

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους αιτούντες/κατόχους της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/ Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική ή μορφή	Ζωικό είδος
Βέλγιο	GLOBAL VET HEALTH SL C/Carcanes n°12-bajos Polígono Agro-Reus 43206 Reus ΙΣΠΑΝΙΑ	QUINOFLOX 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (Κρεατοπαραγωγά γά ορνίθια, ορνίθια εκτροφής, ορνίθια αναπαραγωγής), Κουνέλια
Κύπρος	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 Caldes de Montbui Barcelona ΙΣΠΑΝΙΑ	K-Flox 100mg/ml Πόσιμο διάλυμα για ορνίθια κρεοπαραγωγής και κουνέλια	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (κρεατοπαραγωγά ορνίθια), Κουνέλια
Ισπανία	LABORATORIOS HIPRA, S.A.Avda. La Selva,135 17170 Amer ΙΣΠΑΝΙΑ	HIPRALONA ENRO - S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Πουλερικά (Ορνίθια και ινδορνίθια), Κουνέλια
Ισπανία	UNIVERSAL FARMA,S.L. Gran Via Carlos III 98 - 7 ^a 08028 Barcelona ΙΣΠΑΝΙΑ	LEVOFLOK® 100 mg/ml Oral solution for chickens and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια
Ισπανία	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 Caldes de Montbui Barcelona ΙΣΠΑΝΙΑ	K-FLOX 100 mg/ml Oral Solution for chickens and rabbits.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια
Ισπανία	Global Vet Health, SL Carcanes, 12 bajos Polígono Agro-Reus 43206 Reus ΙΣΠΑΝΙΑ	QUINOFLOX 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/ Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος
Ισπανία	SP VETERINARIA Ctra.Reus-Vinyols, Km, 43330 Ruidoms ΙΣΠΑΝΙΑ	COLMYC -C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Πουλερικά (Ορνίθια και ινδορνίθια), Κουνέλια
Γαλλία	GLOBAL VET HEALTH SL c/Carpçanes, nº12-bajos. Polígono Agro-Reus. 43206 Reus ΙΣΠΑΝΙΑ	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (Κρεατοπαραγω γά ορνίθια, ορνίθια εκτροφής, ορνίθια αναπαραγωγής), Κουνέλια
Ιταλία	GLOBAL VET HEALTH, S.L. Carpçanes, 12 - Polígono Agro-Reus E-43206 - REUS (Tarragona) ΙΣΠΑΝΙΑ	QUINOLCEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια
Ιταλία	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Rujades, 11-12 08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona) ΙΣΠΑΝΙΑ	K-FLOX 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια
Ιταλία	VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L. Les Corts, 23 08028 – BARCELONA ΙΣΠΑΝΙΑ	NIFLOX 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια
Πολωνία	Medivet S.A. Szkolna 17 63-100 Śrem ΠΟΛΩΝΙΑ	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacinum	100mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, κουνέλια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/ Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος
Πορτογαλία	GLOBAL VET HEALTH SL C / Carçanes n ° 12-bajos Polígono Agro-Reus 43206 Reus ΙΣΠΑΝΙΑ	Quinoflox 100 mg / ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (Κρετοπαραγωγ ά ορνίθια, ορνίθια εκτροφής, ορνίθια αναπαραγωγής) και κουνέλια
Πορτογαλία	VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L. Les Corts, 23 08028 Barcelona ΙΣΠΑΝΙΑ	LEVOFLOK® 100 mg/ml Solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (κρεατοπαραγωγ ά ορνίθια), Κουνέλια
Πορτογαλία	LABORATORIOS KARIZOO, S.A. Polígono Industrial La Borda Mas Pujades, 11-12 08140 Caldes de Montbui Barcelona ΙΣΠΑΝΙΑ	K-FLOX 100 mg/ml Solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (κρεατοπαραγωγ ά ορνίθια), Κουνέλια
Πορτογαλία	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos Farmacêuticos e Cosméticos SA Av. Infante D. Henrique n°333 H 3° Piso Esc. 411800-282 Lisboa ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (κρεατοπαραγωγ ά ορνίθια), Κουνέλια
Πορτογαλία	VETLIMA Sociedade Distr. Produtos Agro- Pecuários LDA. Centro Empresarial da Rainha Lote 27 2050-501 Vila Nova Da Rainha ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	VETAFLOX 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια (κρεατοπαραγωγ ά ορνίθια), Κουνέλια

