

# SLICE<sup>®</sup> SUSTAINABILITY PROJECT

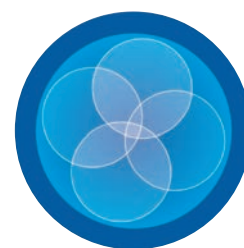
Environmental sustainable use





# Bærekraftig bruk av Slice® vet.

Konseptet SLICE® Sustainability Project består av ulike analyseverktøy og personlig oppfølging og rådgivning ved lusebehandlinger med Slice® vet. Dette dokumentet er utarbeidet for å gi informasjon om de miljømessige forholdene rundt bruk av Slice® vet. Kontakt oss i MSD Animal Health for mer informasjon om SLICE® Sustainability Project.



conserve

protect

succeed

renew

## FORKLARINGER

- **ASC:** Aquaculture Stewardship Council
- **DT50:** Halveringstid
- **EC<sub>50</sub>:** Effective concentration 50, noe som betyr den konsentrasjonen som trengs for å gi effekt på 50% av de undersøkte organismene.
- **Emamektin B1a:** Isomer i emamektinbenzoat som utgjør ca. 90% av substansen, ofte bestanddelen som benyttes i laboratorieanalyser.
- **EMB:** Emamektinbenzoat
- **LC<sub>50</sub> og LD<sub>50</sub>:** Lethal concentration (dose) står for dødelig konsentrasjon (dose), noe som betyr den konsentrasjonen som trengs for å ta livet av 50% av de undersøkte organismene.
- **LOEL:** Lowest observed effect level står for laveste observerte effektnivå, ofte brukt i toksikologi for å definere laveste nivå for toksisk eller biokjemisk effekt i dyrestudier.
- **MRL:** Maximum residue limit, grenseverdier for legemiddelrester i næringsmidler fra dyr.
- **NOEC:** No observed effect concentration står for ingen observert effektkonsentrasjon.
- **PTI:** Parasiticide Treatment Index



Klikk for å lese mer om PTI

# Informasjon om behandling med Slice® vet.

Slice® vet. er registrert for en utføring på 50 µg emamektinbenzoat/kg fisk daglig i 7 dager, totalt 350 µg/kg fisk i løpet av behandlingsperioden.

Styrken på medisinpellets avhenger av utføringsprosent. Eksempelvis oppnås korrekt dosering i henhold til legemidlets SPC ved å bruke en pellet med 5 mg/kg styrke ved en daglig utføring på 1% av den totale biomassen, og en pellet med 10 mg/kg styrke ved en daglig utføring på 0,5% av den totale biomassen. Ved bruk i henhold til produktets SPC har legemiddelet en tilbakeholdelsestid på 175 døgngader.

De ulike fôrproducentene tilbyr ulike styrker av fôr med Slice® vet. i ulike pelletstørrelser. Styrkene varierer fra 3,3-20 mg/kg.

Ved behov kan MSD Animal Health kontaktes for utregning av dosering ved bruk av Slice® vet.

Før en behandling bestilles, er det viktig å ta høyde for fiskens forventede tilvekst fra resepten sendes inn, til behandlingen er ferdig.

Den frie forskrivningsrett gir den enkelte veterinær eller fiskehelsebiolog anledning til å fravike fra legemidlets pakningsvedlegg, dersom lokale hensyn tilsier at dette er hensiktsmessig. Det ligger da et ekstra ansvar på forskrivende veterinær eller fiskehelsebiolog hvor primært fire hensyn bør vies ekstra oppmerksomhet.

## FØLGENDE VURDERINGER GJØRES AV FISKEHELSEPERSONELL VED RESEPTSKRIVNING

- **Mattrygghet:** Det skal settes en forsvarlig tilbakeholdelsestid som sikrer at fisk som sendes til slakt ikke har restkonsentrasjoner av legemidlet som overstiger MRL.
- **Resistens:** Det skal gjøres en vurdering på om bruken av legemiddelet kan fremme resistens, og bruken bør dokumenteres med nåværende metoder for resistenstesting (bioassays).
- **Fiskevelferd:** Det skal gjøres en vurdering om behandlingen er forsvarlig ut i fra hensyn til fiskevelferd. Det må ikke doseres slike mengder at det vil kunne føre til toksiske reaksjoner i fisken. Slice® vet. er testet opp til 5 ganger dosen av det som er beskrevet i produktets SPC, uten at det er vist bivirkninger. Tegn på toksisitet er sett ved dosering på 7 ganger høyere enn anbefalinger (Slice® vet. SPC).
- **Miljø:** Det skal gjøres en forsvarlighetsvurdering i henhold til mengden legemiddel som benyttes, og potensielle negative konsekvenser dette måtte kunne ha for miljøet og organismer i området rundt anlegget legemiddelet benyttes i.

## Tidsrom for behandling og hensyn ved ASC-sertifisering

Slice® vet. kan i utgangspunktet benyttes gjennom hele året, og er dokumentert effektivt i feltforsøk i temperaturintervallet mellom 5,5°C og 15°C. Ved lavere temperaturer kan det ta lenger tid før effekten av behandling sees, på bakgrunn av redusert metabolisme hos fisken, samt nedsatt beiteaktivitet hos lus. Produktet har vært benyttet i feltsituasjoner utenfor dette temperaturintervallet, og vist seg å være effektiv også her. Dersom temperaturer er så lave at det fører til svært dårlig appetitt, bør andre tiltak enn Slice® vet. vurderes (MSD Animal Health, 2012).

Tidspunkt for behandling av oppdrettsanlegg som er ASC-sertifisert er egne retningslinjer gjennom PTI. PTI beskriver hvordan ulike former for lusebehandling leder til ulike score i sertifiseringen. Hensikten med PTI er å unngå negativ innvirkning på det omliggende miljøet rundt anlegget. Ifølge sertifiseringen skal PTI-score ikke være over 13.

En behandling med Slice® vet. gjennomført i henhold til SPC én gang per år, vil mest sannsynlig gi en score på 3,2. Dersom Slice® vet. benyttes to ganger innen en periode på 12 måneder ved samme anlegg, vil dette sannsynligvis gi en score på 6,4.

Det er viktig å kartlegge tilstedeværelse av hummer i nærheten av anlegget. I Norge regnes perioden mellom 1. juli og 31. august som en særlig sensitiv periode for hummer, og en behandling i dette tidsrommet vil automatisk gi PTI-score rundt 14,4 og dermed overstige PTI-grensen satt av ASC.

[Klikk for mer informasjon om PTI og ASC-sertifisering](#)

## Kunnskap om lokale forhold

Lokale forhold vil variere fra anlegg til anlegg, både med tanke på sårbare organismer, strømforhold og batymetriske forhold. Ved miljøvurdering krever spesielt Fiskeridirektoratet at lokale hensyn tas ved legemiddelbruk. Dette dokumentet er ment som en generell info, og lokale hensyn bør vurderes i tillegg. Fiskeridirektoratets krav når det gjelder lokale forhold er beskrevet i en veileder, som du kan finne her:

[Klikk for Fiskeridirektoratets veileder](#)

MSD Animal Health har i samarbeid med oppdrettere i Norge gjennomført et prosjekt, hvor anlegg med ulike historisk bruk av Slice® vet., ulike batymetriske forhold, samt ulike hydrodynamiske

forhold ble undersøkt for restkonsentrasjoner av EMB i sediment i etterkant av behandling. Dette er publisert i en "technical bulletin", og kan brukes som en veileder på hvordan sannsynlig distribusjon av EMB vil kunne se ut på ens egne anlegg basert på liknende batymetriske profil og hydrodynamiske forhold.

[Klikk for "technical bulletin"](#)

## Generell info om Slice® vet.

Legemidlet Slice® vet. fikk markedsføringstillatelse 12.12.2000, med det aktive virkestoffet emamektinbenzoat (EMB), for behandling av atlantisk laks (*Salmo salar*) og regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) mot infeksjoner mot parasittene lakselus (*Lepeophtheirus salmonis*) og skottelus (*Caligus spp.*). EMB tilhører den kjemiske gruppen avermektiner, og er et derivat fra abamektin som dannes ved fermentering av mikroorganismen *Streptomyces avermitilis* (Jansson et al., 1996).

EMB er et makrosyklisk lakton, og en miks av to isomerer, emamektin B1a (>90%) og emamektin B1b (<10%) (WHO, 2014). Vannløseligheten er 24 mg/l ved pH 7. Halveringstid (DT50) ved direkte fotolyse er mellom 32 og 65 dager, avhengig av hvilken løsning EMB er løst i. Med tanke på bruksområdet Slice® vet. har, vil direkte fotolyse ha neglisjerbar påvirkning på nedbryting av EMB. I vann har EMB en DT50 på 8,7 dager, mens det i sediment har en DT50 på >120 dager (CCT, 2019).

Virkningsmekanismen til avermektiner er veldokumentert, hvor det er vist at molekylene binder til GABA-reseptorer og glutamatregulerte ione-

kanaler (GluCl), som fører til forstyrrelse av nerve-signaler i artropoder (Wolstenholme, 2012) og annen relevante arter (Lynagh et al., 2015).

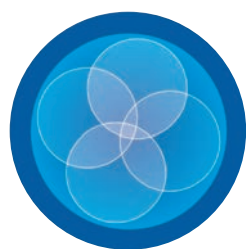
Slice® vet. leveres som premix til førselskap, hvor premixen blandes inn i fôrpellets, enten ved hjelp av «top coating» med olje, eller ved å inkorporere virkestoffet i fôrpellets ved hjelp av «cold extrusion vacuum coating».

Slice® vet. inneholder 0,2% ren EMB, hvor resterende innhold i premix består av hjelpestoffene butylhydroksyanisol (antioksidant, tillat som tilsetningsstoff i næringsmidler), propylenglykol (organisk forbindelse som benyttes i f.eks. kosmetikk og næringsmidler), maisstivelse og maltodekstrin.

