



НАУЧНО СТАНОВИЩЕ
НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ОРГАН ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

БЕЗОПАСНОСТ И ЕФИКАСНОСТ НА
AVATEC® 150G (LASALOCID A SODIUM),
ФУРАЖНА ДОБАВКА ЗА ПИЛЕТА, ОТГЛЕЖДАНИ
ЗА УГОЯВАНЕ И ЗА НОСАЧКИ

РЕЗЮМЕ

По искане от Европейската комисия (ЕК), Панелът за добавки и продукти или вещества, използвани във фуражи (FEEDAP) към Европейския орган по безопасност на храните (ЕОБХ/EFSA) е изготвил научно становище за безопасност и ефикасност на Avatec® 150G (lasalocid A sodium¹/лазалоцид А), като фуражна добавка за пилета, отглеждани за угояване и за носачки.

През 2017 г., в становището си за същия продукт, Панелът FEEDAP не посочва безопасна доза на влагане при пилета, отглеждани за угояване и за носачки. По искане на Панела FEEDAP, заявителят е представил нови проучвания за **поносимост и ефикасност** при пилета за угояване, които са разгледани в настоящата оценка. Той е предложил намаляване на максималното ниво на дозиране от 125 mg на 100 mg лазалоцид А натрий/kg пълноценен фураж. Представената допълнителна информация не е достатъчна, за да бъде определено **безопасна доза** на лазалоцид А натрий в Avatec® 150G² във фураж за пилета за угояване. Панелът FEEDAP не е в състояние да направи заключение относно ефикасност на Avatec® 150G при пилета за угояване като кокцидиостатик при най-ниското предложено от заявителя ниво на влагане от 75 mg Lasalocid A sodium/ kg пълноценен фураж, поради недостатъчен брой изследвания, които показват положителен резултат. Тези изводи са разширени за пилета, отглеждани за носачки.

ВЪВЕДЕНИЕ

Обща информация и техническо задание

Регламент (ЕО) № 1831/2003³ установява правила и ред за разрешаване в Общността на добавки за влагане във фуражи; чл. 9 от регламента определя условията за разрешаването им за употреба от Комисията.

Категория добавки	Кокцидиостатици и хистомоностатици
-------------------	------------------------------------

¹ Активната субстанция в добавката има качества на лекарствена субстанция (по дефиниция, продукти с профилактично действие, са лекарствени продукти): за нея е определен карентен срок и се посочват максимално допустими остатъчни количества в месо, яйца и вътрешни органи от третирани животни, когато попадат в хранителната верига. Това е причина в този материал по-подробно да бъде разгледана безопасността на добавката, описанието на опитите за доказване на безопасност, включително и посочване на клинични хематологични и биохимични параметри, определени в кръв.

² За добавката е определено минимално и максимално ниво на влагане. Това се дължи на факта, че при доза по-ниска от минималната се получава резистентност при кокцидии, а при надвишаване на максималното препоръчано ниво, зачестяват неблагоприятните реакции при прицелни животни.

³ Регламент (ЕО) № 1831/2003 на Европейския парламент и на Съвета от 22 септември 2003 година относно добавки за използване при храненето на животните. OJ L 268, 18.10.2003, р. 29.

Функционална група	Кокцидиостатици и хистомоноостатици
Описание	LASALOCID A SODIUM
Категории прицелни животни	Пилета за угодяване, както и птици, отглеждани за носачки; пуйки за угодяване и птици (фазани, токачки, пъдпъдъци и яребици)
Заявител	Zoetis Belgium SA
Задание	Ново становище

В становището си от 2017 г., Панелът FEEDAP не е направил заключение относно безопасност и ефикасност на продукт със съдържание на същата субстанция, не е стигнал и до извод за безопасността и потенциала на лазалоцид А натрий да окаже ефект против кокцидии при пилета за угодяване / отглеждани за носачки. Това е причина Комисията да поиска и вземе мнението на държавите членки и така да даде възможност на заявителя да представи допълнителни данни, които евентуално да позволят извод за безопасността и кокцидиостатичния ефект на въпросния продукт.

Оценката на представените нови данни и информация, получени през 2019 г. позволяват завършване на оценката за безопасност на продукта и водят до ревизия на становището на EFSA от 2017 г. Комисията е променила мандата на EFSA, като е изискано становище за безопасност и ефикасност на продукта Avatec® 150G при пилета за угодяване/отглеждани за носачки, както и пуйки за угодяване и птици с ограничено стопанско значение (фазани, токачки, пъдпъдъци и яребици), но не включва птици носачки⁴.

ДАНИ И МЕТОДОЛОГИЯ

Данни

В становището са разгледани допълнително представените данни за продукта Avatec® 150G.

Методология

Подходът, следван от панела FEEDAP за оценка на безопасност и ефикасност на Avatec® 150G, е в съответствие с принципите, установени в Регламент (ЕО) № 429/2008⁵ и:

- Ръководство за оценка на безопасност на фуражни добавки за прицелни животни (EFSA FEEDAP Panel, [2017a](#));
- Ръководство за оценка на ефикасност на фуражни добавки (EFSA FEEDAP Panel, [2018](#)).

⁴ Продуктът не се употребява при носачки, от които се добиват яйца за консумация от хора, тъй като субстанцията генерира остатъци с неблагоприятни здравни ефекти при консуматорите. При ремонт на стада носачки, се взема предвид дали е възможно птиците да са получили количества от продукта поради кръстосано замърсяване на нецелени фуражи, тъй като месото може да съдържа активната субстанция в себе си.

⁵ Регламент (ЕО) № 429/2008 на Комисията от 25 април 2008 година относно подробни правила за прилагане на Регламент (ЕО) № 1831/2003 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на подготовката и представянето на заявления и оценката и разрешаването на фуражни добавки

ОЦЕНКА

Добавката Avatec[®] 150G е препарат със съдържание на полиетерен **йонофор**⁶ – лазалоцид А натрий, който се получава в резултат на ферментация; предназначен е за употреба като кокцидиостатик, в доза от 75 до 125 mg от субстанцията в 1 kg пълноценен фураж при пилета за угодяване или отглеждани за носачки, както и пуйчета отглеждани за угодяване или птици с ограничено стопанско значение (фазани, токачки, пъдпъдъци и др. яребици), изключени са носачки. За изброените видове или категории птици се прилага **карентен срок от 3 дни**, считано от края на третирането.

През 2017 г. Панелът FEEDAP е публикувал становище за безопасност и ефикасност на кокцидиостатика Avatec[®] 150G, предназначен за пилета за угодяване и пилета, отглеждани за носачки. В същото становище е направена оценка на **новоопределения карентен срок при всички видове птици**, за които добавката е разрешена: пилета за угодяване; пилета, отглеждани за носачки; пуйки за угодяване; птици с ограничено стопанско значение (фазани, токачки, пъдпъдъци и яребици).

Направено е изключение за птици носачи (EFSA FEEDAP Panel, [2017b](#)); в становището, Панелът FEEDAP не посочва безопасна доза при пилета за угодяване и пилета, отглеждани за носачки; не е направен и извод за ефикасност на добавката като кокцидиостатик, когато е вложена в най-ниската предложена доза 75 mg лазалоцид А натрий / kg фураж при пилета за угодяване и пилета, отглеждани за носачки.

Заявителят е предоставил **нови проучвания за поносимост и ефикасност** при пилета за угодяване, които имат за цел да запълнят празнотите, установени от Панела FEEDAP (EFSA FEEDAP Panel, [2017b](#)). Освен това, **заявителят предлага да намали максималното ниво на влагане** от 125 на 100 mg lasalocid A sodium/kg пълноценен фураж. Това становище не се отнася за пуйки за угодяване, видове птици с ограничено стопанско значение (фазани, токачки, пъдпъдъци и яребици), с изключение на птици носачки. Промени в условията при които е разрешена добавката, са оценени в предходното становище, поради което не са разгледани тук.

БЕЗОПАСНОСТ

Безопасност за прицелни животни

В разглежданата в това становище документация, касаеща безопасност, заявителят е представил същите резултати, които са разгледани в становище на EFSA от 2017 г.: проучени са ефектите при влагане на продукта в концентрация от 125 mg/kg (1.25×) до 312.5 mg/kg (3.1×) пълноценен фураж. На база на тези проучвания (опит 1)⁷, Панелът FEEDAP не е направил заключение, че Avatec[®] 150G е безопасен при пилета за угодяване, тъй като при групите, получили 125 mg/kg е бил наблюдаван потиснат растеж. В тази документация, заявителят е добавил протокол от проучване, в който е разгледана хистопатология на черен дроб.

Панелът FEEDAP е отбелязал, че заявителят е изключил групите опитни животни, поели фураж със съдържание на добавката Avatec[®] 150G при нива 250 mg/kg и 312.5 mg/kg. Отчетени са били резултати само при групите, получили 125 и 187.5

⁶ Йонофорите са клас антибиотични субстанции.

⁷ Първият опит (опит 1) е цитиран в новото техническо досие във вида, представен във връзка с изготвеното през 2017 г. становище на EFSA.

mg/kg пълноценен фураж. Те показват дозова зависимост, изразена в панлобуларна хепатоцелуларна хипертрофия. Подобна находка не е била установена при птиците в контролната група. **Поради липса на подходящи данни и доказателства, Панелът FEEDAP не е намерил основание да промени заключенията си за безопасност на продукта, посочени в предходното си становище.**

Заявителят е представил две нови проучвания за поносимост с Avatec® 150G при пилета за угояване, чийто дизайн позволява определяне на граница на безопасност при **ново максимално ниво на влагане от 100 mg lasalocid A sodium/kg пълноценен фураж.**

ОПИТ 2

Опитът е проведен в продължение на 35 дни, с 360 бр. едnodневни мъжки пилета (Ross 708), разпределени на случаен принцип в четири групи (60 птици на вид третиране, 6 повторения с по 10 птици всяко, плюс 5 резервни птици). Фуражът е съдържал **0,90 (0,9x)** от максималното ниво, **100 (1,0x)** и **125 (1,25x) mg lasalocid A sodium/kg фураж** (съдържанието е потвърдено аналитично). Панелът отбелязва, че относително голям брой птици, поставени първоначално в клетките (1/3 от тях), са били изключени от опита на 7-я ден. **Отделени са били слаби или нестабилни животни.** Този подход според Панела FEEDAP няма как да не повлияе на резултатите за обща телесна маса на групите на 7-я ден, което намалява достоверността им.

Диетата на птиците се е състояла главно от царевица, соев шрот, допълнена с метионин. Птиците са имали свободен достъп до храна и вода.

Здравословното състояние, смъртността, количество и други характеристики на екскрементите, са отчитани всеки ден. Зоотехническите параметри са отчитани след приключване на всяка фаза. На 35-я ден са проследявани хематологични параметри и са проведени клинични биохимични изпитвания на кръвни проби, взети от по две животни в клетка. Други две животни от всяка клетка са били аутопсирани, **вземани са органи и тъканни проби, които са запазени с цел провеждане на хистологични изпитвания.** Органите са претеглени и прегледани за лезии и аномалии. При смърт, на всяко животно е извършвана аутопсия със заключение.

За целите на **статистическата обработка** на данните, като единица е взета една клетка с опитни животни. Абсолютната и относителната маса на органите е анализирана чрез **общ линеен смесен модел.**

На 35-я ден, телестаната маса на птиците е била средно 90% от търговската маса (2,029 g срещу 2,255 g), след което е съпоставена и със средните стойности, характерни за съответната порода и възраст на животинте. Направен е извод, че разликата се дължи на намален прием на фураж в експерименталните групи.

Описани и обработени са резултатите от хематологичните изпитвания, като определяне на: базофили, еозинофили, хетерофили, лимфоцити, моноцити, брой на червените кръвни телца и ширина на разпределение, абсолютни сегментирани

хетерофили и брой на белите кръвни клетки. Стойностите на Htc⁸, Hb⁹, MCH¹⁰ и MCV¹¹ са показали различия, които се свързват с третирането на животните с лазалоцид. Стойностите на Hb, MCH и MCV при групи с експериментално предозирание (1,25 ×) са показали значително по-ниски стойности в сравнение с контролната група, докато стойностите на хематокрита са били завишени (33,33%) в сравнение с групите получили доза 0.9x, при които стойността на Htc е била около 29%.

Резултатите от опитите са основание за много важен **извод**: установените различия в хематологичните параметри не са съществени, но са дозово зависими. Друг **извод** касае степента на отклонение от нормата при проследените кръвни показатели: отклоненията са несъществени и не са съпроводени с клиника.

Плазмената алкална фосфатаза е показала по-ниски нива при третираните животни в сравнение с контролната група, като единствено стойностите при предозирание са имали статистическа стойност. Активността на алкалната фосфатаза при птици е резултат от остеобластна активност, характерна за подрастващи индивиди и трябва да се има предвид, тъй като намаляването на активността ѝ се приема като биологично значим показател: показва смущения в растежа.

Не са открити патологоанатомични находки при третираните животни в опитните групи. Масата на Bursa Fabricii се е оказала относително по-малка, а на черния дроб – относително по-голяма, в сравнение с контролата (хепатоцелуларна хипертрофия), но отклоненията не са съществени. Не са намерени статистически значими различия в относителната маса на сърцето и бъбреците. Изброените макро- и микронаходки не са тълкувани като нежелани ефекти, поради липса на свързана с тях клинична патология и поради липса на доказателства за дегенеративни изменения или некрози.

Известен е потенциалът на лазалоцид да причинява **невротоксични ефекти** (EFSA, [2004](#); EMA-CVMP [2015](#); Панел на EFSA FEEDAP, [2017b](#)). Поради това, от заявителя е поискано да представи хистопатологично изследване на мозък от третирани животни, но такива данни не са били предоставени, независимо че по време на опита такива проби са били събирани и съхранени.

ОПИТ 3

Опитът е проведен при условия, подобни на опит 2, с известни различия: опитът е продължил 42 дни; използвана е различна порода птици – Ross 308; различен по състав е бил стартерният фураж; не са провеждани изпитвания на хематологични показатели и не са провеждани клинични биохимични анализи. След третиране с лазалоцид за 35 дни е следвал период от 7 дни за възстановяване.

⁸ Хематокритът изразява „гъстотата“ на кръвта – какъв е обемът на кръвните елементи в определен обем кръв. Съществуват видови, възрастови и физиологични различия в стойността на този кръвен показател.

⁹ Хемоглобин

¹⁰ Среден корпускулярен хемоглобин – тест, който показва средната маса хемоглобин, който се съдържа в една червена кръвна клетка.

¹¹ Мярка за среден корпускулярен обем на хемоглобина в една червена кръвна клетка.

На 35-я ден е била взета чернодробна тъкан от избрани на случаен принцип птици в клетките с третиран животни. Данните са обработени чрез статистическия метод, приложен при опит 2.

На 25-я ден, птиците са показали телесна маса средно 105%, сравнена с търговската стойност (2,504 vs. 2,376 g). Съотношението прием на фураж/прираст, отговаря на очакваното. Двадесет и пет от 26 птици, намерени мъртви или евтаназирани за целите на опита преди приключване на проучването, са били аутопсирани. След анализ е направен **извод**, че смъртността, като бъдат изключени евтаназираните птици, не се дължи на третирането им с добавката.

Зоотехническите параметри, при сравнение между опитните животни с контролната група, не са показали различия: телесната маса на третиран животни е била само с 6% по-ниска, в сравнение с контролата.

Не са намерени статистически значими зависимости между третирането на животни с добавката и абсолютната или относителната маса на черния дроб. При групата, получила фураж със съдържание на добавка в ниво над препоръчаното (предозиране от 1.25x), е намерено слабо увеличение на масата на черния дроб (42-ия ден).

Този опит не може да бъде смятан за пълноценно проучване за поносимост, поради **липса на данни за хематологични показатели и клинична биохимия**, но резултатите от зоотехническите измервания и органната патология позволяват да бъде направен извод за поносимост.

Кратко описание на изследванията за безопасност при пилета за угояване

Зоотехническите данни от опит 2 потвърждават предходната оценка на Панела FEEDAP (опит 1 – описанието е достъпно в становището на EFSA от 2017 г.), че „лазалоцид А натрий, дозиран в концентрации от 125 mg / kg фураж, както и над тази концентрация, не е безопасен за пилета за угояване“.

Резултатите от опит 2 показват неблагоприятни ефекти при зоотехническите параметри, когато е вложено предложеното максимално ниво от 100 mg лазалоцид А натрий / kg фураж и под (90 mg / kg); лазалоцид при доза от 90 mg / kg фураж и по-високи дози водят до значително понижаване на телесната маса, както и на средния дневен прираст и дневен прием на фураж. Подобни резултати са установени при опит 3, но различията са незначителни в числово изражение.

Направен е извод, че разликите между опит 2 и 3, вероятно се дължат на взаимодействие между субстанции от състава на фуража с лазалоцид. Диетата, използвана в опит 2 съответства на „търговски тип хранене“ и не показва дефицити или дисбаланс на хранителни вещества. На тази база, **Панелът FEEDAP заключава, че при условията в практиката, прилагането на Avatec® 150G може да доведе до отрицателни ефекти върху зоотехническите параметри.**

Установени са данни за свързано с лазалоцид увеличение на относителната маса на черния дроб при третиран животни: при хистопатологично изследване се открива минимална до лека хепатоцелуларна хипертрофия. Поради липса на свързана в това наблюдение клинична патология, липса на морфологични данни за дегенерация и / или некроза, и очакване за вероятна обратимост на резултатите (опит 3), **чернодробните находки не се приемат като неблагоприятни.**

От заявителя е поискано да представи хистопатологично изследване на проби от мозък, но както вече беше посочено, такъв анализ не е бил предоставен.

Заклучения относно безопасността на пилетата за угояване

Не може да бъде определено безопасно ниво на лазалоцид натрий в препаратата Avatec® 150G във фураж за пилета за угояване. Същото заключение се прилага и за пилетата, отглеждани за носачки.

ЕФИКАСНОСТ

В предходното си становище, Панелът FEEDAP не е направил заключение за ефикасност на добавката като кокцидиостатик.

В новото досие заявителят е представил резултати от три нови проучвания, проведени при подово отглеждане на птици. Представени са и три нови теста за чувствителност (AST – anticoccidial sensitivity tests). Всяко проучване включва терапевтична група, която е получила добавката в най-ниското ниво на влагане в предложения дозов диапазон (75 mg лазалоцид А натрий / kg пълноценен фураж).

Проучвания при подово отглеждане

Представените три проучвания следват подобен дизайн. Във всяко изпитване пилетата на едnodневна възраст (Ross 308; мъжки и женски) са били настанени в клетки с подово отглеждане и разпределени в 3 експериментални групи:

- неинфектирана нелекувана контролна група (UUC);
- заразена нелекувана контролна група (IUC);
- две заразени групи, третирани с Avatec® (IT).

Заразените и третирани с Avatec® 150G групи са получили фураж, със съдържание на 75 mg (IT75) или 85 mg лазалоцид А натрий / kg фураж (IT85) (потвърдено чрез анализ).

Фуражите, включени в експеримента са съдържали пшеница, царевица и соя. Опитът е продължил 35 дни. В заразените групи всички птици са инокуирани орално с пресни полеви изолати на патогенни видове *Eimeria*. Здравословното състояние и смъртността на животните са наблюдавани ежедневно. Измерван е приемът на фураж и телесната маса на животните; изчислено е съотношението разход на фураж/прираст. Пробите от екскрети са анализирани за ооцисти на причинителя. Избраните птици (пет птици на клетка) са били евтаназирани и аутопсирани с цел установяване на евентуални лезии на червата на 21-я, 28-я и 35-я ден по метода на Джонсън и Рийд (1970) (0 = няма поражения/лезии, 1 = много леки лезии, 2 = леки лезии, 3 = умерени лезии и 4 = тежки лезии).

Данните са подложени на **дисперсионен анализ (ANOVA)**, приложен е и **общ линеен смесен статистически модел**. Експериментална единица за статистически цели – 1 клетка; заложеното ниво на значимост е 0,05.

Зоотехнически параметри: установените значителни разлики в количеството поет фураж, дневен прираст и съотношението прием на фураж/прираст между UUC и IUC във всички проучвания (с изключение на приема на фураж при проучване 3)

потвърждават ефекта от наличие на *Eimeria*. Третираните с добавката птици показват подобрене в параметрите на производителност, в сравнение с IUC (дневен прираст и съотношение прием на фураж/прираст).

Тестове за кокцидиостатичен ефект

Получените в резултат на проведените проучвания данни са били анализирани за вариабилност по метода ANOVA.

Смъртността след заразяване е ниска при всички проучвания (пет от група AST-1 и AST-2, девет от AST 3 от общо 720 бр. птици във всяко изследване, като се имат предвид всички групи, които са подложени на третиране); не е наблюдавана смъртност, свързана със заболяване от кокцидиоза.

Кратък преглед на проучванията за ефикасност

В три проучвания в триетажни клетки не са наблюдавани значителни ефекти на добавката върху смъртността и степента на проява на лезии, както и по отношение на екскрецията на ооцисти. При опит 3 (подово отглеждане), чревните лезии, причинени от *E. maxima* (не и от *E. acervulina* и *E. tenella*), са значително по-слаби поради влагане на лазалоцид в нивата, както е посочено в описанието на експеримента.

Вторичните данни (среден дневен прираст и съотношение разход на фураж / единица прираст) са били значително подобрени при всички опити, но не трябва да се забравя, че те имат само спомагателна стойност. В заключение може да се обобщи, че само едно от новоподадените проучвания показва кокцидиостатичен потенциал на лазалоцид натрий при влагане на добавката в концентрация 75 mg / kg пълноценен фураж.

В трите проведени теста за кокцидиостатичен ефект на добавката, не се наблюдава смъртност, причинена от кокцидиоза.

Като цяло е направено заключение, че доказателствата, макар и не особено изразителни, потвърждават кокцидиостатичния потенциал на добавката в тестваните дози.

Изводи за ефикасност

Проучването, проведено в едноетажни клетки (подово отглеждане) показват потенциала на добавката да влияе на причинителите на кокцидиоза. Панелът FEEDAP прави заключение, че липсата на две допълнителни проучвания при подово отглеждане в клетки, които да показват положителен ефект, е станала причина да не бъде направено заключение за кокцидиостатичната ефективност на Avatec® 150G за пилета за угодяване при най-ниското предложено ниво на влагане от 75 mg лазалоцид А натрий / kg пълноценен фураж. Същото заключение е приложимо и за пилетата, отглеждани за носачки.

ОБЩИ ИЗВОДИ

Не може да се посочи безопасно ниво на лазалоцид натрий в продукта Avatec® 150G във фураж за пилета за угояване. Заключението се прилага и за пилета, отглеждани за носачки.

Панелът FEEDAP не е в състояние да направи заключение относно ефикасност на Avatec® 150G като кокцидиостатик за употреба при пилета за угояване в най-ниското предложено ниво от 75 mg лазалоцид А натрий / kg пълноценен фураж, поради недостатъчен брой изследвания, които показват положителен резултат. Това заключение следва да се прилага и при пилета, отглеждани за носачки.

Източник:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6202>

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6202>

Изготвил:

Д-р Марина Загорова

Център за оценка на риска по хранителната верига

Други материали, които касаят безопасност по хранителната верига, са достъпни на електронен адрес: <http://corhv.government.bg>