

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNY HATÁSERŐSSÉGE, ÁLLATFAJOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK,
KÉRELMEZŐ A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Kérrelmező</u>	<u>A termék törzs- könyvezett neve</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Állatfaj</u>	<u>Ajánlott adag</u>
Belgium	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANYOLORSZÁG	Enro-K 10% Belsőleges oldat	belsőleges oldat	100 mg/ml	csirke és pulyka	50 ml termék 100 liter vízhez vagy naponta 10 mg hatóanyag testtömeg-kilogrammonként. A kezelést legalább 3 napig kell folytatni. Szalmonellózis kezelése esetén a kezelési időt 5 napra kell növelni.
Cseh Köztársaság	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANYOLORSZÁG	Enro-K 10% Belsőleges oldat	belsőleges oldat	100 mg/ml	csirke és pulyka	50 ml termék 100 liter vízhez vagy naponta 10 mg hatóanyag testtömeg-kilogrammonként. A kezelést legalább 3 napig kell folytatni. Szalmonellózis kezelése esetén a kezelési időt 5 napra kell növelni.
Németország	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANYOLORSZÁG	Enro-K 10% Belsőleges oldat	belsőleges oldat	100 mg/ml	csirke és pulyka	50 ml termék 100 liter vízhez vagy naponta 10 mg hatóanyag testtömeg-kilogrammonként. A kezelést legalább 3 napig kell folytatni. Szalmonellózis kezelése esetén a kezelési időt 5 napra kell növelni.
Írország	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANYOLORSZÁG	Enro-K 10% Belsőleges oldat	belsőleges oldat	100 mg/ml	csirke és pulyka	50 ml termék 100 liter vízhez vagy naponta 10 mg hatóanyag testtömeg-kilogrammonként. A kezelést legalább 3 napig kell folytatni. Szalmonellózis kezelése esetén a kezelési időt 5 napra kell növelni.
Lengyelország	Laboratorios Karizoo S.A. Mas Pujades 11-12 Pol. Ind. La Borda 08140 Caldes de Montbui SPANYOLORSZÁG	Enro-K 10% Belsőleges oldat	belsőleges oldat	100 mg/ml	csirke és pulyka	50 ml termék 100 liter vízhez vagy naponta 10 mg hatóanyag testtömeg-kilogrammonként. A kezelést legalább 3 napig kell folytatni. Szalmonellózis kezelése esetén a kezelési időt 5 napra kell növelni.

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

1. Bevezetés

Az Enro-K 10% belsőleges oldat 1 ml-enként 100 mg enrofloxacin hatóanyagot tartalmaz. Az enrofloxacin egy szintetikus, széles spektrumú antimikrobás anyag, amely a fluorokinolon típusú antibiotikumok csoportjába tartozik. Ez a készítmény csirkék és pulykák légző- és emésztőrendszeri, bakteriális, vagy mycoplasma eredetű megbetegedéseinek kezelésére szolgál.

A decentralizált eljárás során aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy az Enro-K 10% belsőleges oldat potenciálisan súlyos kockázatot jelenthet a környezetre nézve, a kék-zöld algák és a szárazföldi növények tekintetében. Különösen az előbbi két ponttal kapcsolatos, környezeti kockázatértékelésre vonatkozóan benyújtott adatok megfelelőségét kérdőjelezték meg.

2. Környezeti kockázatértékelés

A kérelmező az Enro-K 10% belsőleges oldattal kapcsolatban olyan kockázatértékelést nyújtott be, amely általánosságban követte a lefektetett iránymutatásokat és ajánlásokat. A benyújtott környezeti kockázatértékelési jelentés olyan új vizsgálatokon alapul, amelyeket a kérelmező kezdeményezett, továbbá olyan szakirodalmi adatokon, amelyek szakértői társértékeléssel készült folyóiratokból származnak.

Mivel a VICH iránymutatásokat követő I. fázisú környezeti kockázatértékelés eredménye szerint az Enro-K 10% belsőleges oldat becsült környezeti koncentrációja (PEC) a talajban, brojlercsirkékben történő alkalmazás esetén (10 mg/ttkg/nap, 5 napon keresztül) 100 µg/kg érték felett van, ezért II. fázisú értékelésre van szükség. A ritkább pulykafajokkal kapcsolatos számításokkal nem foglalkoztak a továbbiakban ebben a betérjesztésben, mivel a kockázat minden ilyen esetben alacsonyabb lesz.

2.1. A környezeti sors vizsgálata

2.1.1. Metabolizmus és kiválasztás

A ciprofloxacin az enrofloxacin fő bomlásterméke. A ciprofloxacin az enrofloxacin metabolizmus összes végtermékének csak 2%-át teszi ki csirkék esetében, ezért azt feltételezik, hogy a metabolitok által képviselt összes potenciális kockázat felmérhető a teljes maradékanyag megközelítéssel, azt feltételezve, hogy a teljes adag az eredeti vegyület formájában, vagy olyan metabolitok formájában választódik ki, amelyeknek a toxicitása megegyezik az eredeti vegyületével.

2.1.2. Talaj adszorpció és deszorpció

Egy szakértői társértékeléssel készült és szabadon hozzáférhető szakirodalomban megjelent vizsgálat (Nowara és munkatársai, 1977)¹ azt mutatta, hogy az enrofloxacin és más fluorokinolonok erősen adszorbeálódnak a montmorillonit és kaolinit agyagásványokban gazdag talajokhoz, főleg a fluorokinolonok ionizált karboxilcsoportjai és az agyagrétegekben található cserélhető kationok közötti elektrosztatikus kölcsönhatások révén.

A Koc számított értéke: 110885 l kg⁻¹ (mértani középérték).

2.1.3. Lebomlás a talajban

A nem jelzett enrofloxacin eltűnését a 307. számú OECD iránymutatásnak megfelelően négy, különböző mennyiségű szerves szént és agyagot tartalmazó, valamint különböző pH-értékekkel bíró talajban vizsgálták.

A talaj jellemzői és az eredményként kapott DT50- és DT90-értékek az alábbiak szerint alakultak. DT50: 141, 103, 99 és 149 nap; DT90: 469, 342, 330 és 495 nap.

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

A vizsgálat jelentősebb eltérés nélkül követte az ajánlott vizsgálati iránymutatást, továbbá a vizsgálatot a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelően végezték. A talajtípusok számát és változatosságát elfogadhatónak ítélték. A DT50- és DT90-értékek közötti különbség viszonylag kicsi. Ha a lehető legrosszabb helyzetet feltételezik, akkor a legmagasabb DT50-értéket kell használni a további értékelés során (pl. PEC_{talajplató} számítások). Amennyiben kevésbé konzervatív megközelítést alkalmaznak, akkor a négy DT50 érték mértani középértékét lehet használni, azaz 121 napot.

A bizottság felismerte, hogy a vizsgálat kialakításával kapcsolatban voltak hiányosságok, de egyetértett abban, hogy az eredmények felhasználhatók a PEC-számításokhoz.

2.2. A PEC-értékek kiszámítása

2.2.1. PEC_{talajplató}

A jelenlegi iránymutatások felhasználásával a számított PEC_{talajplató} értéke 542,9 µg/kg. Amennyiben a négy talaj DT50-értékeinek mértani középértékét használják, a PEC_{talajplató} értéke 506 µg/kg.

2.2.2. PEC_{talajvíz} (PEC_{tv})

A számított PEC_{tv} -érték 0,057 µg/l, amely alatta marad a kritikus 0,1 µg/l-es küszöbértéknek.

Összességében, a CVMP egyetértett abban a kérdésben, hogy az enrofloxacin valószínűleg nem jelent jelentős kockázatot a talajvízre.

2.2.3. PEC_{felsőzíni víz} (PEC_{fv})

A VICH GL6 és GL38 számú iránymutatását kiegészítő, állatgyógyászati készítményekre vonatkozó környezeti hatásvizsgálat című CVMP iránymutatás alkalmazásával a PEC_{felsőzíni víz} számított értéke 0,019 µg/l lett.

2.3. Hatásvizsgálatok és a PNEC-értékek kiszámítása

2.3.1. Algák

A szabadon hozzáférhető szakirodalomban fellelhető tanulmányban, Robinson és munkatársai (2005)² az enrofloxacin toxicitását vizsgálták a *Microcystis aeruginosa* (cianobaktériumok, avagy kék-zöld algák) és a *Pseudokirchneriella subcapitata* (korábban *Selenastrum capricornutum*, zöld alga) nevű alfafajokban. Az *M. aeruginosa* és a *P. subcapitata* EC50-értéke 49, illetve 3100 µg/l volt. 100-as értékelési tényező alkalmazásával az algák PNEC-értéke 0,49 µg/l lett.

Az antibiotikumok gyakran toxikusak az algákra és a cianobaktériumokra. Ez a fő oka annak, amiért az EU (EMA/CVMP) kötelezővé tette minden antibiotikum esetén a cianobaktériumokkal végzett vizsgálatot. A zöld algákkal kapcsolatos adatokat nem elemezték tovább, mivel ez az alfafaj 50-szer kevésbé volt érzékeny az enrofloxacinra.

A Robinson és munkatársai (2005) által megfelelően elkészített tudományos közlemény egy tekintélyes, szakértői társértékeléssel készült nemzetközi folyóiratban jelent meg. Ennek ellenére, a *Microcystis aeruginosa* cianobaktériummal végzett vizsgálatból származó adatok nem feleltek meg a 201. számú OECD iránymutatás érvényességi kritériumainak. A variációs együtthatót (CV) nem közölték, ennek ellenére a becsült EC50-értékek körüli viszonylag szűk 95%-os konfidenciaintervallum jelzi az adatok minőség szempontjából elfogadható ingadozását. A növekedési ütem nem valószínű, hogy exponenciális lett volna, ezért a vizsgálatokat feltételezhetően az optimálisnál kisebb érzékenység mellett végezték. A mért paraméterek és a biomassa száraztömege közötti összefüggést közölni kellett volna.

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

Mivel a vizsgálat során az enrofloxacin sorsa és eltűnése bizonytalan volt, a CVMP nem támogathatja a névleges koncentrációk használatát az EC50-értékek megállapításához. Nem tisztázott, hogy milyen mértékű populáció-helyreállítás történhetett a vizsgálati időszak végén. A meglévő eltűnési adatok birtokában szükséges lenne egy „idősúlyozott átlag” megközelítés alkalmazása.

Az expozíció során a koncentráció mértani középértékét használták, mivel ezzel valóságosabb hatásmérési számítások végezhetők, az OECD 201. által is javasolt névleges koncentrációkkal végzetekhez képest. Csak két adatpont áll rendelkezésre, a vizsgálat kezdete és annak vége, amelyek esetében sajnos nem közölték a koncentráció visszanyerésének pontos szintjét (kisebb, mint 20%).

A kezdeti expozíciós koncentráción alapuló EC50-érték, a számítások szerint, 51,45 µg/l, ha az EC50-et 49 µg/l-nek vették a névleges kiindulási koncentráció alapján (ami 100%-os visszanyerésnek felel meg) így a kezdeti átlagos visszanyerés a névleges koncentráció 105%-a.

A végső expozíciós koncentráción alapuló EC50-érték, a számítások szerint, 4,9 µg/l, ha az EC50-et 49 µg/l-nek vették a névleges kiindulási koncentráció alapján (ami 100%-os visszanyerésnek felel meg) így az átlagos visszanyerés a névleges koncentráció 10%-a (a tartomány átlaga 0-20%). Ezen két EC50-érték mértani középértéke 15,9 µg/l.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Robinson és munkatársai (2005) által publikált vizsgálat alapján nem lehet meghatározni a cianobaktériumokra vonatkozó pontos PNEC értéket. Ennek eredményeképpen nem származtatható kockázati hányados (PEC/PNEC) a cianobaktériumokra nézve.

2.3.2. Vízi gerinctelenek (*Daphnia magna*)

Robinson munkatársai (2005)² tanulmányozták az enrofloxacin toxicitását a *Daphnia magna*-ra (vízibolha) nézve.

Bár az OECD iránymutatását nem követte, az eredmények elégségesek annak igazolására, hogy az enrofloxacin valószínűleg nem jelent semmilyen veszélyt a vízi gerinctelenekre. Ennek következtében meg lehetett határozni egy konzervatív PNEC-értéket, amely 10 µg/l lett. Ezt a PNEC-, valamint a fent meghatározott PEC_{fv}-értékeket (0,019 µg/l) alkalmazva, a vízi gerinctelenekre vonatkozó kockázati hányados 0,01-nél kisebb lett.

2.3.3. Halak

Robinson munkatársai (2005)² tanulmányozták az enrofloxacin toxicitását a *Pimephales promelas*-ra (amerikai pontyfélé) nézve.

Bár az OECD iránymutatását nem követte, az eredmények elégségesek annak igazolására, hogy az enrofloxacin valószínűleg nem jelent semmilyen veszélyt a halakra. Ennek következtében meg lehetett határozni egy konzervatív PNEC-értéket, amely 10 µg/l lett. Ezt a PNEC-, valamint a fent meghatározott PEC_{fv}-értékeket (0,019 µg/l) alkalmazva, a halakra vonatkozó kockázati hányados pedig 0,01-nél kisebb lett.

2.3.4. Mikroorganizmusok

Az enrofloxacin hatását a talajban élő organizmusok nitrogén-transzformációjára nézve, a 216. számú OECD iránymutatásoknak és a C.21. uniós vizsgálati módszernek megfelelően tanulmányozták.

A vizsgált homokos termőtalajra vonatkozóan a NOEC, talaj kilogrammonként (száraztömeg) 2,9 mg enrofloxacin lett. A nitrogén-transzformációra vonatkozó EC50, számítások szerint magasabb, mint 29 mg/kg talaj volt. Ezen adatokból az a következtetés vonható le, hogy a fent meghatározott PEC_{talaj}-értéknél (542,9 µg/kg) tízszer nagyobb környezeti koncentráció sem jelentene veszélyt.

2.3.5. Növények

A 208. számú OECD iránymutatás szerint végzett, szárazföldi növénynövekedési vizsgálatot nyújtottak be.

Az enrofloxacin szárazföldi növények csíráinak kikelésére és növekedésre kifejtett hatását vizsgálták. Az alábbi fajokat vizsgálták: *Cucumis sativus* (uborka), *Lactuca sativa* (fejes saláta), *Phaseolus aureus* (mungóbab), *Avena sativa* (zab), *Triticum aestivum* (búza) and *Secale cereale* (rozs).

A magokat természetes homokos talajba helyezték, amely a vizsgált anyagot az alábbi koncentrációkban tartalmazta: 10, 31,6, 100, 316 és 1000 mg enrofloxacin / 1 kg száraz talaj (uborka, fejes saláta, mungóbab, zab és búza), illetve 3, 12, 48, 192 és 768 mg enrofloxacin / 1 kg száraz talaj (rozs).

Az enrofloxacinnak a legmagasabb vizsgált koncentráció mellett sem volt koncentrációfüggő hatása a csírák kikelésére. Ugyanakkor az enrofloxacin jelentősen gátolta a növekedést (a palántánkénti friss tömeget vizsgálva) minden vizsgált fajta esetében. Minden vizsgált faj esetében jelentkezett egy tisztán koncentrációfüggő hatás, amelynek megfelelően az EC50- és a NOEC-értékek a 124-435, illetve kisebb, mint 10-100 mg/kg-os tartományba estek. A rozs volt a legérzékenyebb fajta, amelynek EC50-értéke 124 mg/kg volt.

A növényvizsgálat jelentősebb eltérés nélkül követte az ajánlott vizsgálati iránymutatást, továbbá a vizsgálatot a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelően végezték. Az iránymutatás összes érvényességi kritériumát teljesítették. A javasolt EC50-értékek elfogadhatók és alkalmazhatók a PNEC-érték származtatására, amely 1,24 mg/kg (1240 µg/kg) lett. Ezt a PNEC- valamint a fent meghatározott PEC_{talaj}-értékeket (542,9 µg/kg) alkalmazva, a növények vonatkozásában meghatározható kockázati hányados 0,44.

Benyújtottak egy, a szakirodalomban szabadon is hozzáférhető vizsgálatot, amelyet Boxall és munkatársai (2006)³ végeztek. A vizsgálatot a továbbiakban nem vették figyelembe, mivel nem volt kellően részletes. Az újonnan elvégzett vizsgálatot részesítették előnyben annak megállapítására, hogy az enrofloxacin milyen hatással van a szárazföldi növények kikelésére és növekedésére.

2.3.6. Földigiliszták

A 222. számú OECD iránymutatásnak megfelelően földigilisztá-szaporodási vizsgálatot végeztek.

A vizsgálat jelentősebb eltérés nélkül követte az ajánlott vizsgálati iránymutatást, továbbá a vizsgálatot a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelően végezték. Az iránymutatás összes érvényességi kritériumát teljesítették. A javasolt NOEC-értékek elfogadhatók és alkalmazhatók a PNEC-érték származtatására, amely 100 mg/kg (100000 µg/kg) lett. Ezt a PNEC- valamint a fent meghatározott PEC_{talaj}-értékeket (542,9 µg/kg) alkalmazva a földigiliszták vonatkozásában meghatározható kockázati hányados 1-nél jóval kisebb.

2.4. Kockázatjellemezés

A kockázatjellemezést a kockázati hányadosból (RQ) számítják ki, amelynek minden taxonómiai szintre vonatkozóan 1-nél kisebbnek kell lennie azért, hogy az enrofloxacint a környezetre nézve kockázatmentesnek ítéljék.

Az a következtetés vonható le, hogy az enrofloxacin nem jelent kockázatot az édesvízi gerinctelenekre, halakra, a talaj mikroorganizmusaira és a talajban élő gerinctelenekre nézve. A magasabb szintű modellezés továbbá feltárta, hogy a talajvíz szennyeződésével kapcsolatos kockázat elhanyagolható.

³ Boxall ABA, Johnson P, Smith EJ, Sinclair CJ, Stutt E, Levy LS. Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants. J Agric Food Chem. 2006;54, 2288-97

A CVMP egyetért abban, hogy a kérelmező megfelelt a növényekkel kapcsolatos toxicitás-értékelés összes követelményének, azaz az új toxicitási adatok és az alkalmazott PECTalajplató-érték az új lebomlási vizsgálatok eredményein alapultak.

A CVMP arra a megállapításra jutott, hogy a benyújtott, cianobaktériumokra vonatkozó toxicitási információ nem elégséges a teljes kockázatjellemzés elkészítéséhez, mivel a Robinson és munkatársai (2005) által közölt, szakértői társértékeléssel készült tudományos közleményben található információ nem teszi lehetővé a teljes értékelést pl. az adatok hitelessége és az expozíciós koncentrációk tekintetében. Ugyanakkor a CVMP álláspontja az, hogy a számított PEC_{fv}- (0,019 µg/l) és a Robinson és munkatársai közleményében szereplő adatok alapján számított EC₅₀-értékek (15,9 µg/l) közötti, 800-at meghaladó eltérés azt jelzi, hogy a termék alkalmazásából fakadó expozíció igen alacsony a cianobaktériumok számára, és egyúttal megerősíti azt, hogy a cianobaktériumokra vonatkozó tényleges kockázat elfogadható mértékű. A szabadon hozzáférhető irodalomból származó Knapp és munkatársai (2005)⁴ által végzett vizsgálat azt jelezte, hogy az expozíció nagyon alacsony.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY KIADÁSÁRA TETT AJÁNLÁS INDOKOLÁSA

Benyújtották azt az adathalmazt, amely szükséges volt ahhoz, hogy a VICH és CVMP iránymutatások szerinti környezeti kockázatértékelést elvégezzék. Néhány adat olyan új vizsgálatokból született, amelyeket az ajánlott OECD iránymutatások és a GLP szerint végeztek. Ezeket a vizsgálatokat az után végezték, hogy a decentralizált eljárás során kérdések merültek fel. Más adatok szakértői társértékeléssel készült közleményekből származtak, amely közlemények a szabadon hozzáférhető szakirodalomban jelentek meg. Ebből az adathalmazból az a következtetés vonható le, hogy a kérelmező által megadott javallatok szerint alkalmazott enrofloxacin nem jelent kockázatot az édesvízi gerinctelenekre, halakra, a talajban élő mikroorganizmusokra, növényekre és gerinctelenekre nézve. A magasabb szintű modellezés továbbá feltárta, hogy a talajvíz szennyeződésével kapcsolatos kockázat elhanyagolható.

A CVMP a benyújtott új vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutott, hogy a kérelmező megfelelt a növényekkel kapcsolatos toxicitás-értékelés összes követelményének.

A CVMP azon az állásponton van, hogy a benyújtott, cianobaktériumokra vonatkozó toxicitási információ nem elégséges a teljes kockázatjellemzés elkészítéséhez, mivel a Robinson és munkatársai (2005) által közölt, szakértői társértékeléssel készült tudományos közleményben található információ nem teszi lehetővé a teljes értékelést pl. az adatok hitelessége és az expozíciós koncentrációk tekintetében. Ugyanakkor a számított PEC_{fv}- és a Robinson és munkatársai közleményében szereplő adatok alapján számított EC₅₀-értékek közötti, 800-at meghaladó eltérés azt jelzi, hogy a termék alkalmazásából fakadó expozíció igen alacsony a cianobaktériumok számára és egyúttal megerősíti azt, hogy a cianobaktériumokra vonatkozó tényleges kockázat elfogadható.

A CVMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a Németország által emelt kifogások nem akadályozhatják meg a forgalomba hozatali engedély kiadását, valamint a betérjesztési eljárás során benyújtott dokumentáció megfelel a szükséges követelményeknek, különösen a cianobaktériumokra és szárazföldi növényekre vonatkozó kockázatértékelés tekintetében.

⁴ Knapp CW, Cardoza LA, Hawes JN, Wellington EMH, Larive CK, Graham DW. Fate and Effects of Enrofloxacin in Aquatic Systems under Different Light Conditions. Environmental Science & Technology. 2005;39:9140-6.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során véglegesített változat.