Hjelpestoffene anses ikke å ha noen negative miljøkonsekvenser.



Klikk for informasjon om Slice® vet.



protect

conserve

succeed

renew

## Miljødokumentasjon av legemidlets egenskaper i henhold til Fiskeridirektoratets retningslinjer

I en veileder publisert av Fiskeridirektoratet, sommeren 2019, henviser Fiskeridirektoratet til lover som gjelder plikter innehavere av akvakulturtillatelser har med hensyn til forsvarlig utslipp av legemidler ved behandling av lakselus i akvakulturanlegg. Veilederen henviser til:

- Akvakultorlovens § 10 første ledd
- Akvakulturdriftsforskriften § 15 første og andre ledd, samt § 15a første og andre ledd, og § 15b
- Forskrift om IK-akvakultur § 5 andre ledd bokstav e
- Forskrift om IK-akvakultur § 5 fjerde ledd
- Forskrift om IK-akvakultur § 5 femte ledd

Videre viser veilederen hva som minimum forventes av innehavere av akvakulturlisenser angående risikovurdering ved bruk av legemidler:

- Type legemiddel
- Legemidlets miljøegenskaper
- Avlusningsmetode
- Mengde og konsentrasjon som skal benyttes
- Tidspunkt på året og tidsrom for behandlingen

I tillegg forventes det kunnskap om lokale forhold, omkringliggende miljø og organismer.

MSD Animal Health har tatt for seg dokumentasjon som regnes som minimumsforventninger om risikovurderinger ved bruk av legemiddelet Slice® vet.

[> Klikk for veilederen i sin helhet](#)

## Miljødokumentasjon i henhold til Mattilsynets veileder for bruk av legemidler for fiskehelsepersonell

Utgangspunktet for god praksis er preparatomtalen (SPC) til legemidlet. Godkjenningen av legemidlet er basert på dokumentasjon om optimalisert bruk og effekt på dyr, menneske og miljø.

### GOD PRAKSIS TAR HENSYN TIL:

- Mattrygghet
- Fiskevelferd
- Fiskehelse
- Resistensutvikling
- Miljø

[> Klikk for mer informasjon om veiledere fra Mattilsynet](#)



# Substituttvurdering i henhold til Miljødirektoratets retningslinjer

Ifølge produktkontrollovens § 3a har virksomheter som bruker et produkt som inneholder kjemiske stoffer, som kan medføre helseskade eller miljøforstyrrelse, plikt til å vurdere om det finnes alternativ som medfører mindre risiko for slik virkning. Virksomheten skal i så fall velge dette alternativet, hvis det kan skje uten urimelig kostnad eller ulempe. MSD Animal Health har utarbeidet en mal som forslag til substituttvurdering. Kontakt gjerne MSD Animal Health for å få den tilsendt.

Flubenzuronforbindelser ødelegger/forstyrrer kitinsyntesen. Kitin er en vesentlig del av eksoskjelettet til lakselus. For vekst og utvikling må leddyr skifte eksoskjelett. Dersom konsentrasjonen av flubenzuron er tilstrekkelig høyt ved skallskifte, vil ikke det nye eksoskjelettet gi tilstrekkelig beskyttelse og dyret vil dø (SPC for produkter med flubenzuron som virkestoff). Virkningsmekanismen til Slice® vet. er beskrevet i nærmere detalj tidligere i dokumentet.

## De ulike lusemiddelene har noe ulike indikasjoner i forhold til bruk i henhold til produktenes SPC

| INDIKASJON  | EMAMEKTINBENZOAT  | FLUBENZURONER   |
|---|---|---|
| Målart  | Atlantisk laks og regnbueørret  | Atlantisk laks  |
| Behandlingsindikasjon                             | Mot alle stadier av lakselus og skottelus   | Mot ikke-kjønnsmodne stadier av lakselus  |
| Kontraindikasjoner                                | Brukes ikke ved redusert appetitt   | Brukes ikke ved redusert appetitt   |
| Temperatur  | Ikke lavere enn 5°C   | Bør ikke brukes på temperaturer lavere enn 9°C.   |
| Tilbakeholdelsestid (når brukt i henhold til SPC) | 175 døgngader   | 96-105 døgngader  |
| Særlige forholdsregler med tanke på krepsdyr      | Ingen spesifikke  | Unngå behandling i perioden hvor krepsdyr gjennomgår skallskift (minimum i perioden juni til august)                                    |
| Særlige forholdsregler, behandlingshyppighet      | Maksimalt 3 behandlinger i løpet av 12 måneder og maks 5 behandlinger per 2-årige produksjonssyklus | Behandling med kitinsyntesehemmere bør ikke gjentas før tidligst etter 12 uker på grunn av akkumulering og lang halveringstid i miljøet |
| Varighet av effekt                                | Inntil ca. 60 dager   | Ikke spesifisert  |

# Legemidlets miljøegenskaper

## Emamektinbenzoat miljødata

På de følgende sidene er det samlet publisert informasjon for krepsdyr av kommersiell betydning. Artene som er undersøkt tilhører alle den taksonomiske gruppen av *Decapoder*.

Ingen informasjon er tilgjengelig for den europeiske hummeren, *Homarus gammarus*. Imidlertid anses informasjon som er samlet inn i studier med andre krepsdyr i gruppen *Decapoder*, gyldig for å trekke vitenskapelig riktige konklusjoner også for denne arten. Bruk av alternative forsøksarter for å vurdere effekter for andre medlemmer av samme taksonomiske gruppe er et grunnleggende kjerneprinsipp for miljørisikovurderinger.

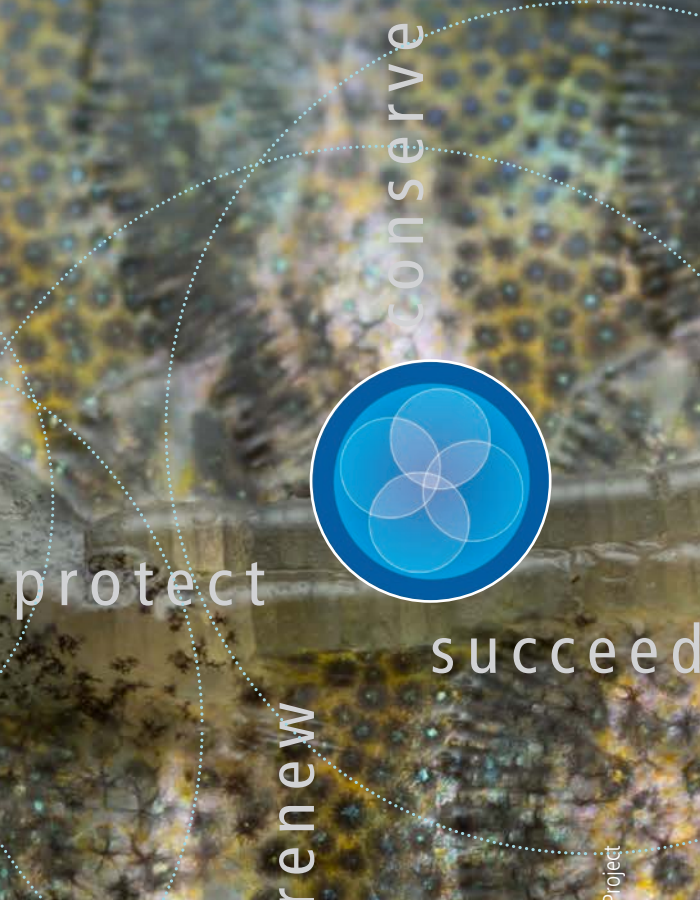
Arten som er testet mest omfattende er den amerikanske hummeren, *Homarus americanus*, som tilhører samme slekt som den europeiske hummeren. Funnene er også generelt lik for alle testede arter, noe som indikerer at følsomheten er lik mellom de forskjellige artene av *Decapoder*.

### DECAPODER:

- **Amerikansk hummer:** *Homarus americanus*
- **Californisk flekkreke:** *Pandalus platyceros*
- **Dungeness krabbe:** *Cancer magister*

## Datakilder

Når det gjelder informasjon om toksisitet av EMB for krepsdyr har vi tilgang til både interne studier utført under prinsippene Good Laboratory Practice (GLP), vitenskapelige forskningsartikler publisert i faglige tidsskrifter eller akademiske avhandlinger. Her tar vi kun med den informasjonen som er offentlig tilgjengelig med tilhørende referanser.







### **Acute toxicity of emamectin benzoate in fish feed to American lobster, *Homarus americanus***

I en studie med amerikansk hummer, ble både juvenile og adulte hummer matet med et kommersielt fôr toppcoatet med Slice® vet. (i forskjellige konsentrasjoner) over en 7-dagers periode og videre observert over en 7-dagers periode (Burridge et al. 2004). De høyeste testkonsentrasjonene for fôret, som ble fastsatt analytisk, var 589 µg/g for juvenile og 1167 µg/g for adulte. De fleste av de juvenile hummerne spiste laksepellets den første dagen av forsøket, men interessen for pellets var kortvarig. Det var imidlertid ikke mulig å estimere mengden fôr som hvert dyr konsumerte. Dødeligheten var mindre enn

50% i alle de juvenile gruppene, og dermed var 7-dagers LC<sub>50</sub> større enn den maksimale testede konsentrasjonen, de vil si >589 µg/g. NOEC for dietteksponering av juvenil hummer ble estimert til å være mellom 63,7 og 121 µg/g. Det ble ikke observert signifikant effekt på andelen hummer som gikk gjennom skallskifte. For adulte hummer var det daglige fôrintaket igjen størst den første dagen i studien. Basert på estimatet av det totale konsumet av EMB, ble LD<sub>50</sub> beregnet til å være 1162 mg, mens 7-dagers LD<sub>50</sub> ble anslått til 644 µg/g. Ingen kontrollhummer av de 60 individene døde, men en i hver av gruppene som henholdsvis hadde fått fôr med 71,5 og 129 µg/g EMB døde. Dermed, selv om statistisk signifikans ikke ble evaluert, ble NOEC satt til <71,5 µg/g EMB.



### **Preliminary results on the response of the American lobster to emamectin benzoate, the active ingredient in Slice®**

Det er verdt å nevne at i en preliminær studie, hvor 20 hannhummere kun fikk tilbudt medisineret laksefôr (i en konsentrasjon på 12,6 µg/g) i en periode på 27–60 dager, ble det ikke observert betydelig dødelighet (10% mot 0% av kontrollgruppe, P>0,05) (Waddy et al. 2002a). Basert på denne preliminnære studien kan NOEC for dietteksponering for endepunktdødeligheten settes til 12,6 µg/g.



### **Emamectin benzoate induces molting in American lobster, *Homarus americanus*.**

Det finnes også tilgjengelige data som undersøker effekten på reproduksjon hos amerikanske hummer etter eksponering via fôr. Waddy et al. (2002b) rapporterte at høye doser EMB på 0,6–0,8 µg/g kroppsvekt kan føre til at hummer skifter skall for tidlig og mister sine fastsittende egg.



### Relationship between dose of emamectin benzoate and molting response of ovigerous American lobsters, *Homarus americanus*

I et påfølgende eksperiment hvor lavere doser ble benyttet, undersøkte Waddy et al. (2007a) subletale effekter, dvs. skallskifte og tap av egg, og bestemte NOEL for disse endepunktene. Egg-bærende (ovigerøse) hummer (20 per gruppe) ble tvangsfôret en slurry (fremstilt av kommersielt laksefôr og sjøvann) som en enkelt dose som inneholdt EMB ved målte konsentrasjoner på 0, 0,05, 0,12, 0,22 eller 0,39 µg/g kroppsvekt. Progresjon fra anekdyse (perioden mellom skallskift) til aktiv proekdyse (pre-skallskift; perioden hvor kalsium reabsorberes fra gammelt ekto-skjelett) til ekdyse (skallskift) ble overvåket. Hummerne ble holdt i 200 døgngader etter ekdyse for å

avgjøre om de kom seg etter skallskifte og om de utviklet nevrologiske problemer i etterkant. To endepunkter, andelen ovigerøse hummer som skiftet skall for tidlig (ett år tidligere enn normalt) og gjennomsnittlig tid for å gjennomføre skallskift ble brukt til å evaluere effekten av EMB på skallskifte-syklusen. Begge parameterne ble påvirket i ovigerøse hummer eksponert for de to høyeste konsentrasjonene, noe som resulterte i en NOEL på 0,12 µg/g kroppsvekt og en LOEL på 0,22 µg/g kroppsvekt. Ingen av hummerne dosert med 0,12 µg/g kroppsvekt viste noen indikasjon på nevrotoksisitet. Det var ingen signifikant innvirkning på overlevelse blant testgruppene. Forfatterne rapporterer at hummer i andre stadier er mindre følsomme og kan ha høyere NOEL enn hummer som bærer egg.



### Feeding response of female American lobsters, *Homarus americanus*, to Slice®-medicated salmon feed

Basert på LOEL-studien av Waddy et al. (2007a) konkluderer forfatterne at en 500 g amerikansk hummer måtte innta 110 µg EMB for å få i seg en dose som kan påvirke skallskifte-syklusen. Gitt en foreskrevet konsentrasjon på 5 µg emamectinbenzoat per g laksefôr, vil en 500 g hummer måtte konsumere minst 22 g fôr for å bli utsatt for LOEL. Imidlertid har en undersøkelse vist at ovigerøse hummer mellom skallskift spiser veldig lite medisinsk fôr (Waddy et al. 2007b). Denne studien inkluderte en del der hunnene ble holdt individuelt i store tanker og fikk valget mellom medisinerert (9,2 µg/g EMB) laksefôr, umedisinerert laksefôr og evertebrater. De fleste fôringsforsøk varte i 4 dager, hvoretter hummer ble holdt i ett år for å vurdere eventuelle effekter på skallskift eller nevrologi. I den felles fôringsdelen av studien ble det brukt to grupper med ovigerøse hummer mellom skallskift og to grupper av hummer som

hadde gjennomgått skallskift (12 dyr per gruppe) i 7- og 14-dagers fôringsstudier, hvoretter fordøyseskjertlene ble fjernet for kvantifisering av medikamentrester. Resultatene indikerte at de fleste hummere opprinnelig ble tiltrukket av og spiste laksefôr, men dette avtok betydelig etter den første dagen da hummerne fortrinnsvis valgte sin naturlige diett. Hummer som hadde gjennomgått skallskifte spiste betydelig mer medisinererte pellets enn ovigerøse hummer, og ser ut til å ha større risiko for å innta nok EMB til å forårsake nevrologiske problemer enn å påvirke skallskifte-syklusen, men de spiste ikke store mengder medisinsk fôr etter den første uken. Kvantifiserbare nivåer av emamectin B1a ble observert i fordøyseskjertlene hos 87,5% av hummerne. Gjennomsnittlig dose av EMB inntatt i 2 uker varierte fra 0,02 µg/g kroppsvekt for de ovigerøse hummerne mellom skallskifte, til 0,06 µg/g kroppsvekt for hummerne som hadde gjennomført skallskifte. Disse dosene er mindre enn NOEL bestemt i slurry-fôringsstudien (0,12 µg/g kroppsvekt).





## Effect of emamectin benzoate on the molt cycle of ovigerous American lobsters, *Homarus americanus*, is influenced by the dosing regimen

Etter studier med enkeltadministrasjoner undersøkte Waddy et al. (2010) effekten av EMB på skallskiftesyklus til ovigerøse amerikanske hummere. Ovigerøse hummere ble gitt enten en enkelt dose på 0,5 µg/g kroppsvekt eller en rekke lavere doser med 14 dagers intervaller som ga lignende kumulative eksponeringer, dvs. 0,06 µg/g kroppsvekt i 8 dager, 0,125 µg/g kroppsvekt i 4 dager, eller 0,25 µg/g kroppsvekt i 2 dager. Hummere som gjentatte ganger ble administrert doser på 0,06 og 0,125 µg/g kroppsvekt hadde høyere frekvens av prematur indusering av pre-skallskifteprosessen (henholdsvis 87 og 89%) enn grupper som fikk 1 eller 2 høyere doser (35%). Hummere i 8- og 4-dagers dosegrupper hadde vanskeligheter med å skifte skall, og en betydelig andel av dem

døde. Resultatene viser at gjentatt eksponering av EMB gir effekter som ikke sees når en ekvivalent mengde medikamentet administreres i 1 eller 2 doser. Dessuten kan en dose som er lavere enn enkelt dosen LOEL (0,22 µg/g kroppsvekt, Waddy et al. 2007a) forårsake effekter på grunn av gjentatt eksponering. Waddy et al. (2010) erkjenner at en relativt høy kumulativ dose ble valgt for studien for å sikre at enkelt dose eksponeringen (0,5 µg/g kroppsvekt) ville ha en signifikant effekt på skallskifte-syklusen. Derfor konkluderer forfatterne med at det er behov for videre arbeid ved bruk av mer realistiske individuelle doser (dvs. 0,005–0,01 µg/g kroppsvekt) og kumulative (dvs. 0,05–0,1 µg/g kroppsvekt) doser før konklusjoner kan trekkes angående virkningen av gjentatt eksponering på skallskifte og tap av egg hos ovigerøse hummer. En ekstrapolering fra de høye dosene som brukes i studien gjelder muligens ikke for lavere nivåer (Waddy et al. 2010).

conserve



protect

succeed

renew



### The biological effects of emamectin benzoate (Slice®) on spot prawn

Californisk flekkreke (*Pandalus platyceros*) ble tilbudt Slice® vet.®-medisinert laksefôr (med 1, 10 og 100 µg EMB/g) over en 13-dagers periode (Park 2013, masteroppgave). Det var to kontrollgrupper – en ble tilbudt umedisinerte laksepellets og en ble tilbudt en foretrukket diett av blekksprut. Det ble også utført en studie for å avgjøre om sulting før eksponering påvirket inntaket. EMB hadde ingen effekt med hensyn til dødelighet eller skallskifte, noe som indikerer at LC<sub>50</sub> var over det høyeste behandlingsnivået (>94,97 µg/g målt konsentrasjon). Reker som ble

tilbudt umedisinerte pellets, konsumerte mer enn reker som ble tilbudt medisinerte pellets, noe som tyder på unnvikelse selv ved konsentrasjoner på 1 µg/g EMB. Reker som er eksponert for medisinert fôr, ville bare konsumere det ved første eksponering dersom de tidligere var sultet. Da rekene byttet fra pellettdiett til foretrukket blekksprutdiett etter dag 13, økte konsumet 9 ganger. Resultatene antyder at inntak av EMB over 13 dager enten hadde ingen eller svært liten forbigående effekt på spiseevnen, men heller viste rekers mataversjon og preferanser. Ingen forskjell i konsum relatert til EMB-konsentrasjon ble observert.



### Toxicity of emamectin benzoate in commercial fish feed to adults of the spot prawn and dungeness crab

Til slutt, i en annen studie, ble californiske flekkreker og dungeness krabber (*Cancer magister*) eksponert for medisinert fiskefôr i 7 dager i konsentrasjoner på 0, 1, 10 eller 100 µg EMB/g og ved en utfôring på 1,5%–2,5% av kroppsvekt (van Aggelen et al. 2003). Dyrene ble forhåndstilvendt til pellets og sultet i 24 timer før eksponering. Etter 7 dagers eksponering for medisinerte pellets, ble dyrene tilbudt deres foretrukne diet-

ter (fisk eller blekksprut). Reker konsumerte bare 0,006%–0,2% av deres kroppsvekt i pellets, mens krabber konsumerte 0,001%–0,3% av deres kroppsvekt. Dyrene konsumerte deretter 10 til nesten 1000 ganger mengden av foretrukket diett i forhold til medisinerte pellets. Unngåelse av medisinerte pellets økte med økende EMB-konsentrasjon. Ingen akutte toksikologiske effekter ble observert. Selv om det ikke er rapportert i studien, kan man anta at LC<sub>50</sub>-verdiene for begge artene er >100 µg/g fôr.



### The effects of emamectin benzoate or ivermectin spiked sediment on juvenile American lobsters, *Homarus americanus*

Data er også tilgjengelig for effekter på overlevelse og reproduksjon hos amerikanske hummer etter eksponering via sediment. Daoud et al. (2018) undersøkte den akutte (opptil 4 dager) og kroniske (30 dager) toksisiteten til EMB løst i sediment på juvenil amerikansk hummer (stadium IV). Videre ble subletale effekter (vekst og skallskifte) undersøkt hos alle hummere som overlevde en

30-dagers eksponeringsperiode, i løpet av ytterligere 41 dager. Ved svært høye nivåer (≥343,3 µg/kg) var EMB akutt giftig for juvenil hummer, med 10-dagers LC<sub>50</sub> estimert til 250,23 µg/kg. For endepunktsadferd ble 15-dagers EC<sub>50</sub> estimert til å være 96,19 µg/kg, mens en NOEC ikke kunne fastslås da effekter oppstod ved den laveste testkonsentrasjonen på 8,8 µg/kg. NOEC for manglende skallskifte til stadium V var 343,3 µg/kg, mens NOEC for vekstendepunkter var 8,8 µg/kg.





C SLICE VET. «MSD ANIMAL HEALTH»

**Antiparasitært middel.** ATCvet-nr.: QP54A A06.

**PREMIKS TIL MEDISINERT FØR 0,2% til atlantisk laks og regnbueørret: 1 kg inneh.:** Emamectinbenzoat 2 g, butylhydrokysyanisol, propylenglykol, maisstivelse, maltodekstrin.

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Semisyntetisk bredspektret antiparasitært stoff tilhørende gruppen avermektiner. Avermektiner er makrosykliske forbindelser produsert av jordmikroorganismen *Streptomyces avermitilis*. *Virkningsmekanisme:* Den eksakte virkningsmekanismen som gjør at emamectinbenzoat dreper lakselus og skottelus er ikke helt klarlagt. Avermektinene binder seg med høy affinitet til glutamatregulerte ionekanaler hos invertebrater. Det fører til innstrømming av klorid til cellene med påfølgende hyperpolarisering av hvilepotensialet, en hemming av neuronet med paralysen til følge. Glutamatregulerte ionekanaler kan være lokalisert til spesielle muskler slik som muskler i svelgregionen. *Absorpsjon:* Etter enkelt dosering var absorpsjonen fra tarmen relativt langsom og maksimale vevskonsentrasjoner ble oppnådd 2-7 dager etter dosering.

**Indikasjoner:** Atlantisk laks og regnbueørret: Lakselus (*Lepeophtheirus salmonis*) og skottelus (*Caligus* spp.)

**Kontraindikasjoner:** Sikkerhet og effekt er ikke utprøvet hos stamfisk, og preparatet skal derfor ikke brukes til stamfisk. Skal ikke benyttes dersom en vesentlig del av populasjonen har et redusert føropptak som følge av sykdom eller andre årsaker.

**Bivirkninger:** Ved de anbefalte doseringer er det kun sett lettere reduksjon i appetitt i medisineringsperioden.

**Forsiktighetsregler:** Det anbefales begrensninger i behandlingshyppigheten pga. den lange halveringstiden. Det bør maks. utføres 3 behandlinger i løpet av 12 måneder og maks. 5 behandlinger i løpet av en 2 års produksjonssyklus. Bruk hansker og ikke spis eller røyk ved kontakt med medisineret før. Vask hendene grundig med såpe og vann etter å ha vært i kontakt med medisineret før.

**Dosering:** Doseringen er 50 µg emamectinbenzoat pr. kg fisk daglig i 7 dager. Gi det medisinerete føret i en utføringsgrad på 0,5% av biomassen/dag i 7 påfølgende dager. Dersom utføringsgraden avviker fra 0,5% av biomassen må konsentrasjonen i føret justeres proporsjonalt. En behandling kan gi effekt i inntil ca. 60 dager.

**Overdosering/Forgiftning:** 5 ganger anbefalt dose er gitt uten å gi bivirkninger.

**Tilbakeholdelsestider:** 175 døgngader. Ved å dividere angitte døgngader med gjennomsnittlig vanntemperatur etter avsluttet behandling får en tilbakeholdelsestiden i antall dager. Det er ikke gjort undersøkelser ved vanntemperatur lavere enn 5°C.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Skal ikke oppbevares >25°C. Preparatet er stabilt i ferdig før i 6 måneder.

**Pakninger:** *Premiks til medisineret før: 0,2%: Til atlantisk laks og regnbueørret:* Premiksposer à 2,5 kg. Ferdig medisineret før leveres til sluttbruker fra førprodusent med tilvirkertilatelse 001870.

**Sist endret:** 31.08.2012.

## REFERENCES/PUBLICATIONS

- Burridge, L.E., M.N. Hamilton, S.L. Waddy, K. Haya, S.J.M. Mercer, R. Greenhalgh, R. Tauber, S.V. Radecki, L. Crouch, P. Wislocki, R. Endris. (2004). Acute toxicity of emamectin benzoate in fish feed to American lobster, *Homarus americanus*. *Aquaculture Research*, 35: 713-722.
- Campbell, A., 1986. Migratory movements of ovigerous lobsters, *Homarus americanus*, tagged off Grand Manan, eastern Canada. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 43, 2197-2205.
- CCT 2019. Chemistry Task Team Recommendations for an EQS for Emamectin Benzoate.
- Cromey, C.J., Nickell, T.D., Black, T.D., 2002. DEPOMOD-modelling the deposition and biological effects of waste solids from marine cage farms. *Aquaculture* 214, 211-239.
- Daoud, D., McCarthy, A., Dubetz, C., Barker D.E. (2018) The effects of emamectin benzoate or ivermectin spiked sediment on juvenile American lobsters (*Homarus americanus*). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 163, 636-645.
- Jansson, R.K., Peterson, R.F., Halliday, W.E., Mookerjee, P.K., Dybas, R.A. (1996). Efficacy of solid formulations of emamectin benzoate at controlling lepidopterous pests. *Florida Entomologist*, 79, 424-449.
- Lynagh, T., Beech, R.N., Lalande, M.J., Keller, K., Cromer, B.A., Wolstenholme, A.J., Laube, B. 2015. Molecular basis for convergent evolution of glutamate recognition by pentameric ligand-gated ion channels. *Scientific Reports*, 5.
- MSD Animal Health (2012). SLICE® usage guidelines.
- MSD Animal Health (2018) Determination of emamectin benzoate in marine sediments in the vicinity of fish farms in Norway with a history of SLICE® treatments. Technical Bulletin.
- Park, Ashley, MSc thesis (2013). The biological effects of emamectin benzoate (SLICE®) on spot prawn (*Pandalus platyceros*).
- Parsonage, K.D., Petrell, R.J., 2003. Accuracy of a machine-vision pellet detection system. *Aquac. Eng.* 29, 109-123.

- Stewart, A.R.J., Grant, J., 2002. Disaggregation rates of extruded salmon feed pellets: influence of physical and biological variables. *Aquac. Res.* 33, 799-810.
- van Aggelen, G.C., Linssen, M., Endris, R., 2003. Toxicity of emamectin benzoate in commercial fish feed to adults of the spot prawn and dungeness crab. In: *Oceans 2003*. Holland Publishing, San Diego, CA, USA.
- Waddy S.L., Burridge L.E., Hamilton M.N. & Mercer S.M. (2002a) Preliminary results on the response of the American lobster to emamectin benzoate, the active ingredient in SLICE™. *Aquaculture Association of Canada Special Publication* 5, 56-59.
- Waddy, S., Burridge, L., Hamilton, M., Mercer, S., Aiken, D., and Haya, K. (2002b). Emamectin benzoate induces molting in American lobster, *Homarus americanus*. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 59:1069-1077.
- Waddy, S.L., Merritt, V.A., Hamilton-Gibson, M.N., Aiken, D.E., Burridge, L.E., 2007a. Relationship between dose of emamectin benzoate and molting response of ovigerous American lobsters (*Homarus americanus*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 67, 95-99.
- Waddy, S.L., Mercer, S.M., Hamilton-Gibson, M.N., Aiken, D.E., and Burridge, L.E. (2007b). Feeding response of female American lobsters, *Homarus americanus*, to SLICE®-medicated salmon feed. *Aquaculture* 269:123-129.
- Waddy, S.L., Merritt, V.A., Hamilton-Gibson, M.N., Aiken, D.E. (2010) Effect of emamectin benzoate on the molt cycle of ovigerous American lobsters *Homarus americanus* is influenced by the dosing regimen *Aquatic Biology*, 11 (1), pp. 47-52.
- WHO 2014, Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series, 988, 138.
- Wolstenholme, A.J. 2012. Glutamate-gated Chloride Channels. *Journal of Biological Chemistry*, 287, 40232-40238.



**MSD**

Animal Health

MSD Animal Health  
fiskehelse@merck.com og  
Tlf.: +47 55 54 37 35  
[www.msd-animal-health.no](http://www.msd-animal-health.no)