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/ Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότ ητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος
Ηνωμένο Βασίλειο	Global Vet Health S.L. Calle Carcanes n12 Bajos Poligono Agro-Reus 43206 Reus ΙΣΠΑΝΙΑ	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια, Κουνέλια

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του HIPRALONA ENRO-S και των συναφών γενόσημων προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε κουνέλια (βλ. παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Το HIPRALONA ENRO-S και τα συναφή γενόσημα προϊόντα περιέχουν τη δραστική ουσία ενροφλοξασίνη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων των κουνελιών που προκαλούνται από *Pasteurella multocida*. Διατίθενται υπό μορφή πόσιμου διαλύματος το οποίο χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού. Η δόση είναι 10 mg ενροφλοξασίνης ανά κιλό (kg) σωματικού βάρους επί 5 ημέρες. Η ενροφλοξασίνη προορίζεται αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

Στις 30 Σεπτεμβρίου 2011, η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν HIPRALONA ENRO-S και τα συναφή γενόσημα προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε κουνέλια.

Η Γαλλία εξέφρασε την ανησυχία ότι η χρήση του HIPRALONA ENRO-S και των συναφών γενόσημων προϊόντων στην κονικλοτροφία αυξάνει την ανθεκτικότητα των *Escherichia coli* και *Staphylococcus aureus* στην ενροφλοξασίνη. Η Γαλλία θεώρησε ότι υπάρχει πιθανότητα άμεσης ή έμμεσης μετάδοσης των ανθεκτικών αυτών μικροοργανισμών στον άνθρωπο, γεγονός που ενέχει δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, δεδομένου ότι η ενροφλοξασίνη ανήκει στην ομάδα των φθοριοκινολονών, μια κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων υψηλής κρισιμότητας για την ανθρώπινη υγεία.

Ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) να διατυπώσει γνώμη αφενός ως προς το εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου του HIPRALONA ENRO-S και των συναφών γενόσημων προϊόντων είναι θετική όταν τα προϊόντα αυτά χορηγούνται σε κουνέλια και, αφετέρου, ως προς το εάν η διά του στόματος χορήγηση αυτών των υψηλής κρισιμότητας αντιβιοτικών σε τροφοπαραγωγά είδη συμφωνεί με τις ισχύουσες συστάσεις για συνετή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005)¹. Ζητήθηκε επίσης από την επιτροπή να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με την ενδεχόμενη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας.

2. Συζήτηση

Η ενροφλοξασίνη είναι αντιμικροβιακός παράγοντας που ανήκει στην ομάδα των φθοριοκινολονών, οι οποίες κατατάσσονται από την ΠΟΥ στην κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων κρίσιμης σημασίας για την ανθρώπινη υγεία (Critically important antimicrobials for human medicine, WHO/AGISAR, Copenhagen, 2009). Η χρήση αυτών των αντιμικροβιακών παραγόντων στην κτηνιατρική και στην ιατρική σύμφωνα με αρχές συνετής χρήσης είναι άκρως σημαντική για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητάς τους και την ελαχιστοποίηση της ανάπτυξης και της μετάδοσης οργανισμών ανθεκτικών στους αντιμικροβιακούς παράγοντες.

Η ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής και, κατ' επέκταση, η απουσία αποτελεσματικών θεραπειών, θέτει σε κίνδυνο αφενός τα ζωικά είδη και, αφετέρου, την ανθρώπινη υγεία λόγω της μετάδοσης ανθεκτικών βακτηρίων από τα ζώα στους ανθρώπους. Η αξιολόγηση των κινδύνων που συνδέονται με την αντιμικροβιακή αντοχή πρέπει να λαμβάνει υπόψη τόσο την επίδραση στα ζωικά είδη όσο και την επίδραση στους ανθρώπους.

¹ CVMP Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf

Ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να μεταδίδονται από τα ζώα στους ανθρώπους μέσω της κατανάλωσης κρέατος που μεταφέρει εντερικά ζωνοσογόνα βακτήρια, όπως το *E. coli*, ή μέσω άμεσης επαφής με τα ζώα, π.χ. λόγω του *Staph. aureus* (προκαλεί δερματικές νόσους).

