

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SILY TERINÁRNEHO LIEKU, DRUHOV ZVIERAT,
SPÔSOBU PODÁVANIA, ŽIADATEĽOV/DRŽITEĽOV POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA
TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Dávkovanie a spôsob podávania
Holandsko ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojler, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Rakúsko ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojler, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Belgicko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojler, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojler, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojler, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojler, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka

¹ Vydané povolenie na uvedenie lieku na trh

Členský štát	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Dávkovanie a spôsob podávania
Nemecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpuštné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlerý, kurčatá, morký a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpuštné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlerý, kurčatá, morký a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Írsko ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpuštné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlerý, kurčatá, morký a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Taliansko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Tylmasin 100% W/W granule rozpuštné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlerý, kurčatá, morký a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Poľsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpuštné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlerý, kurčatá, morký a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpuštné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlerý, kurčatá, morký a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka

Členský štát	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Dávkovanie a spôsob podávania
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlery, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Španielsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granule na perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlery, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka
Spojené kráľovstvo1	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgicko	Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode	Perorálny roztok	100% w/w	Ošípané, brojlery, kurčatá, morky a teľatá	Perorálne podávanie prostredníctvom pitnej vody, mlieka alebo náhrady mlieka

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA VYDAŤ NOVÉ POVOLENIA NA
UVEDENIE NA TRH A ZRUŠENIA EXISTUJÚCICH POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH**

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA

1. Úvod

Liek Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode a s ním súvisiace názvy je dostupný vo forme granúl rozpustných vo vode obsahujúcich tylozín tartrát, čo je makrolidové antibiotikum. Liek je generický liek referenčného lieku Tylan W.O a je určený na nasledujúce použitie:

- V prípade ošípaných: na liečbu a prevenciu črevnej adenomatózy (ileitída) ošípaných zapríčinených baktériou *Lawsonia intracellularis* a na liečbu a prevenciu enzootickej pneumónie spôsobenej mikroorganizmami *Mycoplasma hyopneumoniae* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- V prípade teliat: na liečbu a prevenciu pneumónie spôsobenej druhom *Mycoplasma*;
- V prípade kurčiat (brojlerov): na liečbu a prevenciu chronických respiračných ochorení (CRD) zapríčinených mikroorganizmami *Mycoplasma gallisepticum* a *Mycoplasma synoviae* a na liečbu a prevenciu nekrotickej enteritídy zapríčinených mikroorganizmom *Clostridium perfringens*;
- V prípade moriek na liečbu a prevenciu infekčnej sínusitídy zapríčinených mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum*.

Počas decentralizovaného postupu vznikli výhrady, že liek Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode môže predstavovať potenciálne závažné riziká pre verejné zdravie týkajúce sa rizík pre riasy a suchozemské rastliny. Bola spochybnená najmä dostatočnosť predložených údajov o účinkoch na vodné a suchozemské organizmy (vrstva A), pretože tieto údaje neumožňujú vyvodiť záver o hodnotení environmentálnych rizík.

Výbor CVMP vo svojom stanovisku zo dňa 10. decembra 2008 usúdil, že predložená štúdia skúmajúca premenu dusíka je nedostatočná a že z tejto štúdie sa nemôžu vyvodiť jasné závery, a predložené výsledky testu preto nevyklúčujú riziká pre pôdne mikroorganizmy. Podobne aj štúdia skúmajúca suchozemské rastliny sa považovala za nedostatočnú a v dôsledku pochybností o koncentráciách NOEC odvodených v štúdii sa nie je možné riziká pre rastliny vylúčiť.

V podrobných dôvodoch na preskúmanie stanoviska spoločnosti Huvepharma NV sa uvádza, že údaje zo štúdie skúmajúcej pôdnu nitrifikáciu a zo štúdie skúmajúcej rast rastlín sú v súlade so súčasným usmernením a mali by sa považovať za presvedčivé. Rozhodnutie o prijateľnosti údajov z týchto štúdií malo kľúčový význam pre preskúmanie, a preto boli obidve štúdie kriticky prehodnotené.

2. Hodnotenie environmentálnych rizík

Spoločnosť Huvepharma NV predložila hodnotenie environmentálnych rizík lieku Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode, ktoré celkovo zodpovedalo stanoveným usmerneniam a odporúčaniam. Výbor CVMP však nesúhlasí s prístupom a závermi určitých častí hodnotenia, a teda ani s celkovými závermi hodnotenia environmentálnych rizík.

Výsledkom hodnotenia environmentálnych rizík vo fáze I podľa usmernenia VICH boli predpokladané koncentrácie v životnom prostredí (PEC) pre liek Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode pre všetky cieľové druhy vyššie ako 100 µg/kg, a preto vyžadovali hodnotenie v II. fáze. Hodnoty koncentrácií PEC_{pôda} sú: teľatá: 3 199 µg/kg; ošípané: 1 738 µg/kg; brojlery: 4 435 µg/kg a morky 2 210 µg/kg.

Aspekty hodnotenia vo fáze II posudzované počas tohto konania zahŕňajú účinky na suchozemské prostredie a účinky na vodné prostredie.

2.1 Riziko pre suchozemské prostredie

2.1.1 Účinky na pôdne bezstavovce

Hodnotenie účinkov lieku Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode na pôdne bezstavovce bolo založené na jednej uverejnenej štúdii. Experimenty zahŕňajú účinky tylozínu v koncentráciách 0 až 5 000 mg/kg pôdy (sušina) na chvostokoky, dážďovky a bezstavovce čeľade Enchytraeidae, ale nevyužili sa pri nich štandardizované metódy.

Na základe najnižších hlásených koncentrácií EC10 149 mg/kg (sušina) a použitia faktora hodnotenia (AF) 10 sa pre pôdne bezstavovce môže odvodiť koncentrácia PNEC 14,9 mg/kg .

Výsledné pomery PEC/PNEC sú nižšie ako 1 pre všetky štyri cieľové živočíšne druhy, a preto sa môže vyvodiť záver, že riziká pre pôdne bezstavovce sú nízke.

2.1.2 Účinok na tvorbu dusičnanov prostredníctvom pôdnych mikroorganizmov

Bola predložená štúdia skúmajúca premenu dusíka v pôde; táto štúdia sa uskutočnila na základe usmernenia OECD č. 216, ale nie podľa špecifikácií GLP a s určitými úpravami protokolu testovania. Podávanie hlásení a analýza výsledkov sa neriadili usmernením OECD. V štúdii sa použili koncentrácie tylozínu v pôde 7 264 µg/kg, ktoré boli odvodené od maximálnej koncentrácie PEC tylozínu v pôde v dôsledku použitia iných foriem lieku Pharmasin, a 5-násobok, 10-násobok, 25-násobok a 125-násobok tejto maximálnej hodnoty PEC.

V neprospech štúdie svedčí množstvo odchýlok, ktoré sú opísané ďalej.

Ak má byť štúdia skúmajúca pôdnu nitrifikáciu platná, rozdiel medzi kontrolnými opakovaniami by mal byť menší ako $\pm 15\%$. Štúdia úplne nespĺňa toto kritérium, nakoľko rozdiely medzi 2 opakovaniami kontrolnej pôdy na 14. deň boli väčšie ako 15 %.

Od usmernenia OECD sa zistilo niekoľko odchýlok: biomasa v testovanej pôde bola menšia ako sa požaduje na 0. deň; nebolo jasné, či sa pôda skladovala viac ako 3 mesiace pred uskutočnením štúdie; maximálna kapacita zadržiavania vody nebola predložená, a preto nebolo možné vyvodiť záver, či pôda v tejto štúdii spĺňa požiadavky na obsah vlhkosti. Tieto odchýlky od usmernenia OECD možno prispeli k veľkým štandardným odchýlkam, ktoré sa pozorovali v tvorbe dusičnanov v každom časovom bode a v testovaných koncentráciách.

Nebola predložená miera tvorby dusičnanov podľa požiadaviek usmernenia OECD; namiesto toho bola predložená koncentrácia dusičnanov v každom časovom bode. Neskôr boli predložené údaje vo forme, ktorá umožňovala porovnanie tvorby dusičnanov medzi kontrolnou a ošetrovanou pôdou.

V kontrolnej pôde sa pozorovala veľmi nízka tvorba dusičnanov medzi nultým a siedmym dňom, ale tento jav sa nepozoroval v neskorších časových bodoch. Voľbu najnižšej koncentrácie PEC na úrovni 7 264 µg/kg možno hodnotiť negatívne, pretože ide o 1,6-násobok maximálnej koncentrácie $PEC_{pôda}$ vytvorenej pri použití tohto lieku; táto voľba však bola v hlásení odôvodnená ako konzervatívny prístup.

Rozdiel v tvorbe dusičnanov medzi kontrolou a najnižšou (1X) koncentráciou PEC na 28. deň je 23 %, čo je len trochu menej ako 25 % maximálnej hodnoty povolenej usmernením OECD. Po zvážení všetkých uvedených problémov so štúdiou je skutočnosť, že sa táto hodnota blíži k maximálnemu povolenému rozdielu, dôvodom na výhradu.

Po dôkladnom vyhodnotení všetkých informácií sa usudzuje, že v dôsledku neprimeranosti predložených údajov nemôže táto štúdia poslúžiť ako základ na prijatie jasných záverov. Výsledky tejto štúdie nemožno použiť pri hodnotení environmentálnych rizík.

2.1.3 Účinky na klíčenie a rast rastlín

Predložená štúdia rastlinnej toxicity bola založená na usmernení OECD č. 208, ale nebola vedená podľa GLP. Uskutočnila sa štúdia skúmajúca päť rastlinných druhov, pričom jeden druh bol jednoklíčnolistový (pšenica) a štyri druhy boli dvojklíčnolistové (cuketa, šarlátová fazuľa, reďkovka a slnečnica), na stanovenie účinkov tylozín tartrátu v koncentráciách niekoľkonásobne prevyšujúcich maximálnu koncentráciu PEC pre iné formy lieku Pharmasin vypočítané pre koncentráciu 7 264,2 µg/kg na klíčenie semenáčov a skorý rast vyšších rastlín po expozícii testovanej látke v piesčito-ílovitej pôde. Len v prípade cukety bola jedna koncentrácia nižšia ako táto koncentrácia PEC (0,25 PEC).

V štúdiu skúmajúcej rastliny sa zistilo niekoľko závažných nedostatkov. Keďže klíčenie bolo vyjadrené ako percento kontroly, v hlásení nie je možné dospieť k záveru, že boli splnené kritériá na klíčenie semenáčov, čo predstavuje najmenej 70 %. Semenáče by nemali prejavovať viditeľné fytotoxické účinky (napr. chloróza, nekróza, vädnutie, deformácie listov a stoniek) a rastliny by mali prejavovať len normálnu variabilitu, čo sa týka rastu a morfológie konkrétnych druhov. V prípade všetkých rastlinných druhov sa najmenej v jednej testovanej koncentrácii pozorovala čiastočná chloróza, rozsiahla chloróza a rozsiahla chloróza pri vädnutí listov, ale informácie o fytotoxicite neboli predložené pre kontroly, a tak sa dospelo k záveru, že toto kritérium nebolo splnené. Keďže výsledky kontrolných semenáčov neboli hlásené, nie je možné dospieť k záveru, či je počas štúdie priemerné prežitie vyklíčených kontrolných semenáčov najmenej 90 %, ako to požaduje usmernenie OECD. V hlavnej štúdiu sa testovanie pšenice, reďkovky a šarlátovej fazule uskutočnilo 3 týždne pred testom cukety a slnečnice. V hlásení nie sú podrobné záznamy o skleníkových podmienkach s výnimkou teploty, takže nie je možné dospieť k záveru, či boli podmienky prostredia rovnaké. Keďže testy sa uskutočnili v časovom odstupe 3 týždňov, nie je pravdepodobné, že podmienky boli rovnaké.

Mnohé opísané nedostatky vznikli na základe nedostatočného podávania hlásení o štúdiu, čo nie je v súlade s požiadavkami usmernenia OECD a môže to byť dôsledok použitia laboratória, ktoré nespĺňa požiadavky GLP. Kľúčovou chybou v hlásení je absencia tabuliek pre všetky parametre určené v štúdiu, napríklad pre kontrolné skupiny žiadnej testovanej rastliny nie je hlásený počet vyklíčených semien a biomasa (rast).

Na základe predložených informácií nie je možné povedať, či boli počas štúdie splnené dve z týchto kritérií, najmenej 70 % klíčivosť semenáčov a najmenej 90 % priemerné prežitie vyklíčených kontrolných semenáčov. Ďalšie dve kritériá prijateľnosti neboli splnené, a to, že semenáče neprejavovali viditeľnú fytotoxicitu a podmienky prostredia neboli rovnaké. Z predložených informácií sa nemôže vyvodiť, že všetky požadované kritériá prijateľnosti pre tento typ štúdie boli splnené.

Štúdia skúmajúca rastliny nespĺňala požiadavky usmernenia VICH v II. fáze, pokiaľ ide o hodnotenie rizika pre rastliny. Prvý hlavný experiment sa uskutočnil na pšenici, reďkovke a šarlátovej fazuli. Táto časť experimentu sa môže považovať za štúdiu vrstvy A skúmajúcu tri druhy. Na splnenie usmernenia VICH pri postupe k vrstve B by sa mal znova testovať najcitlivejší druh z vyššie uvedeného experimentu, t. j. reďkovka, spolu s dvomi ďalšími druhmi rovnakej kategórie. To sa nestalo. Namiesto toho sa začal druhý hlavný experiment, v ktorom sa použili len dva ďalšie druhy, cuketa a slnečnica. Tento experiment sa začal o tri týždne neskôr ako prvý experiment. Preto sa usudzuje, že rozvrh druhého experimentu má závažný nedostatok, pretože do tohto experimentu mala byť zaradená reďkovka. Požiadavky usmernenia VICH neboli splnené.

Najnižšia koncentrácia EC50 určená v štúdiu sa týkala reďkovky a bola 149,9 mg/kg, pričom najnižšie hodnoty NOEC a LOEC boli v prípade cukety pri 45,4 mg/kg, respektíve 90,8 mg/kg.

Spoločnosť Huvepharma NV predložila štatistickú analýzu pre navrhnuté koncentrácie LOEC a NOEC pre tri druhy (cuketa, reďkovka a slnečnica). Nebolo predložené žiadne odôvodnenie skutočnosti,

že sa nestanovili koncentrácie LOEC a NOEC pre pšenicu a šarlátovú fazuľu. Spoločnosť Huvepharma NV trvala na použití koncentrácií NOEC a AF 10 zo štúdie pre spresnenie vo vrstve B. Navrhnutú koncentráciu NOEC však nemožno akceptovať, nakoľko informácie o štatistickej analýze boli predložené len pre tri druhy. Preto sa určila koncentrácia PNEC 1,499 mg/kg na základe najnižšej EC50 na úrovni 149,9 mg/kg s použitím AF 100. Spresnenie vrstvy B preto nie je realizovateľné.

Výsledné pomery PEC/PNEC sú 1,16 (ošípané), 2,986 (brojlery), 1,47 (morky) a 2,13 (teľatá), t. j. vedú ku kvocientu rizika (RQ) vyššiemu ako 1, z čoho vyplýva potenciálne riziko.

Spoločnosť Huvepharma NV tiež navrhla upresniť hodnotenie rizika pre rastliny na základe posúdenia degradácie počas skladovania hnoja Bola predložená nová štúdia a niekoľko uverejnených štúdií, ktoré skúmali rozklad tylozínu v hnoji hovädzieho dobytku, ošípaných a hydiny a v pôdnych/hydinových zmesiach. V štúdiu skúmajúcej rozklad sa však preukázalo, že nebolo možné zistiť tylozín A, čo mohlo byť v dôsledku degradácie látky, ale aj v dôsledku tvorby hraničných rezíduí, ktoré mohli byť dostupné v pôde.

Jedna štúdia skúmajúca hnoj moriek opisuje rýchle vymiznutie tylozínu v aeróbných a sterilných podmienkach s polčasom (DT_{50}) 4,9 dňa. Ďalšie štúdie skúmajúce degradáciu v hnoji naznačujú významnú úlohu pre biodegradáciu, čo vedie k rozdielu medzi sterilnými a nesterilnými podmienkami, čo sa nepozoruje v tejto konkrétnej štúdiu. Hodnota DT_{50} v hnoji uvedená v literatúre a v štúdiu skúmajúcej vymiznutie látky bola vo veľkej miere podobná. Hodnota DT_{50} 7,6 dňa pre exkrementy kurčiat sa môže akceptovať ako realistická konzervatívna hodnota. Výbor CVMP však na základe predložených informácií o degradácii v hnoji usudzuje, že od prístupu celkových rezíduí tylozínu nemožno upustiť.

Dokonca aj pri navrhnutom spresnení pre degradáciu v hnoji sa získajú hodnoty RQ vyššie ako 1, keď je stanovenie účinku na rastliny založené na koncentrácii EC50 s AF 100.

Na základe predložených údajov nie je možné určiť riziká pre rastliny.

Výsledky tejto štúdie nemožno považovať za spoľahlivé a nemožno ich použiť pri hodnotení environmentálnych rizík.

2.1.4 Súhrn hodnotenia rizika pre suchozemské prostredie

Z predložených údajov nevyplývajú riziká pre pôdne bezstavovce.

V dôsledku nespoľahlivosti predložených údajov o účinkoch tylozínu na pôdnu nitrifikáciu sa nemôže vyvodiť žiadny záver o účinkoch lieku Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode na pôdne mikroorganizmy. Na vyvodenie záveru o rizikách pre pôdne mikroorganizmy by bola potrebná nová štúdia so stanovením tvorby dusičnanov pokračujúca aj po 28. dni.

V dôsledku zlyhania štúdie o klíčení a raste rastlín na splnenie všetkých kritérií platnosti pre takúto štúdiu nie sú dostupné žiadne koncentrácie PNEC pre rastliny, a preto sa nemôže vyvodiť žiadny záver o účinkoch lieku Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode na suchozemské rastliny. Na vyvodenie záveru o rizikách pre rastliny by bola potrebná nová štúdia.

V súčasnosti sa nemôžu vylúčiť riziká pre suchozemské prostredie.

2.2 Riziko pre vodné organizmy

2.2.1 Predvídanie koncentrácií v povrchovej vode

Koncentrácie tylozínu v povrchovej vode a podzemnej vode boli odhadnuté pomocou metód opísaných v revidovanom usmernení výboru CVMP o hodnotení vplyvu na životné prostredie pre veterinárne lieky (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Vypočítané hodnoty PEC_{podzemná voda} pre ošípané, brojlery, morky a teľatá boli 6,43, 16,4, 8,17 a 11,8 µg/l. Vypočítané hodnoty PEC_{povrchová voda} pre rovnaké druhy boli 2,14, 5,47, 2,72 a 3,93 µg/l.

Tieto koncentrácie PEC sa považovali za prijateľné.

2.2.2 Účinky na riasy (kyanobaktérie)

Bola predložená štúdia na stanovenie účinku tylozín tartrátu na rast sladkovodnej kyanobaktérie *Anabaena flos-aquae*. Štúdia sa uskutočnila v súlade s usmernením OECD č. 201. Kyanobaktéria *Anabaena flos-aquae* bola vystavená rôznym koncentráciám vodného roztoku tylozín tartrátu počas 72 hodín. Testované koncentrácie sa počas doby testovania znižovali, a preto sa považovalo za opodstatnené zakladať výsledky na geometrickom priemere meraných testovaných koncentrácií. Hodnoty EC50 založené na geometrickom priemere testovanej koncentrácie boli 1,5 mg/l pre inhibíciu miery rastu a 0,42 mg/l pre inhibíciu výnosu. Na základe tejto hodnoty EC50 sa vypočítala koncentrácia PNEC 4,2 µg/l (PNEC zodpovedajúca EC 50/100); faktor hodnotenia 100 je v súlade s usmernením VICH GL38.

Pri hodnotení sa nepoužil predtým hlásený parameter pre *Microcystis aeruginosa*, pretože nebol v súlade s príslušným usmernením OECD č. 201.

Pri použití uvedenej hodnoty PNEC a odhadnutých hodnôt $PEC_{\text{povrchová voda}}$ boli všetky odvodené pomery PEC/PNEC pre ošípané, morcky a teľatá nižšie ako 1. Pomer PEC/PNEC odvodený pomocou koncentrácie PEC pre brojlery (5,47 µg/l) bol však 1,30, čo naznačuje riziká toxicity pre kyanobaktérie (modrozelené riasy).

V dôsledku týchto evidentných environmentálnych rizík spoločnosť Huvepharma NV urobila ďalší výskum s cieľom upresniť odhady PEC pomocou modelovania vyšších vrstiev a údajov o degradácii látky v hnoji.

Liek Pharmsin 100% W/W granule rozpustné vo vode sa hodnotil pomocou modelov, ktoré vytvorilo Fórum pre koordináciu pesticídových modelov a ich použitie (FOCUS) podľa odporúčania revidovaného usmernenia výboru CVMP o hodnotení vplyvu na životné prostredie pre veterinárne lieky (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). V prípade väčšiny preskúmaných scenárov zahŕňajúcich ovzdušie a vodné nádrže boli koncentrácie tylozínu nižšie ako 0,001 µg/l. Maximálna predpokladaná koncentrácia v povrchovej vode bola 4,44 µg/l.

Porovnanie koncentrácií v povrchovej vode získané pomocou modelov FOCUS so stanovenou koncentráciou PNEC (4,2 µg/l) preukázalo, že vo všetkých preskúmaných scenároch okrem jedného boli predpokladané koncentrácie tylozínu nižšie ako predpokladané koncentrácie, ktoré nemali žiadny účinok. Avšak pomer PEC/PNEC získaný pomocou maximálnej predpokladanej koncentrácie v povrchovej vode pre liek Pharmsin 100% W/W granule rozpustné vo vode (4,44 µg/l) bol 1,1.

Na základe toho, že koncentrácie odhadnuté pomocou modelovania FOCUS predstavujú maximálne hodnoty a tak sa tieto riziká preceňujú, spoločnosť Huvepharma NV vypočítala priemernú koncentráciu v závislosti od času (TWA PEC) a znova vypočítala pomer PEC/PNEC pre scenár, v ktorom boli riziká identifikované. Koncentrácia TWA PEC bola vypočítaná pre 3 dni, pretože to zodpovedá dĺžke štúdie skúmajúcej modrozelené riasy (kyanobaktérie). Spoločnosť Huvepharma NV pomocou tohto prístupu dospela k záveru, že maximálna predpokladaná koncentrácia v povrchovej vode by sa mala zrevidovať zo 4,44 µg/l na 1,77 µg/l, čo vedie k pomeru TWA PEC/PNEC 0,42, z čoho podľa žiadateľa vyplýva, že liek Pharmsin 100% W/W granule rozpustné vo vode nepredstavuje riziká pre modrozelené riasy (kyanobaktérie).

Spoločnosť Huvepharma NV tiež usúdila, že ďalšie spresnenie by sa malo uskutočniť na výpočet degradácie počas skladovania hnojiva, ako bolo uvedené vyššie vo vzťahu k fytotoxicite. To by malo za účinok zníženie TWA PEC z 1,77 µg/l na 0,40 µg/l, čo by viedlo k pomeru PEC/PNEC 0,10.

Výbor CVMP však usúdil, že existujú výhrady týkajúce sa týchto spresnení koncentrácií PEC pomocou modelovania FOCUS; najmä pri použití priemerov v závislosti od času vo vzťahu k akútnej štúdii skúmajúcej kyanobaktérie a pri použití hodnoty DT_{50} 19,15 dňa v modeloch FOCUS, keď bol geometrický priemer DT_{50} prezentovaný spoločnosťou Huvepharma NV 51 dní. Spresnenie pre

degradáciu v hnoji sa okrem toho nemôže prijať a výbor preto na základe dostupných údajov nepovažoval za vhodné upustiť od prístupu celkových rezíduí pri hodnotení lieku Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode.

Výbor tiež poznamenal, že pokiaľ ide o štúdiu skúmajúcu kyanobaktérie (modrozelené riasy), spresnenie na základe odporúčaní pre vrstvu IIB pomocou štúdie NOEC s AF 10 by predstavovalo logickejší prístup.

2.2.3. Účinky na vodné bezstavovce

Na základe údajov z uverejnenej literatúry sa stanovili účinky lieku na bezstavovce druhu *Daphnia magna*. Hodnota EC50 pre 48-hodinové prežitie bezstavovcov druhu *Daphnia magna* vystavených tylozín tartrátu bola 680 mg/l. Preto sa dospelo k záveru, že koncentrácia PNEC (EC50/1000) bude 680 µg/l; faktor hodnotenia 1 000 je v súlade s usmernením VICH GL38.

S použitím týchto údajov a odhadnutých hodnôt $PEC_{\text{povrchová voda}}$ boli všetky pomery PEC/PNEC nižšie ako 1, z čoho vyplývajú malé riziká pre vodné bezstavovce.

2.2.4 Účinky na ryby

Bola predložená štúdia na stanovenie akútnej toxicity tylozín tartrátu pre pstruha dúhového (*Oncorhynchus mykiss*). Štúdia sa uskutočnila v súlade s usmernením OECD č. 203. Testované ryby boli vystavené vodnému roztoku tylozín tartrátu v jednej koncentrácii 100 mg/l počas obdobia 96 hodín pri teplote približne 14 °C za semistatických podmienok testovania. Hodnota LC50 za dobu 96 hodín založená na nominálnej testovanej koncentrácii bola vyššia ako 100 mg/l a zodpovedajúca koncentrácia NOEC bola 100 mg/l. Dospelo sa k záveru, že hodnota EC50 z tejto štúdie bude vyššia ako 100 mg/l a že hodnota PNEC (EC50/1000) bude vyššia ako 100 µg/l; faktor hodnotenia 1 000 je v súlade s usmernením VICH GL38.

S použitím údajov z uvedenej štúdie a odhadnutých hodnôt $PEC_{\text{povrchová voda}}$ boli všetky pomery PEC/PNEC nižšie ako 1, z čoho vyplývajú malé riziká pre ryby.

2.2.5 Súhrn hodnotenia rizika pre vodné organizmy

Očakávajú sa nízke riziká pre ryby a vodné bezstavovce. Na základe predložených informácií sa však nemôžu vylúčiť riziká pre kyanobaktérie. Bez hodnotenia vrstvy II-B nemožno vyvodiť žiadne ďalšie závery o rizikách pre kyanobaktérie.

3. Opatrenia na zmiernenie rizík

Obmedziť súhrn charakteristických vlastností lieku buď odstránením indikácií samotných alebo cieľových druhov a indikácií nie je v súčasnosti možné, nakoľko podľa uvedených dôvodov sa nemôže uskutočniť presvedčivé hodnotenie rizík pre suchozemské a vodné prostredie. Nedostatok spoľahlivých údajov o účinkoch na rastliny a mikroorganizmy znamená, že zníženie expozície, t. j. zníženie hodnoty $PEC_{\text{pôda}}$ obmedzením indikácií a druhov, nezmení potenciál pre neprijateľné riziká.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA A ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže:

- nemožno vyvodiť žiadny záver o dlhodobom vplyve na premenu dusíka prostredníctvom pôdnych mikróbov;
- nemožno vyvodiť žiadny záver o účinkoch na suchozemské rastliny;
- na základe dostupných údajov nie je možné vylúčiť riziko pre kyanobaktérie;
- obmedziť súhrn charakteristických vlastností lieku buď odstránením indikácií samotných alebo cieľových druhov a indikácií je v súčasnosti nevhodné, pretože sa nemôže uskutočniť presvedčivé hodnotenie rizika pre suchozemské a vodné prostredie.

Výbor CVMP sa preto domnieva, že žiadosť pre liek Pharmasin 100% W/W granule rozpustné vo vode a súvisiace názvy nespĺňa kritériá na povolenie na uvedenie lieku na trh vzhľadom na environmentálne riziká stanovené v článku 12(3)(j) smernice 2001/82/ES, v znení smernice 2004/28/ES.