper med olika innehåll av organiskt kol lera samt pH-värden.

Jordens utmärkande egenskaper och DT50- och DT90-värden var: DT50: 141, 103, 99 och 149 dagar; DT90: 469, 342, 330 och 495 dagar.

¹ Nowara A, Burhenne J, Spiteller M. 1997. Binding of fluoroquinolone carboxylic acid derivatives to clay minerals. J Agric Food Chem: 45, 1459–1463.

Testet följer den rekommenderade testriktlinjen utan större avvikelse och genomfördes i överensstämmelse med god laboratoriesed (GLP). Antal och variation i jordtyperna bedöms vara acceptabla. Skillnaden i DT50- och DT90-värden är relativt små. Om man föreställer sig värsta tänkbara situation, så skulle det högsta DT50-värdet användas för ytterligare bedömning (t.ex. beräkningar av PEC_{soil-plateau}). Om man väljer ett mindre konservativt tillvägagångssätt skulle det geometriska medelvärdet för de fyra DT50-värdena kunna användas, dvs. 121 dagar.

Kommittén noterade att studiens utformning hade brister, men beslutade att resultaten kan användas för PEC-beräkningarna.

2.2 Beräkning av PEC-värden

2.2.1 PEC_{soil-plateau}

Utifrån nuvarande riktlinjer är beräknat PEC_{soil-plateau}-värde 542,9 µg/kg. Om det geometriska medelvärdet för DT50-värdena från de fyra jordarna används så är PEC_{soil-plateau}-värdet 506 µg/kg.

2.2.2 PEC_{groundwater} (PEC_{gw})

Resulterande PEC_{gw}-värde är 0,057 µg/l, vilket är under åtgärdsgränsen på 0,1 µg/l.

Sammanfattningsvis kom Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) fram till att enrofloxacin sannolikt inte utgör någon signifikant risk för grundvattnet.

2.2.3 PEC_{surfacewater} (PEC_{sw})

Tillämpning av CVMP:s riktlinje för miljökonsekvensbedömning för veterinärmedicinska läkemedel (Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products) i kombination med VICH:s riktlinjer GL6 och GL38 resulterar i ett uppskattat PEC_{surfacewater}-värde på 0,019 µg/l.

2.3. Effektstudier och beräkning av PNEC-värden

2.3.1 Alger

En studie tagen från den officiella litteraturen, Robinson m.fl. (2005)², studerade enrofloxacin toxicitet för algerna *Microcystis aeruginosa* (cyanobakterier eller blå-gröna alger) och *Pseudokirchneriella subcapitata* (tidigare *Selenastrum capricornutum*, gröna alger). EC50-värdena för *M. aeruginosa* och *P. subcapitata* var 49 respektive 3 100 µg/l. Tillämpning av en bedömningsfaktor på 100 ger ett PNEC-värde på 0,49 µg/l för alger.

Antibiotika är sannolikt toxiska för alger och cyanobakterier. Detta är en viktig orsak till varför EU (EMA/CVMP) har gjort tester på cyanobakterier obligatoriska för alla antibiotika. Ingen vidare hänsyn tas till framkomna data för de gröna algerna eftersom dessa var mer än 50 gånger mindre känsliga mot enrofloxacin.

Studien av Robinson m.fl. 2005 är på det hela taget en väl genomförd vetenskaplig rapport som har publicerats i en väletablerad internationell referentgranskad tidskrift. Tillhandahållna data för test på cyanobakterien *Microcystis aeruginosa* uppfyller dock inte de validitetskriterier som krävs i OECD-riktlinje 201. Variationskoefficienten (CoV) tillhandahölls inte, men den relativt snäva spännvidden för konfidensintervallet på 95 procent kring beräknade EC50-värden indikerar kvalitativt en acceptabel datavariation. Tillväxttakterna har sannolikt inte varit exponentiella, och därför har testerna sannolikt utförts under suboptimal känslighet. Sambandet mellan uppmätta parametrar och torr vikt biomassa skulle ha rapporterats.

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

På grund av osäkerheten beträffande påverkan och nedbrytning av enrofloxacin under testets gång kan CVMP inte stödja användning av de nominella koncentrationerna för fastställande av EC50-värden. Det är inte klart i vilken utsträckning en populations återhämtning kan ha skett i slutet av testperioden. Med befintliga nedbrytningsdata skulle det vara nödvändigt att tillämpa ett tidsvägt medelvärde.

Den geometriska medelkoncentrationen under exponeringen användes för att beräkna ett mer realistiskt effektmått jämfört med de nominella koncentrationerna, även rekommenderat i OECD 201. Endast två datapunkter är tillgängliga, dvs. studiens början och slut, där man tyvärr inte rapporterat någon precis återhämtningsnivå för koncentrationen (mindre än 20 procent).

EC50-värdet baserat på den initiala exponeringskoncentrationen kan beräknas till 51,45 µg/l i beaktande av EC50-värdet på 49 µg/l baserat på den nominella startkoncentrationen (motsvarar 100 procents återhämtning) och en initial genomsnittlig återhämtning på 105 procent av den nominella koncentrationen.

EC50-värdet baserat på den slutliga exponeringskoncentrationen kan beräknas till 4,9 µg/l i beaktande av EC50-värdet på 49 µg/l baserat på den nominella startkoncentrationen (motsvarar 100 procents återhämtning) och en genomsnittlig återhämtning på 10 procent av den nominella koncentrationen (genomsnitt för omfånget 0–20 procent). Det geometriska medelvärdet för dessa två EC50-värden är 15,9 µg/l.

CVMP drar slutsatsen att det inte är genomförbart att uppskatta ett exakt PNEC-värde för cyanobakterier baserat på studien av Robinson m.fl. 2005. Därför har ingen riskkvot (PEC/PNEC) beräknats för cyanobakterier.

2.3.2 Ryggradslösa vattendjur (*Daphnia magna*)

Robinson m.fl. (2005)² studerade toxiciteten hos enrofloxacin för *Daphnia magna* (vattenloppa).

Även om den rekommenderade OECD-riktlinjen inte följts är resultaten tillräckliga för att visa på att enrofloxacin sannolikt inte utgör någon risk för ryggradslösa vattendjur. Ett konservativt PNEC-värde kunde därför fastställas vid 10 µg/l. Med hjälp av detta PNEC-värde och det PEC_{sw}-värde som fastställts ovan (0,019 µg/l) kan en riskkvot på mindre än 0,01 fastställas för ryggradslösa vattendjur.

2.3.3 Fiskar

Robinson m.fl. (2005)² studerade toxiciteten hos enrofloxacin för *Pimephales promelas* (amerikansk elritsa).

Även om den rekommenderade OECD-riktlinjen inte följts är resultaten tillräckliga för att visa på att enrofloxacin sannolikt inte utgör någon risk för fiskar. Ett konservativt PNEC-värde kunde därför fastställas vid 10 µg/l. Med hjälp av detta PNEC-värde och det PEC_{sw}-värde som fastställts ovan (0,019 µg/l) kan en riskkvot på mindre än 0,01 fastställas för fiskar.

2.3.4 Mikroorganismer

Effekten av enrofloxacin på markorganismers kväveomvandling undersöktes i enlighet med OECD-riktlinjen 216 och EU-testmetoden C.21.

Nolleffektkoncentrationen för den testade lerhaltiga sandjorden var 2,9 mg enrofloxacin per kg jord (torr vikt). EC50-värdet för kväveomvandling beräknades ligga över 29 mg/kg jord. Från dessa data kan slutsatsen dras att det inte skulle föreligga någon risk vid koncentrationer som är 10 gånger högre än det PEC_{soil}-värde som fastställts ovan (542,9 µg/kg).

2.3.5 Växter

Ett tillväxttest på landlevande växter i enlighet med OECD-riktlinjen 208 tillhandahölls.

Enrofloxacinns effekt på uppkomst och tillväxt av landlevande växter undersöktes. Följande testarter användes: *Cucumis sativus* (gurka), *Lactuca sativa* (sallad), *Phaseolus aureus* (mungböna), *Avena sativa* (havre), *Triticum aestivum* (vete) och *Secale cereale* (råg).

Fröna placerades i en naturlig sandjord som innehöll nominella koncentrationer av testarten på 10, 31,6, 100, 316 och 1 000 mg enrofloxacin/kg torr jord (gurka, sallad, mungböna, havre och vete) och 3, 12, 48, 192 och 768 mg enrofloxacin/kg torr jord (råg).

Det fanns ingen koncentrationsberoende effekt på växtens uppkomst pga. enrofloxacin upp till den högsta testade koncentrationen. Tillväxten (baserat på färskvikt per växt) hämmades däremot markant av enrofloxacin hos alla testade arter. För alla arter som testades visades en tydlig koncentrationsberoende effekt, och EC50- och NOEC-värdena låg inom spektret 124 till 435 respektive var lägre än 10 till 100 mg/kg. Råg var den känsligaste arten med ett EC50-värde på 124 mg/kg.

Växttestet följer den rekommenderade testriktlinjen utan större avvikelse och genomfördes i överensstämmelse med GLP. Alla validitetskriterier i riktlinjen uppfylldes. Föreslagna EC50-värden är acceptabla och kan användas för att beräkna ett PNEC-värde på 1,24 mg/kg (1 240 µg/kg). Med hjälp av detta PNEC-värde och det PEC_{soil}-värde som fastställts ovan (542,9 µg/kg) kan en riskkvot på 0,44 fastställas för växter.

En studie som tagits från den officiella litteraturen, Boxall m.fl. (2006)³, tillhandahölls också. Ingen vidare hänsyn togs till studien eftersom den innehöll otillräckliga uppgifter. Den nyligen genomförda studien föredrogs för att bedöma effekten av enrofloxacin på uppkomst och tillväxt av landlevande växter.

2.3.6 Dagmaskar

Ett reproduktionstest på dagmaskar genomfördes i enlighet med OECD-riktlinje 222.

Testet följer den rekommenderade testriktlinjen utan större avvikelse och genomfördes i överensstämmelse med GLP. Alla validitetskriterier i riktlinjen uppfylldes. Föreslagna NOEC-värden är acceptabla och kan användas för att få fram ett PNEC-värde på 100 mg/kg (100 000 µg/kg). Med hjälp av detta PNEC-värde och det PEC_{soil}-värde som fastställts ovan (542,9 µg/kg) kan en riskkvot på långt under 1 fastställas för dagmaskar.

2.4 Riskbeskrivning

En riskbeskrivning beräknas utifrån riskkvoten (RQ) vilken ska vara lägre än 1 på alla taxonomiska nivåer för att enrofloxacin inte ska anses utgöra en miljörisk.

Slutsatsen kan dras att enrofloxacin inte utgör någon risk för ryggradslösa sötvattensdjur, fiskar eller mikroorganismer och ryggradslösa djur i jorden. En förfinad (higher tier) riskbedömning har också visat på en försumbar risk för grundvattenkontaminering.

CVMP anser att den sökande har uppfyllt alla krav för utvärdering av växttoxicitet, dvs. nya toxicitetsdata och användning av PEC_{soil}-plateau-värdet baserat på nya nedbrytningsstudier.

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, 2288–2297.

CVMP kom fram till att tillhandahållen information om toxicitet för cyanobakterier är otillräcklig för en fullständig riskbeskrivning eftersom den information som återfinns i den referentgranskade artikeln av Robinson m.fl. 2005 inte tar hänsyn till en full bedömning av t.ex. uppgifters och exponeringskoncentrationens validitet. Det är dock kommitténs åsikt att en marginal på mer än 800 mellan uppskattat PEC_{sw}-värde (0,019 µg/l) och EC50-värdet beräknat utifrån data i artikeln av Robinson m.fl. (15,9 µg/l) indikerar en mycket låg exponering för cyanobakterier som en följd av användning av detta läkemedel samt inger tillförsikt om att den faktiska risken för cyanobakterier är acceptabel. En studie tagen från den officiella litteraturen, Knapp m.fl. (2005)⁴, indikerade även den att exponeringen är mycket låg.

SKÄL FÖR REKOMMENDATION AV BEVILJANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

En omfattande uppsättning data som behövdes för att genomföra en miljöriskbedömning i enlighet med VICH:s och CVMP:s tillhandahölls. Vissa av dessa data är nya studier som genomförts i enlighet med rekommenderade OECD-riktlinjer och i överensstämmelse med GLP. Dessa studier genomfördes utifrån frågor som uppkommit under den decentraliserade proceduren. Andra data har tagits från referentgranskade artiklar som publicerats i den officiella litteraturen. Från denna uppsättning data har man fastställt att enrofloxacin, använt i enlighet med den sökandes indikationer, inte utgör någon risk för ryggradslösa sötvattensdjur, fiskar, mikroorganismer i jorden, växter eller ryggradslösa djur i jorden. En förfinad riskbedömning (higher tier) har dessutom visat på en försumbar risk för grundvattenkontaminering.

CVMP drar utifrån de nya studier som tillhandahållits slutsatsen att den sökande har uppfyllt kraven för toxicitetsbedömning för växter.

Kommittén anser att tillhandahållen information om toxicitet för cyanobakterier är otillräcklig för en fullständig riskbeskrivning eftersom den information som återfinns i den referentgranskade artikeln av Robinson m.fl. 2005 inte tar hänsyn till en full bedömning av t.ex. uppgifters och exponeringskoncentrationens validitet. En marginal på mer än 800 mellan uppskattat PEC_{sw}-värde och EC50-värdet, beräknat utifrån data i artikeln av Robinson m.fl. indikerar dock en mycket låg exponering för cyanobakterier som en följd av användning av detta läkemedel och inger tillförsikt om att den faktiska risken för cyanobakterier är acceptabel.

CVMP drar därför slutsatsen att invändningarna från Tyskland inte ska förhindra beviljandet av godkännande för försäljning samt att den akt som lämnats in under hänskjutningsförfarandet uppfyller nödvändiga krav vad beträffar riskbedömningen för cyanobakterier (blå-gröna alger) och landlevande växter.

⁽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: 9140–9146.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den giltiga produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutgiltiga versionerna som utformats när ärendet togs upp i samordningsgruppen.