Διαθέσιμα δεδομένα

Αποτελεσματικότητα στα ζωικά είδη

Εξετάστηκε η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση για τα δοσολογικά σχήματα που διερευνήθηκαν στις υποβληθείσες μελέτες.

Από τη συγκριτική μελέτη των επιπέδων ενροφλοξασίνης και του μεταβολίτη της, της σιπροφλοξασίνης, στο πλάσμα κατά τη θεραπεία με το προϊόν χορηγούμενο μέσω του πόσιμου νερού επί 5 διαδοχικές ημέρες σε δόσεις 5 και 10 mg ενροφλοξασίνης/kg σωματικού βάρους, διαπιστώθηκε ότι το αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα ενροφλοξασίνης για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων των κουνελιών που προκαλούνται από *P. multocida* είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους. Η θεραπεία δεν επηρέασε την εκτιμώμενη κατανάλωση νερού από τα ζώα (περίπου 100 ml/kg σωματικού βάρους). Κατά συνέπεια, η χορήγηση της ενδεδειγμένης δόσης αντιβιοτικού στα ζώα ήταν εφικτή.

Διεξήχθη και δεύτερη φαρμακοκινητική μελέτη για την επιβεβαίωση του δοσολογικού σχήματος, από την οποία προέκυψε ότι η βέλτιστη δόση για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων των κουνελιών που προκαλούνται από *P. multocida* είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους επί 5 διαδοχικές ημέρες.

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος καταδείχθηκε στο πλαίσιο αξιόπιστης δοκιμής σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική.

Υποβλήθηκε επίσης ολοκληρωμένη επισκόπηση των δημοσιευμένων δεδομένων. Από τα στοιχεία της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας (ετήσιες εκθέσεις του RESAPATH) προκύπτει για τα κουνέλια υψηλή ευαισθησία των στελεχών *P. multocida* στην ενροφλοξασίνη (100% και 99% το 2009 και το 2010, αντιστοίχως). Δυστυχώς, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τα κριτήρια ερμηνείας που χρησιμοποιήθηκαν στις ετήσιες εκθέσεις του RESAPATH.

Επιπλέον, υποβλήθηκαν αρκετές μελέτες σχετικά με την ευαισθησία διαφόρων άγριων στελεχών *P. multocida* στην ενροφλοξασίνη. Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν σχετικά με την ευαισθησία στην ενροφλοξασίνη από μελέτη η οποία διενεργήθηκε στην Ισπανία το 2005, η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για το 90% των παθογόνων (MIC₉₀) ήταν 0,06 μg/ml. Υποβλήθηκαν αρκετά στοιχεία σχετικά με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) για τα στελέχη *P. multocida* που απομονώθηκαν από κλινικά δείγματα σε 30 ισπανικά κονικλοτροφεία το 2006 και το 2007. Οι περισσότερες από τις τιμές MIC που προέκυψαν υπερέβαιναν το σύνηθες εύρος τιμών για τα άγρια στελέχη. Τα δεδομένα από την EUCAST (Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) υποδεικνύουν ότι η κατανομή των τιμών MIC της ενροφλοξασίνης για το άγριο στέλεχος του υπό μελέτη παθογόνου, της *P. multocida*, κυμαίνεται μεταξύ 0,004 και 0,03 μg/ml. Η ευαισθησία των διαφόρων στελεχών *P. multocida* αναλύθηκε στην Ισπανία κατά την περίοδο 2009-2011 και από τα αποτελέσματα των αντιβιογραμμάτων προέκυψε ότι ήταν ευαίσθητα και τα 61 στελέχη *P. multocida* που απομονώθηκαν συνολικά. Σε μια άλλη μελέτη η οποία διενεργήθηκε το 2011 στην Ισπανία με αντικείμενο την εξέλιξη του επιπέδου ανθεκτικότητας, οι τιμές MIC₅₀ και MIC₉₀ για τα υπό εξέταση στελέχη *P. multocida* ήταν 0,125 και 0,380 μg/ml, αντιστοίχως. Από τα στελέχη που εξετάστηκαν, το 86,67% ήταν ευαίσθητα στην ενροφλοξασίνη, το 10% ήταν μετρίως ευαίσθητα και το 3,33% ήταν ανθεκτικά. Η παρατηρούμενη μείωση της ευαισθησίας εξηγείται είτε από μεθοδολογικούς παράγοντες είτε υποδεικνύει μια πραγματική μείωση της ευαισθησίας, η οποία πιθανώς οφείλεται στη χρήση της ενροφλοξασίνης στα κουνέλια ή σε άλλα ζωικά είδη.

Εν περιλήψει, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι, επί του παρόντος, το παθογόνο *Pasteurella* είναι επαρκώς ευαίσθητο ώστε να είναι εφικτή η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας στα ζωικά είδη για την καταπολέμησή του. Παρ' όλα αυτά, τα στοιχεία υποδεικνύουν μακροπρόθεσμα πιθανή μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στα κουνέλια. Για τον λόγο αυτόν, είναι σημαντικό η χρήση να περιορίζεται σε περιπτώσεις στις οποίες κρίνεται άκρως αναγκαία και να συνδυάζεται με ορθές πρακτικές εκτροφής.

Κίνδυνος για τη δημόσια υγεία λόγω της μετάδοσης ανθεκτικών βακτηρίων από τα υπό θεραπεία ζώα

Υποβλήθηκαν δεδομένα από τις ετήσιες εκθέσεις του RESAPATH για το 2009 και το 2010 (Γαλλικό δίκτυο επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής παθογόνων βακτηρίων ζωικής προέλευσης). Σύμφωνα με τις ετήσιες εκθέσεις του RESAPATH, τα υψηλότερα επίπεδα ευαισθησίας του *E. coli* των κουνελιών στην ενροφλοξασίνη ήταν 90% (2009) και 85% (2010). Όσον αφορά τον *S. aureus*, ευαίσθητα στην ενροφλοξασίνη ήταν το 89% (2009) και το 82% (2010) των απομονωμένων βακτηριακών στελεχών. Δυστυχώς, τα διαθέσιμα στοιχεία για την ερμηνεία των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν στις ετήσιες εκθέσεις του RESAPATH δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό των τάσεων ανθεκτικότητας του *E. coli* των κουνελιών στην ενροφλοξασίνη σε σύγκριση με άλλες διαθέσιμες μελέτες ανθεκτικότητας.

Μελετήθηκαν η οριζόντια και η κάθετη μετάδοση ανθεκτικών οργανισμών από πουλερικά και χοίρους λαμβανομένων υπόψη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της εκτροφής των ζώων (Petersen. A et al², 2006, Belloc et al³, 2005, Lurette A. et al⁴, 2009, Mathieu. A⁵, 2011). Οι υπάρχουσες γνώσεις σχετικά με την εμφάνιση ανθεκτικών στους αντιμικροβιακούς παράγοντες οργανισμών στα τροφοπαραγωγά ζώα και την επίδραση που ασκεί η εκτροφή τους στη μετάδοση των οργανισμών αυτών είναι ελλιπείς. Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες της μετάδοσης ανθεκτικών οργανισμών από τα κουνέλια.

Συνεπώς, δεν υπάρχουν δεδομένα για τον χαρακτηρισμό του συγκεκριμένου κινδύνου που ενέχει για τη δημόσια υγεία η κατανάλωση κρέατος κουνελιού ή η επαφή με τροφοπαραγωγά κουνέλια.

Λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων δεδομένων σχετικά με τη μετάδοση ανθεκτικών βακτηρίων από τα κουνέλια στους ανθρώπους, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα της ανάλυσης κινδύνου άλλων ζωικών ειδών που έλαβαν ενροφλοξασίνη (πουλερικά και χοίρους) με τη μέθοδο της παρέκτασης.

Στα κουνέλια εντατικής εκτροφής, όπως και στην παραγωγή πουλερικών, η θεραπεία χορηγείται στο κοπάδι και όχι σε μεμονωμένα ζώα, κάτι το οποίο πιθανώς αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών βακτηρίων. Ο οδός χορήγησης τόσο στα κουνέλια όσο και στα πουλερικά είναι διά του στόματος ή μέσω του πόσιμου νερού. Η οδός χορήγησης στους χοίρους είναι μέσω ένεσης ή διά του στόματος. Λόγω της ομοιότητας της οδού χορήγησης προκύπτει ότι από τη θεραπεία των κουνελιών και τη θεραπεία των πουλερικών απορρέει παρόμοιος κίνδυνος.

Η πρακτική της κοπροφαγίας (βρώση κοπράνων), η οποία είναι χαρακτηριστικό της συμπεριφοράς/φυσιολογίας των κουνελιών, μπορεί υποθετικά να επηρεάζει την ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής. Κατ' επέκταση, η χρήση φθοριοκινολονών στα κουνέλια μπορεί, θεωρητικά, να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής. Πρέπει, επίσης, να επισημανθεί ότι τα κουνέλια επιδίδονται ενίοτε στη βρώση των δικών τους περιττωμάτων, όμως δεν υπάρχουν στοιχεία για την αξιολόγηση της επίδρασης αυτής της πρακτικής στην αύξηση της αντιμικροβιακής αντοχής. Επιπλέον, η διαδικασία της κοπροφαγίας φαίνεται ότι είναι άμεση, γεγονός το οποίο συνεπάγεται ότι ο συνολικός

² Petersen A, Christensen JP, Kuhnert P, Bisgaard M, Olsen JE, 2006. Vertical transmission of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* within an integrated broiler operation. *Vet Microbiol.* (1-3): 120-8. Epub 2006 May 2.

³ Belloc et al, 2005. Effect of quinolone treatment on selection and persistence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in swine faecal flora. *J. Appl. Microbiol.*, 99, 954-959

⁴ Lurette. A. et al.,. Sensitivity analysis to identify key parameters influencing *Salmonella* infection dynamics in a pig batch. 2009, May 7, 258(1): 43-52. Epub 2009 Feb 6

⁵ Mathieu Andraud, Nicolas Rose, Michel Laurentie, Pascal Sanders, Aurélie Le Roux, Roland Cariolet, Claire Chauvin and Eric Jouy 2011. Estimation of transmission parameters of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* strain between pigs in experimental conditions. *Veterinary Research*, 42: 44 - <http://www.veterinaryresearch.org/content/42/1/44/#ins1>

χρόνος έκθεσης των κουνελιών που καταναλώνουν άμεσα τα περιττώματά τους στην ενροφλοξασίνη κατά τη θεραπεία δεν είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον χρόνο έκθεσης εάν τα κουνέλια δεν επιδίδονταν σε κοπροφαγία.

Οι φθοριοκινολόνες έχουν επίσης εγκριθεί για χορήγηση στα βοοειδή, στους χοίρους και στα πουλερικά. Τα είδη αυτά αντιστοιχούν στο 85% της ζωικής παραγωγής (κρέατος), ενώ, π.χ., τα κουνέλια αντιστοιχούν μόλις στο 0,7% της ζωικής παραγωγής της Γαλλίας (EMA, 2011)⁶, η οποία αποτελεί έναν από τους μεγαλύτερους παραγωγούς κουνελιών στην ΕΕ. Κατά συνέπεια, μπορεί να θεωρηθεί ότι η χρήση ενροφλοξασίνης στα κουνέλια, σε σύγκριση με τη χρήση της σε άλλα ζωικά είδη, δεν αυξάνει σημαντικά τη συνολική χρήση της ενροφλοξασίνης στην ΕΕ.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Αξιολόγηση οφέλους

Το HIPRALONA ENRO-S και τα συναφή γενόσημα προϊόντα περιέχουν 100 mg ενροφλοξασίνης ανά ml πόσιμο διαλύματος για χρήση στο πόσιμο νερό. Τα ζωικά είδη για τα οποία είναι εγκεκριμένη η χρήση των προϊόντων είναι τα ορνίθια, τα ινδορνίθια και τα κουνέλια.

Η ένδειξη για τα κουνέλια είναι η θεραπεία αναπνευστικών παθήσεων που προκαλούνται από στελέχη *P. multocida* ευαίσθητα στην ενροφλοξασίνη.

Για να επιβεβαιωθεί η καταλληλότητα της δόσης στα κουνέλια διενεργήθηκαν δύο μελέτες οι οποίες κατέδειξαν ότι η βέλτιστη δόση για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων των κουνελιών που προκαλούνται από *P. multocida* είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους επί 5 διαδοχικές ημέρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος καταδείχθηκαν στο πλαίσιο αξιόπιστης δοκιμής χορήγησης δόσης 10 mg/kg σωματικού βάρους επί 5 διαδοχικές ημέρες, η οποία διεξήχθη σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική και η οποία ικανοποιεί τις απαιτήσεις της οδηγίας 2001/82/EK καθώς και τις συναφείς κατευθυντήριες γραμμές.

Κίνδυνος για την υγεία των ζώων

Δεν διαπιστώθηκε συγκεκριμένος κίνδυνος για την υγεία των ζώων.

