

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΡΗΣΗΣ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ ΣΤΑ
ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Ζωικό είδος</u>	<u>Συνιστώμενη δόση</u>
Βέλγιο	Universal Farma, S.L. Gran Via Carlos III, 98 -7 ^a 08028 Barcelona Ισπανία	Unisol 10% πόσιμο διάλυμα	Πόσιμο διάλυμα	100mg/ml	Όρνιθες και ινδόρνιθες	50 ml του προϊόντος ανά 100 λίτρα νερού ή 10 mg της δραστικής ουσίας ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 ημέρες. Για τη θεραπεία της σαλμονέλλωσης η αγωγή πρέπει να διαρκεί 5 ημέρες.
Τσεχική Δημοκρατία	Universal Farma, S.L. Gran Via Carlos III, 98 -7 ^a 08028 Barcelona Ισπανία	Unisol 10% πόσιμο διάλυμα	Πόσιμο διάλυμα	100mg/ml	Όρνιθες και ινδόρνιθες	50 ml του προϊόντος ανά 100 λίτρα νερού ή 10 mg της δραστικής ουσίας ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 ημέρες. Για τη θεραπεία της σαλμονέλλωσης η αγωγή πρέπει να διαρκεί 5 ημέρες.
Γερμανία	Universal Farma, S.L. Gran Via Carlos III, 98 -7 ^a 08028 Barcelona Ισπανία	Unisol 10% πόσιμο διάλυμα	Πόσιμο διάλυμα	100mg/ml	Όρνιθες και ινδόρνιθες	50 ml του προϊόντος ανά 100 λίτρα νερού ή 10 mg της δραστικής ουσίας ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 ημέρες. Για τη θεραπεία της σαλμονέλλωσης η αγωγή πρέπει να διαρκεί 5 ημέρες.
Ιρλανδία	Universal Farma, S.L. Gran Via Carlos III, 98 -7 ^a 08028 Barcelona Ισπανία	Unisol 10% πόσιμο διάλυμα	Πόσιμο διάλυμα	100mg/ml	Όρνιθες και ινδόρνιθες	50 ml του προϊόντος ανά 100 λίτρα νερού ή 10 mg της δραστικής ουσίας ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 ημέρες. Για τη θεραπεία της σαλμονέλλωσης η αγωγή πρέπει να διαρκεί 5 ημέρες.
Πολωνία	Universal Farma, S.L. Gran Via Carlos III, 98 -7 ^a 08028 Barcelona Ισπανία	Unisol 10% πόσιμο διάλυμα	Πόσιμο διάλυμα	100mg/ml	Όρνιθες και ινδόρνιθες	50 ml του προϊόντος ανά 100 λίτρα νερού ή 10 mg της δραστικής ουσίας ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 ημέρες. Για τη θεραπεία της σαλμονέλλωσης η αγωγή πρέπει να διαρκεί 5 ημέρες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΠΟΡΙΣΜΑΤΩΝ

1. Εισαγωγή

Το Unisol 10% πόσιμο διάλυμα περιέχει ως δραστική ουσία 100 mg ενροφλοξασίνης ανά 1 ml προϊόντος. Η ενροφλοξασίνη είναι μια συνθετική αντιμικροβιακή ουσία ευρέως φάσματος, η οποία ανήκει στα αντιβιοτικά της ομάδας των φθοροκινολονών. Το προϊόν προορίζεται για τη θεραπεία ασθενειών της αναπνευστικής και πεπτικής οδού, βακτηριακής ή μυκοπλασματικής προέλευσης, στις όρνιθες και ινδόρνιθες.

Κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία εκφράστηκαν ανησυχίες ότι το Unisol 10% πόσιμο διάλυμα ενδέχεται να παρουσιάσει σοβαρό κίνδυνο για το περιβάλλον και, συγκεκριμένα, για τα κυανοπράσινα άλγη και τα χερσαία φυτά. Ειδικότερα, στο πλαίσιο της εκτίμησης του περιβαλλοντικού κινδύνου αμφισβητήθηκε η επάρκεια των δεδομένων για αυτά τα δύο σημεία.

2. Εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου

Η εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου για το Unisol 10% πόσιμο διάλυμα που υπέβαλλε ο αιτών ήταν εν γένει σύμφωνη προς τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και συστάσεις. Η υποβληθείσα έκθεση της εκτίμησης του περιβαλλοντικού κινδύνου βασίζεται σε νέες μελέτες που εκπόνησε ο αιτών και σε βιβλιογραφικά δεδομένα επιστημονικών περιοδικών.

Σύμφωνα με την εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης I, βάσει των κατευθυντήριων γραμμών της διεθνούς διάσκεψης εναρμόνισης των διαδικασιών για τα φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης (VICH), οι προβλεπόμενες περιβαλλοντικές συγκεντρώσεις (ΠΠΣ) του Unisol 10% πόσιμου διαλύματος στο έδαφος που προέρχονται από την κοπριά ορνίθων στις οποίες έχει χορηγηθεί το συγκεκριμένο προϊόν (10 mg/kg ΣΒ/ημέρα, για 5 ημέρες) είναι πάνω από 100 µg/kg και, επομένως, κρίθηκε απαραίτητη η διεξαγωγή εκτίμησης φάσης II. Στην παρούσα παραπομπή δεν εξετάστηκαν περαιτέρω οι υπολογισμοί για τα ελάσσονα είδη, τις ινδόρνιθες, διότι ο κίνδυνος για το εν λόγω είδος θα είναι σε κάθε περίπτωση μικρότερος.

2.1. Μελέτες περιβαλλοντικής τύχης

2.1.1. Μεταβολισμός και απέκκριση

Η σιπροφλοξασίνη είναι ο κύριος μεταβολίτης της ενροφλοξασίνης. Επειδή η σιπροφλοξασίνη αντιπροσωπεύει μόνο το 2% του συνολικού προϊόντος μεταβολισμού της ενροφλοξασίνης στις όρνιθες, εκτιμάται ότι η προσέγγιση για τα συνολικά κατάλοιπα καλύπτει οιονδήποτε δυνητικό κίνδυνο από τους μεταβολίτες, δεδομένου ότι η συνολική δόση απεκκρίνεται ως αρχική ένωση ή ως μεταβολίτες με τοξικότητα όμοια της αρχικής ένωσης.

2.1.2. Εδαφική προσρόφηση και εκρόφηση

Σύμφωνα με μελέτη από επιστημονική και δημοσιευμένη βιβλιογραφία (Nowara et al 1997)¹, η ενροφλοξασίνη και άλλες φθοροκινολόνες απορροφώνται ισχυρά από εδάφη υψηλής περιεκτικότητας σε αργιλικά ορυκτά μοντοριλλονίτη και καολινίτη, κατά βάση μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ ιοντισμένων καρβοξυλικών ομάδων φθοροκινολονών και ανταλλαγής κατιόντων εντός των αργιλικών στρωμάτων.

Η τιμή του K_{oc} υπολογίστηκε ότι ήταν 110.885 l kg⁻¹ (γεωμετρικός μέσος).

2.1.3 Υποβάθμιση του εδάφους

Η εξαφάνιση της μη σημασμένης ενροφλοξασίνης διερευνήθηκε βάσει της κατευθυντήριας γραμμής 307 του ΟΟΣΑ σε τέσσερα εδάφη διαφορετικής περιεκτικότητας σε οργανικό άνθρακα και άργιλο με διαφορετικές τιμές pH.

¹ Nowara A, Burhenne J, Spiteller M. 1997. Binding of fluoroquinolone carboxylic acid derivatives to clay minerals (Προσκόλληση παραγώγων ανθρακικού οξέος φθοροκινολονών σε αργιλικά ορυκτά). J Agric Food Chem: 45, 1459-63.

Τα χαρακτηριστικά του εδάφους και οι τιμές DT50 και DT90 που προέκυψαν ήταν: DT50: 141, 103, 99 και 149 ημέρες. DT90: 469, 342, 330 και 495 ημέρες.

Η δοκιμή διεξήχθη σύμφωνα με τη σχετική συνιστώμενη κατευθυντήρια γραμμή, χωρίς σημαντικές αποκλίσεις, και σύμφωνα προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Ο αριθμός και οι διακυμάνσεις των τύπων του εδάφους κρίθηκαν αποδεκτές. Οι διαφορές στις τιμές DT50 και DT90 είναι σχετικά μικρές. Εάν ληφθεί η χειρίστη περίπτωση, τότε η υψηλότερη τιμή DT50 πρέπει να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω αξιολόγηση (π.χ. υπολογισμός της ΠΠΣ_{εδάφους-σταθεροποιημένης} συγκέντρωσης). Σε μια λιγότερο συντηρητική προσέγγιση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο γεωμετρικός μέσος των τεσσάρων τιμών DT50, δηλαδή 121 ημέρες.

Η Επιτροπή αναγνώρισε μεν ότι ο σχεδιασμός της μελέτης είχε παραλείψει, αποφάνθηκε όμως ότι τα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τους υπολογισμούς των ΠΠΣ.

2.2. Υπολογισμός των τιμών ΠΠΣ

2.2.1. ΠΠΣ_{εδάφους-σταθεροποιημένης} συγκέντρωσης

Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, η υπολογισθείσα ΠΠΣ_{εδάφους-σταθεροποιημένης} συγκέντρωσης είναι 542,9 µg/kg. Όταν λαμβάνεται υπόψη ο γεωμετρικός μέσος των τιμών DT50 των τεσσάρων εδαφών, η ΠΠΣ_{εδάφους-σταθεροποιημένης} συγκέντρωσης ανέρχεται στα 506 µg/kg.

2.2.2 ΠΠΣ_{υπόγειων υδάτων}

Η τιμή ΠΠΣ_{υπόγειων υδάτων} που προκύπτει είναι 0,057 µg/l, η οποία είναι χαμηλότερη από την κρίσιμη τιμή ενεργοποίησης που είναι 0,1 µg/l.

Συνολικά, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) αποφάνθηκε ότι η ενροφλοξασίνη είναι απίθανο να εγείρει σοβαρούς κινδύνους για τα υπόγεια ύδατα.

2.2.3. ΠΠΣ_{επιφανειακών υδάτων}

Βάσει της κατευθυντήριας γραμμής της CVMP για την εκτίμηση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων των φαρμακευτικών προϊόντων κτηνιατρικής χρήσης σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6 και GL38 της διεθνούς διάσκεψης εναρμόνισης των διαδικασιών για τα φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης (VICH) υπολογίστηκε ότι η τιμή ΠΠΣ_{επιφανειακών υδάτων} είναι 0,019 µg/l.

2.3. Μελέτες επίδρασης και υπολογισμός των τιμών της προβλεπόμενης συγκέντρωσης άνευ επιπτώσεων (ΠΣΑΕ)

2.3.1. Άλγη

Η μελέτη Robinson et al (2005)², η οποία αντλήθηκε από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, διερεύνησε την τοξικότητα της ενροφλοξασίνης στα άλγη *Microcystis aeruginosa* (κυανοβακτήρια ή κυανοπράσινα άλγη) και στο *Pseudokirchneriella subcapitata* (πρώην *Selenastrum capricornutum*, πράσινο άλγος). Η διάμεσος τιμή αποτελεσματικής συγκέντρωσης EC50 για το *M. aeruginosa* και το *P. subcapitata* ήταν 49 και 3.100 µg/l αντιστοίχως. Η εφαρμογή συντελεστή αξιολόγησης 100 οδηγεί σε τιμή ΠΣΑΕ 0,49 µg/l για τα άλγη.

Τα αντιβιοτικά ενδέχεται να έχουν τοξική δράση στα άλγη και στα κυανοβακτήρια. Αυτός είναι ο κύριος λόγος που η ΕΕ (ΕΜΕΑ/CVMP) επέβαλλε τη διεξαγωγή δοκιμών για τον έλεγχο της επίδρασης των αντιβιοτικών στα κυανοβακτήρια. Τα δεδομένα από τα πράσινα άλγη δεν λαμβάνονται περαιτέρω υπόψη διότι ήταν πάνω από 50 φορές λιγότερο ευαίσθητα στην ενροφλοξασίνη.

Η μελέτη Robinson et al 2005 αποτελεί συνολικά μια προσφυή επιστημονική δημοσίευση σε αξιόλογο διεθνές επιστημονικό περιοδικό. Ωστόσο, τα δεδομένα της δοκιμής στα κυανοβακτήρια *Microcystis aeruginosa* δεν πληρούν τα κριτήρια εγκυρότητας που ορίζονται στην κατευθυντήρια γραμμή 201 του ΟΟΣΑ. Δεν παρασχέθηκε συντελεστής διακύμανσης (CoV), παρά το γεγονός ότι το σχετικά

² Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ. 2005. Toxicity of Fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms (Τοξικότητα των αντιβιοτικών φθοροκινολονών στους υδρόβιους οργανισμούς). *Env. Toxicol Chem* 24: 423-430.

περιορισμένο εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης για τις εκτιμώμενες τιμές EC50, το οποίο ήταν 95%, υποδεικνύει από ποιοτική άποψη ότι το επίπεδο διακύμανσης στα δεδομένα ήταν αποδεκτό. Δεν φαίνεται να προκύπτουν εκθετικοί ρυθμοί ανάπτυξης και, ως εκ τούτου, οι δοκιμές ενδέχεται να διενεργήθηκαν υπό συνθήκες ανεπαρκούς ευαισθησίας. Θα έπρεπε να αναφέρεται ο συσχετισμός των μετρηθεισών παραμέτρων και του ξηρού βάρους βιομάζας.

Δεδομένης της αβεβαιότητας της έκβασης και της εξαφάνισης της ενροφλοξασίνης κατά τη διεξαγωγή της δοκιμής, η CVMP δεν μπορεί να υποστηρίξει τη χρήση των ονομαστικών συγκεντρώσεων για τον καθορισμό των τιμών EC50. Δεν είναι σαφής ο βαθμός ανάκτησης του πληθυσμού που ενδεχομένως να σημειωνόταν στο τέλος της δοκιμαστικής περιόδου. Με τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την εξαφάνιση της ενροφλοξασίνης, θα έπρεπε να χρησιμοποιηθεί μια προσέγγιση χρονικά σταθμισμένης μέσης τιμής.

Σύμφωνα με πρόταση του ΟΟΣΑ στην κατευθυντήρια γραμμή 201, για έναν πιο ρεαλιστικό υπολογισμό του δείκτη επίδρασης χρησιμοποιήθηκε και η μέση γεωμετρική συγκέντρωση κατά την έκθεση σε σύγκριση με τις ονομαστικές συγκεντρώσεις. Μόνο δύο σημεία των δεδομένων είναι διαθέσιμα, ήτοι η αρχή και το τέλος της μελέτης, χωρίς δυστυχώς να αναφέρεται το ακριβές επίπεδο ανάκτησης της συγκέντρωσης (ποσοστό μικρότερο από 20%).

Όταν η EC50 είναι 49 µg/l βάσει της ονομαστικής αρχικής συγκέντρωσης (ανάκτηση 100%), και η αρχική μέση ανάκτηση ανέρχεται στο 105% της ονομαστικής συγκέντρωσης, τότε η EC50 βάσει την αρχικής συγκέντρωσης έκθεσης υπολογίζεται ότι είναι 51,45 µg/l.

Όταν η EC50 βάσει της ονομαστικής συγκέντρωσης έναρξης (ανάκτηση 100%) είναι 49 µg/l και η μέση ανάκτηση ανέρχεται στο 10% της ονομαστικής συγκέντρωσης (μέσος όρος του εύρους από 0 έως 20%), η EC50 βάσει της τελικής συγκέντρωσης έκθεσης υπολογίζεται ότι είναι 4,9 µg/l.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος των συγκεκριμένων δύο τιμών EC50 είναι 15,9 µg/l.

Η CVMP αποφαινεται ότι δεν είναι εφικτό να υπολογιστεί με ακρίβεια η τιμή ΠΣΑΕ για τα κυανοβακτήρια βάσει της μελέτης του Robinson et al 2005. Κατά συνέπεια, δεν προκύπτει πλήρες κινδύνου για τα κυανοβακτήρια (ΠΠΣ/ΠΣΑΕ).

2.3.2 Υδρόβια ασπόνδυλα (*Daphnia magna*)

Η μελέτη Robinson et al. (2005)² εξέτασε την τοξικότητα της ενροφλοξασίνης στον *Daphnia magna* (ψύλλο του νερού).

Μολονότι δεν τηρήθηκε η συνιστώμενη κατευθυντήρια γραμμή του ΟΟΣΑ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν επαρκώς ότι η ενροφλοξασίνη δεν φαίνεται να επιφέρει κινδύνους για τα υδρόβια ασπόνδυλα. Μια συντηρητική τιμή ΠΣΑΕ θα μπορούσε επομένως να οριστεί στα 10 µg/l. Χρησιμοποιώντας αυτήν την τιμή ΠΣΑΕ και της ως άνω καθορισμένης ΠΠΣεπιφανειακών υδάτων (0,019 µg/l), το πλήρες κινδύνου για τα υδρόβια ασπόνδυλα εκτιμάται ότι είναι μικρότερο από 0,01.

2.3.3. Ιχθύες

Η μελέτη Robinson et al. (2005)² εξέτασε την τοξικότητα της ενροφλοξασίνης στον *Pimephales promelas* (χοντροκέφαλος φοξίνος)

Μολονότι δεν τηρήθηκε η συνιστώμενη κατευθυντήρια γραμμή του ΟΟΣΑ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν επαρκώς ότι η ενροφλοξασίνη δεν φαίνεται να επιφέρει κινδύνους για τους ιχθύς. Μια συντηρητική τιμή ΠΣΑΕ θα μπορούσε επομένως να οριστεί στα 10 µg/l. Χρησιμοποιώντας αυτήν την τιμή ΠΣΑΕ και την ως άνω καθορισμένη ΠΠΣεπιφανειακών υδάτων (0,019 µg/l), το πλήρες κινδύνου για τους ιχθύς εκτιμάται ότι είναι μικρότερο από 0,01.

2.3.4 Μικροοργανισμοί

Η επίδραση της ενροφλοξασίνης στη μετατροπή αζώτου από τους οργανισμούς του εδάφους εξετάστηκε βάσει της κατευθυντήριας γραμμής 216 του ΟΟΣΑ και της μεθόδου δοκιμής Γ.21 της ΕΕ.

Η NOEC (συγκέντρωση στην οποία δεν παρατηρείται καμία επίπτωση) στο εξετασθέν έδαφος με αργιλώδη άμμο βρέθηκε ότι ήταν 2,9 mg ενροφλοξασίνης ανά kg εδάφους (ξηρή μάζα). Η EC50 για τη μετατροπή του αζώτου υπολογίστηκε ότι είναι πάνω από 29 mg/kg εδάφους. Βάσει των δεδομένων αυτών συμπεραίνεται ότι δεν υπάρχει κίνδυνος για το περιβάλλον σε συγκεντρώσεις 10 φορές υψηλότερες της ως άνω καθορισμένης τιμής ΠΠΣ_{εδάφους} (542,9 μg/kg).

2.3.5 Φυτά

Διενεργήθηκε δοκιμή ανάπτυξης χερσαίων φυτών σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία 208 του ΟΟΣΑ.

Διερευνήθηκε η επίδραση της ενροφλοξασίνης στην εμφάνιση και ανάπτυξη φύτρων χερσαίων φυτών. Στις δοκιμές χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα είδη: *Cucumis sativus* (αγγούρι), *Lactuca sativa* (μαρούλι), *Phaseolus aureus* (φασόλια *vigna radiate*), *Avena sativa* (βρώμη), *Triticum aestivum* (σιτάρι) και *Secale cereale* (σίκαλη).

Οι σπόροι τοποθετήθηκαν σε φυσικό αμμόδες έδαφος το οποίο περιείχε το προς δοκιμή αντικείμενο σε ονομαστικές συγκεντρώσεις των 10 / 31,6 / 100 / 316 και 1000 mg ενροφλοξασίνης/kg ξηρού εδάφους (για αγγούρι, μαρούλι, φασόλια *vigna radiate*, βρώμη και σιτάρι) και 3 / 12 / 48 / 192 και 768 mg ενροφλοξασίνης/kg ξηρού εδάφους (για σίκαλη) αντιστοίχως.

Δεν υπήρχε επίπτωση εξαρτώμενη της συγκέντρωσης σ την εμφάνιση των φυτρών ακόμα και στις περιπτώσεις με το υψηλότερο επίπεδο συγκέντρωσης. Ωστόσο, η ενροφλοξασίνη ανέστειλε την ανάπτυξη (βάσει νωπού βάρους ανά φυτό) όλων των ειδών στα οποία δοκιμάστηκε. Καταδεικνύεται ότι σε όλα τα είδη που υποβλήθηκαν σε δοκιμή υπήρχε επίπτωση εξαρτώμενη της συγκέντρωσης, ενώ οι τιμές EC50 και NOEC κυμαίνονταν μεταξύ 124 και 435 και ήταν κάτω των 10 έως 100 mg/kg αντιστοίχως. Η σίκαλη ήταν το πιο ευαίσθητο είδος, με EC50 στα 124 mg/kg.

Η δοκιμή στα φυτά διεξήχθη σύμφωνα με τη σχετική συνιστώμενη κατευθυντήρια γραμμή, χωρίς σημαντικές αποκλίσεις, και σύμφωνα προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Πληρούνταν όλα τα κριτήρια εγκυρότητας της κατευθυντήρια γραμμής. Οι προτεινόμενες τιμές EC50 είναι αποδεκτές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της τιμής ΠΣΑΕ, η οποία υπολογίζεται στα 1,24 mg/kg (1240 μg/kg). Χρησιμοποιώντας την τιμή ΠΣΑΕ και την ως άνω καθορισμένη τιμή ΠΠΣεδάφους (542,9 μg/kg), καθορίζεται πηλίκο κινδύνου 0.44.

Υποβλήθηκε επίσης η μελέτη Boxall et al (2006))³ από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η μελέτη δεν ελήφθη περαιτέρω υπόψη διότι δεν περιείχε επαρκείς λεπτομέρειες. Για την αξιολόγηση της επίδρασης της ενροφλοξασίνης στην εμφάνιση και ανάπτυξη χερσαίων φυτών προτιμήθηκε η προσφάτως διεξαχθείσα μελέτη.

2.3.6 Γεωσκώληκες

Η δοκιμή αναπαραγωγής των γεωσκωλήκων διεξήχθη σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή 222 του ΟΟΣΑ.

Η δοκιμή διεξήχθη σύμφωνα με τη σχετική συνιστώμενη κατευθυντήρια γραμμή χωρίς σημαντικές αποκλίσεις, και σύμφωνα προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Πληρούνταν όλα τα κριτήρια της κατευθυντήριας γραμμής. Οι προτεινόμενες τιμές NOEC είναι αποδεκτές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της τιμής ΠΣΑΕ, η οποία υπολογίζεται στα 100 mg/kg (100.000 μg/kg). Χρησιμοποιώντας αυτήν την τιμή ΠΣΑΕ και την ως άνω καθορισμένη τιμή ΠΠΣεδάφους (542,9 μg/kg), το πηλίκο κινδύνου για τους γεωσκώληκες εκτιμάται ότι ήταν κατά πολύ μικρότερο του 1.

³ Boxall ABA, Johnson P, Smith EJ, Sinclair CJ, Stutt E, Levy LS. Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants (Πρόσληψη κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων από τα φυτά μέσω του εδάφους). J Agric Food Chem. 2006;54, 2288-97

2.4 Χαρακτηρισμός κινδύνου

Για να κριθεί ότι η ενροφλοξασίνη δεν αποτελεί κίνδυνο για το περιβάλλον πρέπει ο χαρακτηρισμός κινδύνου, ο οποίος υπολογίζεται βάσει του πηλίκου κινδύνου (RQ), να είναι μικρότερος από 1 σε όλα τα επίπεδα ταξινόμησης.

Συμπεραίνεται ότι η ενροφλοξασίνη δεν εγείρει κινδύνους για τα ασπόνδυλα του γλυκού νερού, τους ιχθύς, τους μικροοργανισμούς του εδάφους και τα ασπόνδυλα του εδάφους. Η εφαρμογή μοντέλου ανώτερης βαθμίδας αποκάλυψε αμελητέο κίνδυνο μόλυνσης των υπόγειων υδάτων.

Η CVMP κρίνει ότι οι αιτών πληροί όλες τις προϋποθέσεις για την αξιολόγηση της τοξικότητας των φυτών, ήτοι τα νέα δεδομένα τοξικότητας και η χρήση των ΠΠΣεδάφους-σταθεροποιημένης συγκέντρωσης βάσει νέων μελετών υποβάθμισης.

Η CVMP συμπέρανε ότι οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν σχετικά με την τοξικότητα στα κυανοβακτήρια είναι ανεπαρκείς για τον πλήρη χαρακτηρισμό κινδύνου, καθώς οι πληροφορίες που περιέχονται στην επιστημονική δημοσίευση του Robinson et al 2005 δεν αφήνουν περιθώρια για πλήρη αξιολόγηση π.χ. της εγκυρότητας των δεδομένων και της συγκέντρωσης της έκθεσης. Ωστόσο, η CVMP είναι της άποψης ότι το περιθώριο μεταξύ των εκτιμώμενων τιμών ΠΠΣεπιφανειακών υδάτων (0,019 μg/l) και EC50 μεγαλύτερο των 800 μονάδων, όπως υπολογίζεται βάσει των δεδομένων της δημοσίευσης του Robinson et al (15,9 μg/l), υποδεικνύει ότι η χρήση του εν λόγω προϊόντος συνεπάγεται πολύ μικρή έκθεση των κυανοβακτηρίων και επιβεβαιώνει ότι ο πραγματικός κίνδυνος για τα κυανοβακτήρια είναι αποδεκτός. Σε δημοσιευμένη μελέτη του Knapp et al (2005)⁴ υποδεικνύεται ότι η έκθεση είναι πολύ χαμηλή.

ΛΟΓΟΙ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της VICH και της CVMP, τα απαιτούμενα δεδομένα που υποβλήθηκαν ήταν στο σύνολό τους εκτενή. Ορισμένα από τα δεδομένα αφορούν νέες μελέτες που εκπονήθηκαν βάσει των συνιστώμενων κατευθυντήριων γραμμών του ΟΟΣΑ και σύμφωνα προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική, οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει των ερωτημάτων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας. Άλλα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν είναι δημοσιευμένα σε επιστημονικά άρθρα της βιβλιογραφίας. Βάσει του συνόλου δεδομένων κρίθηκε ότι η ενροφλοξασίνη όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις ενδείξεις του αιτούντος δεν εγείρει κινδύνους για τα ασπόνδυλα γλυκού νερού, τους ιχθύς, τους μικροοργανισμούς του εδάφους, τα φυτά και τα ασπόνδυλα του εδάφους. Η εφαρμογή μοντέλου ανώτερης βαθμίδας κατέδειξε επίσης αμελητέο κίνδυνο μόλυνσης των υπόγειων υδάτων.

Βάσει των νέων μελετών που υποβλήθηκαν, η CVMP συμπεραίνει ότι ο αιτών ικανοποιεί τις απαιτήσεις για την αξιολόγηση της τοξικότητας στα φυτά.

Η CVMP είναι της άποψης ότι οι υποβληθείσες πληροφορίες σχετικά με την τοξικότητα στα κυανοβακτήρια δεν επαρκούν για τον πλήρη χαρακτηρισμό του κινδύνου, καθώς οι πληροφορίες της επιστημονικής δημοσίευσης του Robinson et al 2005 δεν επιτρέπουν την πλήρη αξιολόγηση π.χ. της εγκυρότητας των δεδομένων και της συγκέντρωσης της έκθεσης. Ωστόσο, το περιθώριο μεταξύ των εκτιμώμενων τιμών ΠΠΣεπιφανειακών υδάτων και EC50 μεγαλύτερο των 800 μονάδων, όπως υπολογίζεται βάσει των δεδομένων της δημοσίευσης του Robinson et al, υποδεικνύει ότι η χρήση του εν λόγω προϊόντος συνεπάγεται πολύ χαμηλό επίπεδο έκθεσης για τα κυανοβακτήρια, και επιβεβαιώνει ότι ο πραγματικός κίνδυνος για τα κυανοβακτήρια είναι αποδεκτός.

Ως εκ τούτου, CVMP κρίνει ότι οι αντιρρήσεις που προέβαλε η Γερμανία δεν πρέπει να αναστείλουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και ότι ο φάκελος, όπως υποβλήθηκε στη διαδικασία παραπομπής, πληροί τις απαραίτητες προϋποθέσεις εκτίμησης κινδύνου για τα κυανοβακτήρια (κυανοπράσινα άλγη) και τα χερσαία φυτά.

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 (Εκβαση και επίδραση της ενροφλοξασίνης σε υδάτινα συστήματα υπό διαφορετικές συνθήκες φωτισμού). Environmental Science & Technology . 2005;39:9140-6.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ
ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού.