

PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, KONCENTRACE LÉČIVÝCH LÁTEK VE VETERINÁRNÍM LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÝCH DRUHŮ, ZPŮSOBŮ PODÁNÍ, ŽADATELŮ/DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH

Členský stát	Žadatel/Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název přípravku	Léková forma	Síla	Živočišný druh	Frekvence a cesta podání
Nizozemsko ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Belgie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Irsko ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Itálie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Tylmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání pitnou vodou, mlékem nebo náhražkou mléka

Rozhodnutí o registci uděleno.

Členský stát	Žadatel/Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název přípravku	Léková forma	Síla	Živočišný druh	Frekvence a cesta podání
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Německo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Rakousko ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Spojené království ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Perorální roztok	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgie	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granule pro přípravu perorálního roztoku	100 % v/v	Prasata, brojleři, kuřice, krůty a telata	Perorální podání vodou, mlékem nebo náhražkou mléka

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ UDĚLENÍ REGISTRACE A ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CELKOVÉ SHRNU TÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ

1. Úvod

Přípravek Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules a přípravky souvisejících názvů je k dispozici jako granule rozpustné ve vodě, obsahující makrolidové antibiotikum tylosin tartrát. Přípravek je generikem referenčního přípravku Tylan W.O. a je určen k následujícímu použití:

- u prasat: k léčbě a prevenci střevní adenomatózy (ileitidy) spojované s *Lawsonia intracellularis* a k léčbě a prevenci enzootické pneumonie vyvolané kmeny *Mycoplasma hyopneumoniae* a *Mycoplasma hyorhinis*,
- u telat: k léčbě a prevenci pneumonie vyvolané kmenem *Mycoplasma spp*,
- u kuřat (brojlerů, kuřic): k léčbě a prevenci chronických respiračních onemocnění (CRD) vyvolaných kmeny *Mycoplasma gallisepticum* a *Mycoplasma synoviae* a k léčbě a prevenci nekrotické enteritidy vyvolané *Clostridium perfringens*,
- u krůt k léčbě a prevenci infekční sinusitidy vyvolané kmenem *Mycoplasma gallisepticum*.

Během decentralizovaného procedury se objevily obavy, že přípravek Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules může znamenat možné závažné riziko pro veřejné zdraví, a to vzhledem k riziku, které představuje pro sinice a pro suchozemské rostliny. Zpochybňována byla především přiměřenost poskytnutých údajů, pokud jde o vliv na vodní a suchozemské organismy (Tier A), jelikož tyto údaje neumožňují vyvodit závěr z hodnocení rizika pro životní prostředí.

Výbor CVMP dospěl ve svém stanovisku ze dne 10. prosince 2008 k závěru, že poskytnutá studie přeměny dusíku nebyla dostačující a že z této studie nemohou být učiněny žádné bezpečné závěry, takže poskytnuté výsledky zkoušky nevylučují riziko pro půdní mikroorganismy. Podobně byla jako nedostačující hodnocena studie se suchozemskými rostlinami; vzhledem k neurčitosti týkající se hodnot NOEC odvozených ve studii nemůže být riziko pro rostliny vyloučeno.

V podrobném zdůvodnění přezkoumání stanoviska společnost Huvepharma NV uvádí, že údaje ze studie půdní nitrifikace a studie růstu rostlin jsou v souladu se současnými pokyny a měly by být považovány za přesvědčivé. Rozhodnutí o přijatelnosti údajů z těchto studií mělo klíčový význam pro přezkoumání, a tak byly obě studie kriticky přehodnoceny.

2. Hodnocení rizika pro životní prostředí

Společnost Huvepharma NV poskytla hodnocení rizika pro životní prostředí pro přípravek Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules, které bylo obecně v souladu s ustanovenými postupy a doporučeními. Výbor CVMP nicméně nesouhlasí s přístupem a závěry, pokud jde o specifické části hodnocení, a tudíž s celkovými závěry hodnocení rizika pro životní prostředí.

Hodnocení rizika pro životní prostředí fáze I, které dodržovalo pokyny VICH, mělo za výsledek stanovení předpokládaných koncentrací v životním prostředí (PEC) v půdě pro Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules pro všechny cílové druhy zvířat nad 100 µg/kg, a tudíž vyžadovalo další hodnocení fáze II. Hodnoty PEC_{půda} jsou: telata: 3 199 µg/kg; prasata: 1 738 µg/kg; brojleři: 4 435 µg/kg a krůty 2 210 µg/kg.

Hlediska hodnocení fáze II posuzovaná v tomto řízení jsou účinky na suchozemské prostředí a účinky na vodní prostředí.

2.1 Riziko pro suchozemské prostředí

2.1.1 Účinky na půdní bezobratlé

Hodnocení účinků přípravku Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules na půdní bezobratlé bylo provedeno na základě publikované studie. Pokusy zahrnují účinky tylosinu v koncentracích mezi 0 a 5 000 mg/kg půdy (suché váhy) na chvostoskocích (colembola), kroužkovicích a roupicích, avšak nepoužívají standardizované metody.

Na základě nejnižší hlášené hodnoty EC10 149 mg/kg (suché váhy) a za použití hodnotícího faktoru (AF) 10 lze odvodit hodnotu PNEC 14,9 mg/kg pro půdní bezobratlé.

Výsledné hodnoty poměrů PEC/PNEC jsou nižší než 1 pro všechny cílové druhy zvířat, tudíž lze usuzovat, že riziko pro půdní bezobratlé je nízké.

2.1.2 Účinek na tvorbu dusičnanů půdními mikroorganismy

Byla předložena studie půdní přeměny dusíku; studie byla prováděna na základě pokynů OECD 216, nikoli však v souladu se specifikacemi správné laboratorní praxe a s některými úpravami zkušebního protokolu. Hlášení a analýza výsledků neprobíhaly podle pokynů OECD. Studie byla prováděna s koncentrací tylosinu v půdě 7 264 µg/kg, která byla odvozena z maximální PEC tylosinu v půdě vyplývající z použití jiných přípravků Pharmasin, a s koncentracemi 5krát, 10krát, 25krát a 125krát vyššími než tato maximální hodnota PEC.

Má se za to, že studie je zkreslena množstvím odchylek uvedených níže.

Aby studie půdní nitrifikace byla platná, musí být rozdíl mezi kontrolními opakováními menší než ±15 %. Studie není plně v souladu s tímto požadavkem, neboť rozdíly mezi 2 opakováními testu kontrolní půdy v den 14 byly více než 15 %.

Objevily se některé odchylky od pokynů OECD: množství biomasy v testované půdě bylo nižší, než je požadováno v den 0; nebylo jasné, zda půda byla skladována více než 3 měsíce před prováděním studie; maximální kapacita zadržování vody nebyla poskytnuta, takže nebylo možné zhodnotit, zda půda splňovala požadavky pro obsah vlhkosti během studie. Tyto odchylky od pokynů OECD mohly přispět k vysokým standardním odchylkám pozorovaným při tvorbě dusičnanů v každém z časových bodů a v každé zkoumané koncentraci.

Stupeň tvorby dusičnanů nebyl poskytnut tak, jak požadují pokyny OECD; místo toho byly předloženy koncentrace dusičnanů v jednotlivých časových bodech. Později byly údaje poskytnuty ve formě, která neumožňuje srovnání tvorby dusičnanů mezi kontrolním a ošetřeným vzorkem půdy.

V kontrolním vzorku půdy byla velmi nízká tvorba dusičnanů mezi dny 0 a 7, ale tento jev nebyl v pozdějších časových bodech pozorován. Výběr hodnoty 7 264 µg/kg jako nejnižší PEC může být kritizován, jelikož je 1,6krát větší než maximální PEC_{půda} vytvořená použitím tohoto přípravku, výběr byl však ve zprávě odůvodněn jako konzervativní přístup.

Rozdíl v tvorbě dusičnanů mezi kontrolní a nejnižší (1X) PEC za 28 dní je 23 %, což je jen těsně pod 25% maximem povoleným pokyny OECD. Při všech výše popsáných problémech je skutečnost, že se hodnota blíží maximálnímu přípustnému rozdílu, důvodem k obavám.

Po pečlivém zhodnocení všech informací se má za to, že vzhledem k nedostatečnosti poskytnutých údajů nelze z této studie učinit žádné bezpečné závěry. Výsledky této studie nemohou být použity při hodnocení rizika pro životní prostředí.

2.1.3 Účinek na vývoj a růst rostlin

Byla předložena studie toxicity pro rostliny prováděná podle pokynů OECD 208, avšak nikoli v souladu se správnou laboratorní praxí. Studie na pěti rostlinných druzích, jednom jednoděložném (pšenice) a čtyřech dvouděložných (cukina, fazol, ředkev a slunečnice), byla provedena za účelem zhodnocení účinků tylosin tartátu v koncentracích násobků maximální hodnoty PEC, stanovené pro jiné přípravky Pharmsin na hodnotu 7 264,2 µg/kg, na vzcházení sazenic a časný růst vyšších rostlin po expozici zkoumané látce v písčito-jílovitě půdě. Pouze pro cukinu byla jedna z koncentrací pod touto PEC (0,25 PEC).

Ve studii na rostlinách byly zjištěny některé závažné nedostatky. Jelikož klíčení (vývoj) bylo ve zprávě vyjádřeno jako procento z kontrolní skupiny, není možné učinit závěr, že bylo splněno kritérium, aby vzcházení sazenic bylo nejméně 70 %. Sazenice by neměly vykazovat viditelné fyto toxické účinky (např. chloróza, nekróza, uvadání, deformace listů a stonku) a rostliny by měly vykazovat pouze změny v růstu a morfologii běžné pro daný druh. Částečná chloróza, rozsáhlá chloróza a rozsáhlá chloróza s uvadáním listů byla pozorována u všech rostlinných druhů nejméně u jedné zkoumané koncentrace, ale informace o fyto toxicitě nebyly předloženy pro kontrolní vzorky, tudíž byl učiněn závěr, že kritérium nebylo splněno. Následkem toho, že nebyly hlášeny výsledky u kontrolních sazenic, není možné rozhodnout, zda průměrné přežití nově vzrostlých kontrolních sazenic je po dobu studie nejméně 90 %, jak je požadováno pokyny OECD. V hlavní studii byla zkouška na pšenici, ředkvi a fazoli prováděna 3 týdny před zkouškou na cukině a slunečnici. Ve zprávě nebyly kromě teploty uvedeny žádné podrobné záznamy podmínek ve skleníku, tudíž není možné posoudit, zda podmínky prostředí byly shodné. Jelikož zkoušky byly prováděny 3 týdny po sobě, není pravděpodobné, že podmínky byly stejné.

Řada z výše popsaných nedostatků vychází ze špatného vykazování studie, které se neřídí požadavky pokynů OECD, a může být důsledkem použití laboratoře nevyhovující podmínkám správné laboratorní praxe. Klíčovým opomenutím ve zprávě je neexistence tabulek pro všechny koncové body stanovené ve studii, například počty klíčících semen a biomasa (růst) nejsou zaznamenány u kontrolních skupin všech sledovaných rostlin.

Na základě předložených informací není možné zjistit, zda byla splněna dvě kritéria, a to vzcházení sazenic nejméně 70 % a střední přežití nově vzrostlých kontrolních sazenic nejméně 90 % po dobu studie. Další dvě kritéria přijatelnosti nebyla splněna: sazenice nevykazující viditelnou fyto toxicitu a shodné podmínky prostředí. Na základě poskytnutých informací nelze prokázat splnění žádného z kritérií přijatelnosti požadovaných pro tento typ studie.

Pokud jde o hodnocení rizika pro rostliny, nespĺnila studie na rostlinách požadavky podle pokynů VICH pro fázi II. První hlavní pokus byl prováděn na pšenici, ředkvi a fazoli. Tato část pokusu může být považována za studii Tier A na třech druzích. Aby byly dodrženy pokyny VICH, měl být při provádění Tier B nejcitlivější druh z výše uvedeného pokusu, tj. ředkev, znovu testován spolu s dvěma dalšími druhy ze stejné kategorie. V tomto případě se tak nestalo. Namísto toho byl zahájen druhý hlavní pokus, který zkoumal pouze dva další druhy, cukinu a slunečnici. Tento pokus začal tři týdny po prvním pokusu. V důsledku toho se usuzuje, že projekt druhého pokusu má závažné nedostatky, jelikož do něj měla být zahrnuta ředkev. Požadavky podle pokynů VICH nebyly splněny.

Nejnižší hodnota EC50 stanovená ve studii byla pro ředkev, a to 149,9 mg/kg, a nejnižší hodnoty NOEC a LOEC byly stanoveny pro cukinu, a to NOEC 45,4 mg/kg a LOEC 90,8 mg/kg.

Společnost Huvepharma NV poskytla statistickou analýzu navržených hodnot LOEC a NOEC pro tři druhy (cukinu, ředkev a slunečnici). Nebylo poskytnuto žádné zdůvodnění, proč nebyly stanoveny hodnoty LOEC a NOEC pro pšenici a fazoli. Společnost Huvepharma NV trvala na použití studijních hodnot NOEC a hodnoty AF 10 pro zpřesnění Tier B. Navržené hodnoty NOEC však nemohou být přijaty, jelikož informace o statistické analýze byly poskytnuty pouze pro tři druhy. Hodnota PNEC

1,499 mg/kg byla stanovena na základě nejnižší hodnoty EC50 149,9 mg/kg za použití AF 100. Zpřesnění Tier B není tudíž proveditelné.

Výsledné hodnoty poměrů PEC/PNEC jsou 1,16 (prasata), 2,986 (brojleři), 1,47 (krůty) a 2,13 (telata), tj. faktor rizika (RQ) nad 1 signalizující potenciální riziko.

Společnost Huvepharma NV rovněž navrhla zpřesnit hodnocení rizika pro rostliny posouzením odbourávání v průběhu skladování steliva. Byla předložena nová studie a několik publikovaných studií, které zkoumaly odbourávání tylosinu v hnoji od telat, prasat a drůbeže a ve směsích půda/drůbeží hnůj. Ve studii odbourávání se však ukázalo, že tylosin A nelze zjistit. To mohlo být způsobeno odbouráním látky, ale rovněž tak vytvářením vazeb reziduí dostupných v půdě.

Studie steliva krůt popisuje rychlé rozptýlení tylosinu v aerobních a sterilních podmínkách s poločasem (DT_{50}) 4,9 dní. Jiné studie odbourávání v mrvě naznačují významnou roli biodegradace vedoucí k rozdílům mezi sterilními a nesterilními podmínkami, které nebyly v dané studii pozorovány. Hodnoty DT_{50} v hnoji uváděné v literatuře a ve studii zkoumající rozptýlení byly do značné míry shodné. Hodnota DT_{50} 7,6 dní pro kuřecí výkaly může být přijata jako realistická, konzervativní hodnota. Na základě informací poskytnutých o odbourávání v mrvě má výbor CVMP za to, že přístup celkového rezidua nemůže být pro tylosin opuštěn.

Dokonce i s navrženým upřesněním odbourávání v mrvě jsou získány hodnoty RQ vyšší než 1, jestliže je účinek hodnocení pro rostliny založen na EC50 s hodnotou AF 100.

Riziko pro rostliny nemůže být na základě předložených údajů stanoveno.

Výsledky této studie nelze pokládat za hodnověrné a nemohou být použity při hodnocení rizika pro životní prostředí.

2.1.4 Shrnutí hodnocení rizika pro suchozemské prostředí

Poskytnuté údaje nenaznačují riziko pro půdní bezobratlé.

V důsledku nespolehlivosti poskytnutých údajů o účincích tylosinu na půdní nitrifikaci nelze učinit žádný závěr ohledně účinků přípravku Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules na půdní mikroorganismy. Aby mohl být učiněn závěr o riziku pro půdní mikroorganismy, bude vyžadována nová studie s hodnocením tvorby dusičnanů pokračujícím po dni 28.

Vzhledem k tomu, že studie vývoje a růstu rostlin nesplnila žádná kritéria platnosti pro takovou studii, nejsou k dispozici žádné hodnoty PNEC pro rostliny, a proto nelze učinit žádný závěr o účincích přípravku Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules na suchozemské rostliny. K vyvození závěru o rizicích pro rostliny bude zapotřebí provedení nové studie.

V současnosti nelze vyloučit riziko pro suchozemské prostředí.

2.2 Riziko pro vodní organismy

2.2.1 Předpoklad koncentrací v povrchové vodě

Koncentrace tylosinu v povrchové a podzemní vodě byly odhadovány pomocí metod popsaných v revidovaných pokynech výboru CVMP k hodnocení vlivu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Hodnoty $PEC_{\text{podzemní voda}}$ byly vypočteny jako 6,43 $\mu\text{g/l}$ pro prasata, 16,4 $\mu\text{g/l}$ pro brojleři, 8,17 $\mu\text{g/l}$ pro krůty a 11,8 $\mu\text{g/l}$ telata. Hodnoty $PEC_{\text{povrchová voda}}$ pro stejné druhy zvířat byly vypočítány jako 2,14 $\mu\text{g/l}$, 5,47 $\mu\text{g/l}$, 2,72 $\mu\text{g/l}$ a 3,93 $\mu\text{g/l}$.

Tyto hodnoty PEC byly posouzeny jako přijatelné.

2.2.2 Účinky na řasy (sinice)

Byla předložena studie provedená za účelem zhodnocení účinku tylosin tartrátu na růst sladkovodních sinic *Anabaena flos-aquae*. Studie byla provedena v souladu s pokyny OECD 201. *Anabaena flos-aquae* byla vystavena různým koncentracím vodného roztoku tylosin tartrátu po dobu 72 hodin. V průběhu sledovaného období byl pozorován pokles zkoumaných koncentrací a v důsledku toho bylo posouzeno jako odůvodněné použít jako základ výsledků založených na geometrickém průměru měřených zkoumaných koncentrací. Hodnoty EC50 založené na geometrickém průměru zkoumaných koncentrací byly 1,5 mg/l pro zastavení růstové křivky a 0,42 mg/l pro zastavení množení. Na základě této hodnoty EC50 byla vypočítána hodnota PNEC 4,2 µg/l (PNEC rovná se EC50/100); hodnotící faktor 100 je v souladu s pokyny VICH GL38.

Dříve hlášený koncový bod pro *Microcystis aeruginosa* nebyl v hodnocení použit, neboť nebyl v souladu s příslušnými pokyny OECD 201.

Při použití výše uvedené hodnoty PNEC a odhadovaných hodnot $PEC_{\text{povrchová voda}}$ byly všechny poměry PEC/PNEC odvozené pro prasata, krůty a telata nižší než 1. Poměr PEC/PNEC odvozený za použití PEC pro brojlery (5,47 µg/l) byl 1,30, což naznačuje riziko toxicity pro sinice (řasy).

Vzhledem k tomuto zřejmému riziku pro životní prostředí provedla společnost Huvepharma NV další výzkumy s cílem zpřesnit odhady PEC za použití modelování vyššího stupně a údajů o odbourávání v mrvě.

Přípravek Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules byl hodnocen za použití modelů vyvinutých fórem pro koordinaci pesticidových modelů a jejich použití (FOCUS), jak bylo doporučeno v revidovaných pokynech výboru CVMP k hodnocení vlivu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí (EMA/CVMP/ERA(418282/2005)). Pro většinu zkoumaných scénářů pro podnebí a vodní tělesa byly koncentrace tylosinu pod hodnotou 0,001 µg/l. Maximální předpokládaná koncentrace v povrchové vodě byla 4,44 µg/l.

Srovnání koncentrací v povrchové vodě, získaných použitím modelů FOCUS se stanovenou hodnotou PNEC (4,2 µg/l), ukázalo, že pro všechny zkoumané varianty kromě jedné byly předpokládané koncentrace tylosinu nižší než hodnoty předpokládaných koncentrací bez účinku (NOEC). S použitím maximální předpokládané koncentrace v povrchové vodě pro Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules (4,44 µg/l) byl poměr PEC/PNEC 1,1.

Na základě skutečnosti, že koncentrace určené pomocí modelů FOCUS představují vrcholové hodnoty a tím nadhodnocují riziko, společnost Huvepharma NV vypočítala koncentrace časově váženého průměru (TWA PEC) a přepočítala poměr PEC/PNEC pro tu variantu, kde bylo zjištěno riziko. Hodnota TWA PEC byla vypočtena pro 3 dny, což odpovídá trvání studie na vodních řasách (sinicích). Pomocí tohoto přístupu došla společnost Huvepharma NV k závěru, že maximální předpokládaná koncentrace v povrchové vodě může být upravena z hodnoty 4,44 µg/l na 1,77 µg/l, což vede k poměru TWA PEC/PNEC 0,42 a podle žadatele ukazuje, že Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules nepředstavuje riziko pro řasy (sinice).

Společnost Huvepharma NV rovněž zvažovala, že může být provedeno další zpřesnění vzhledem k odbourávání v průběhu skladování mrvy, jak je uvedeno výše ve vztahu k fyto toxicitě. Toto by mělo za následek snížení TWA PEC z 1,77 µg/l na 0,40 µg/l a vedlo by k poměru PEC/PNEC 0,10.

Výbor CVMP nicméně usoudil, že existují obavy ohledně zpřesňování prováděných na hodnotách PEC za použití modelů FOCUS; obzvláště ohledně použití časově váženého průměru ve vztahu ke studii zkoumající sinice a použití hodnoty DT_{50} 19,15 dní v modelech FOCUS, kdy geometrický průměr DT_{50} předložený společností Huvepharma NV byl 51 dní. Kromě toho nemůže být přijato upřesnění pro odbourávání v mrvě, a proto výbor na základě dostupných údajů nepovažoval za vhodné opustit přístup celkového rezidua při hodnocení přípravku Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules.

Výbor rovněž poznamenal, že s ohledem na studii zkoumající sinice (řasy) by logičtějším postupem bylo zpřesnění podle doporučení Tier IIB za použití studijní hodnoty NOEC s hodnotou AF 10.

2.2.3 Účinky na vodní bezobratlé

Účinky na organismy *Daphnia magna* byly stanoveny na základě údajů z publikované literatury. Hodnota EC50 pro 48hodinové přežití *Daphnia magna* při vystavení tylosinu byla 680 mg/l. Hodnota PNEC (EC50/1000) byla tudíž odvozena jako 680 µg/l; hodnotící faktor 1000 je v souladu s pokyny VICH GL38.

Při použití těchto údajů a předpokládaných hodnot $PEC_{\text{povrchová voda}}$ byly všechny poměry PEC/PNEC nižší než 1, což ukazuje nízké riziko pro vodní bezobratlé.

2.2.4 Účinky na ryby

Byla předložena studie prováděná za účelem hodnocení akutní toxicity tylosin tartrátu pro pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*). Studie byla provedena v souladu s pokyny OECD 203. Zkoumané ryby byly vystaveny vodnému roztoku tylosin tartrátu v jediné koncentraci 100 mg/l po dobu 96 hodin při teplotě přibližně 14 °C v podmínkách semistatického testu. Hodnota 96hodinové LC50 vycházející z přibližné testované koncentrace byla větší než 100 mg/l a odpovídající hodnota NOEC byla 100 mg/l. Hodnota EC50 z této studie byla posouzena jako větší než 100 mg/l a PNEC (EC50/1000) byla posouzena jako větší než 100 µg/l; hodnotící faktor 1000 je v souladu s pokyny VICH GL38.

Při použití údajů z výše uvedené studie a předpokládaných hodnot $PEC_{\text{povrchová voda}}$ byly všechny poměry PEC/PNEC nižší než 1, což ukazuje nízké riziko pro ryby.

2.2.5 Shrnutí hodnocení rizika pro vodní organismy

Očekává se nízké riziko pro ryby a vodní bezobratlé. Na základě předložených informací však nelze vyloučit riziko pro sinice. Bez hodnocení Tier IIB nelze žádné další závěry ohledně rizika pro sinice učinit.

3. Opatření ke snížení rizika

Úvaha o omezení souhrnu údajů o přípravku odstraněním jednotlivých indikací nebo cílových druhů zvířat není v současnosti vhodná, neboť přesvědčivé hodnocení rizika pro suchozemské a vodní prostředí nemůže být provedeno z důvodů uvedených výše. Nedostatek spolehlivých údajů o účincích na rostliny a mikroorganismy znamená, že snížení expozice, tj. snížení $PEC_{\text{půda}}$ omezením indikací a druhů, nemění možnost, že riziko je nepřijatelné.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ A ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že:

- nelze učinit žádný závěr o dlouhodobém vlivu na přeměnu dusičnanů půdními mikroorganismy,
- nelze učinit žádný závěr o účincích na suchozemské rostliny,
- na základě dostupných údajů nelze vyloučit riziko pro sinice,
- omezení souhrnu údajů o přípravku odstraněním jednotlivých indikací nebo cílových druhů zvířat není v současnosti vhodné, neboť nemůže být provedeno přesvědčivé hodnocení rizika pro suchozemské a vodní prostředí.

Výbor CVMP je tedy toho názoru, že žádost pro přípravek Pharmsin 100 % W/W Water Soluble Granules a přípravky souvisejících názvů nesplňuje kritéria pro registraci, pokud jde o riziko pro životní prostředí, stanovené v článku 12(3)(j) směrnice 2001/82/EC, pozměněný směrnicí 2004/28/EC.