Κίνδυνος για τη δημόσια υγεία

Όσον αφορά τη χρήση της ενροφλοξασίνης στα κουνέλια, έχουν προσδιοριστεί δύο κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία: (i) ο κίνδυνος εξ επαφής μετάδοσης του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (MRSA) από τα κουνέλια στους ανθρώπους και (ii) ο κίνδυνος μετάδοσης ανθεκτικών ζωνοσογόνων βακτηρίων και μεταδιδόμενων γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω των τροφών, π.χ. *Salmonella* και *E. coli*.

Όσον αφορά τον πρώτο κίνδυνο, η χρήση των φθοριοκινολονών έχει μεν προσδιοριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τη μετάδοση του MRSA, κυρίως όμως σε περιπτώσεις υψηλού επιπολασμού του MRSA στα ζώα ή/και στενής επαφής ανθρώπων και ζώων. Κατά συνέπεια, η μετάδοση του MRSA αφορά ως επί το πλείστον τα χοιροειδή (υψηλός επιπολασμός) και τα ζώα συντροφιάς (στενή επαφή). Η χρήση των φθοριοκινολονών στα συγκεκριμένα είδη είναι εγκεκριμένη επί σειρά ετών. Στα κουνέλια εντατικής εκτροφής, λόγω του μεγέθους της παραγωγής κουνελιών, ο κίνδυνος τείνει να είναι μικρός σε σύγκριση με τα άλλα είδη και, ως εκ τούτου, δεν έχει κριθεί αναγκαία η λήψη μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης MRSA από το συγκεκριμένο είδος.

⁶ EMA document on Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005-2009)' (EMA/238630/2011). (2011) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112309.pdf

Ο δεύτερος κίνδυνος, ο οποίος αφορά τη μετάδοση ανθεκτικών ζωνοσογόνων βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω των τροφών, είναι επαρκώς χαρακτηρισμένος. Τον Νοέμβριο του 2006 η CVMP εισηγήθηκε μέτρα για τον περιορισμό του κινδύνου. (7). Αν και η επιτροπή δεν είναι σε θέση, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, να εκτιμήσει τον κίνδυνο μόνο για τα κουνέλια, παρ' όλα αυτά είναι εφικτή η παρέκταση των δεδομένων από τα πουλερικά και τους χοίρους.

Αναμένεται ότι ο κίνδυνος για κάθε ζώο ενδέχεται να είναι αυξημένος στα κουνέλια σε σύγκριση με άλλα είδη. Αν και τα κουνέλια εκτρέφονται στο πλαίσιο συστημάτων συνεχούς εκτροφής στα οποία η παρουσία των ανθεκτικών βακτηρίων ισχυροποιείται με την πάροδο του χρόνου, ο συνολικός κίνδυνος αναμένεται να παραμείνει χαμηλός λόγω της χαμηλής κατανάλωσης κρέατος κουνελιών. Λιγότερο χαρακτηρισμένος και ενδεχομένως ελαφρώς υψηλότερος κίνδυνος σε σύγκριση με άλλα είδη μπορεί να γίνει αποδεκτός στην περίπτωση ήσσονων ειδών.

Συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβανομένης υπόψη της ως άνω συλλογιστικής, η επιτροπή έκρινε μη αναλογική την απόσυρση ή την απαγόρευση της χρήσης των προϊόντων αυτών στα κουνέλια με το σκεπτικό ότι κάτι τέτοιο θα επηρεάσει δυσμενώς τη διαθεσιμότητα μέσω των για τη θεραπεία αναπνευστικών παθήσεων σε αυτά τα ήσσονα είδη, σε περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι εφικτή ή δεν είναι επαρκώς αποτελεσματική η χρήση άλλων αντιβιοτικών. Οι περιορισμοί στη διαθεσιμότητα αντιμικροβιακών παραγόντων για τα κουνέλια ενδέχεται να προκαλέσουν ανησυχίες όσον αφορά την υγεία και την καλή διαβίωση των ζώων.

Μια άλλη πιθανή συνέπεια του περιορισμού της διαθεσιμότητας είναι η μη προβλεπόμενη χρήση των προϊόντων, η οποία μπορεί να υπονομεύσει την ορθή παρακολούθηση της χρήσης και την ορθή αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι γεγονός, πάντως, ότι η περιορισμένη διαθεσιμότητα εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ως δραστικές ουσίες αντιμικροβιακούς παράγοντες πρώτης γραμμής δυσχεραίνει την τήρηση των συστάσεων για τη συνετή χρήση των φθοριοκινολονών και την αντικατάστασή τους ως θεραπεία πρώτης επιλογής με αντιμικροβιακούς παράγοντες οι οποίοι είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν αντιμικροβιακή αντοχή επικίνδυνη για τη δημόσια υγεία από ό,τι οι φθοριοκινολόνες.

Το HIPRALONA ENRO-S και τα συναφή γενόσημα προϊόντα αποτέλεσαν αντικείμενο διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/EK για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κινολόνες, περιλαμβανομένων των φθοριοκινολονών που προορίζονται για χρήση σε τροφοπαραγωγά είδη (EMEA/V/A/049). Για τα συγκεκριμένα προϊόντα συστάθηκαν οι κατάλληλες προειδοποιήσεις συνετής χρήσης.

Οι συστάσεις και οι προειδοποιήσεις συνετής χρήσης που συμπεριλήφθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος είναι οι εξής:

- Κατά τη χρήση του προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες και οι κατά τόπους ισχύουσες πολιτικές για τα αντιμικροβιακά.
- Η χρήση φθοριοκινολονών πρέπει να περιορίζεται στη θεραπεία κλινικών παθήσεων με ανεπαρκή απόκριση, ή με αναμενόμενη ανεπαρκή απόκριση, σε άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών.
- Οι φθοριοκινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο με βάση τη δοκιμή ευαισθησίας, όπου αυτό είναι εφικτό.

⁷ CVMP Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals – Precautions for use in the SPC regarding prudent use guidance (EMEA/CVMP/416168/2006) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf

- Η χρήση του προϊόντος κατά παρέκκλιση των οδηγιών που περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό ανθεκτικών στις φθοριοκινολόνες βακτηρίων και να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλες κινολόνες λόγω της δυναμικής διασταυρούμενης αντοχής.

Οι συστάσεις και οι προειδοποιήσεις συνετής χρήσης που παρατίθενται στις πληροφορίες των συγκεκριμένων προϊόντων πρέπει να τηρούνται αυστηρά, τα δε προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων, θεωρήθηκε ότι ο κίνδυνος που προκύπτει για τη δημόσια υγεία από τη χρήση του HIPRALONA ENRO-S και των συναφών γενόσημων φαρμακευτικών προϊόντων στα κουνέλια είναι συγκρίσιμος με τον κίνδυνο από τη χρήση της ενροφλοξασίνης σε άλλα ζωικά είδη (π.χ. πουλερικά ή χοίρους) ή χαμηλότερος από αυτόν.

Λόγοι για τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- η CVMP εξέτασε κατά πόσον η σχέση οφέλους-κινδύνου για το HIPRALONA ENRO-S και τα συναφή γενόσημα προϊόντα είναι θετική όταν τα προϊόντα χορηγούνται σε κουνέλια και κατά πόσον η διά του στόματος χορήγηση αυτών των υψηλής κρισιμότητας αντιβιοτικών σε τροφοπαραγωγά είδη συμμορφώνεται προς τις ισχύουσες συστάσεις για υπεύθυνη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων
- βάσει των διαθέσιμων δεδομένων για την αντιμικροβιακή αντοχή και των ιδιαίτερος περιορισμένων δεδομένων για την αντιμικροβιακή αντοχή στην κονικλοτροφία, η CVMP έκρινε ότι η χρήση των υπό εξέταση προϊόντων στα κουνέλια δεν είναι πιο επικίνδυνη για τη δημόσια υγεία από ό,τι η χρήση τους σε άλλα ζωικά είδη
- η CVMP εισηγήθηκε για τα υπό εξέταση προϊόντα προειδοποιήσεις για συνετή χρήση των φθοριοκινολονών, οι οποίες πρέπει να τηρούνται αυστηρά
- δεν κρίθηκε αναλογική η λήψη πρόσθετων μέτρων διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου ούτε η απαγόρευση της χρήσης της ενροφλοξασίνης στα κουνέλια
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας είναι θετική

η CVMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν HIPRALONA ENRO-S και τα συναφή γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράρτημα Ι) σύμφωνα με τις ήδη εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος.