

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL ZA UPORABO V
VETERINARSKI MEDICINI, ŽIVALSKIH VRST, POTI UPORABE ZDRAVILA IN
PREDLAGATELJEV/IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

Država članica	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila
Nizozemska ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Avstrija ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Bolgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Češka republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Nemčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku

¹ Dovoljenje za promet z zdravilom odobreno.

Država članica	Predlagatelj/imetni k dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila
Madžarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Irska ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Portugalska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Romunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	zrnca za peroralno raztopino	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku
Združeno kraljestvo ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	peroralna raztopina	100 % m/m	prašiči, pitovni piščanci, kokoške, purani in teleta	peroralno dajanje v pitni vodi, mleku ali mlečnem nadomestku

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAVRNITEV ODOBRITEV NOVIH DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN PREKLIC OBSTOJEČIH DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA

1. Uvod

Zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules in z njim povezana imena so v obliki vodotopnih zrn, ki vsebujejo tilozin tartrat, ki je makrolidni antibiotik. Je generično zdravilo na podlagi referenčnega zdravila Tylan W.O in ima naslednje indikacije:

- Pri prašičih: za zdravljenje in preprečevanje prašičje črevesne adenomatoze (ileitisa), ki je povezana z boleznijo *Lawsonia intracellularis*, ter za zdravljenje in preprečevanje enzootične pljučnice, ki jo povzročata *Mycoplasma hyopneumoniae* in *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pri teletih: za zdravljenje in preprečevanje pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma spp.*;
- Pri piščancih (pitovnih piščancih, kokoškah): za zdravljenje in preprečevanje kroničnih boleznih dihalnih poti, ki jih povzročata *Mycoplasma gallisepticum* in *Mycoplasma synoviae*, ter za zdravljenje in preprečevanje nekrotičnega enteritisa, ki ga povzroča *Clostridium perfringens*;
- Pri puranih: za zdravljenje in preprečevanje infekcijskega sinusitisa, ki ga povzroča *Mycoplasma gallisepticum*.

Med decentraliziranim postopkom so se pojavili zadržki, da lahko zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules pomeni možno resno tveganje za javno zdravje v obliki tveganja za alge in kopenske rastline. Največ vprašanj je bilo glede zadostnosti predloženih podatkov o učinkih na vodne in kopenske organizme (stopnja A), saj na podlagi teh podatkov ni mogoče narediti zaključkov o oceni tveganja za okolje.

CVMP je v svojem mnenju z dne 10. decembra 2008 ugotovil, da je predložena študija pretvorbe dušika nezadostna in da ne omogoča trdnih zaključkov, kar pomeni, da predloženi rezultati preskusov ne izključujejo tveganja za mikroorganizme prsti. Študija s kopenskimi rastlinami se je podobno štela za nezadostno, zaradi negotovosti glede vrednosti NOEC (koncentracij brez opaznega učinka), izpeljanih iz študije, pa prav tako ni bilo mogoče izključiti tveganja za rastline.

Družba Huvepharma NV je v podrobnih podlagah za ponovni pregled mnenja dokazovala, da so podatki iz študije nitrifikacije v prsti ter študije rasti rastlin skladni s trenutnimi smernicami, zato jih je treba šteti za dokončne. Za ponovni pregled je bila ključna odločitev o sprejemljivosti podatkov iz teh študij in zato sta bili obe študiji ponovno kritično ovrednoteni.

2. Ocena tveganja za okolje

Družba Huvepharma NV je za zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules predložila oceno tveganja za okolje, ki je bila na splošno pripravljena v skladu z uveljavljenimi smernicami in priporočili. CVMP se ne strinja s pristopom in zaključki v posameznih delih ocene in posledično s splošnimi zaključki ocene tveganja za okolje.

V I. fazi ocenjevanja tveganja za okolje, upoštevajoč smernico VICH, so za zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules pri vseh ciljnih živalskih vrstah ugotovili predvidene koncentracije v okolju (PKO) v prsti nad 100 µg/kg, kar zahteva II. fazo ocenjevanja. Vrednosti PKO_{prst} so: teleta: 3199 µg/kg; prašiči: 1738 µg/kg; pitovni piščanci: 4435 µg/kg in purani 2210 µg/kg.

V tem napotitvenem postopku se obravnavajo deli ocene II. faze o učinkih na kopenski del in o učinkih na vodni del.

2.1 Tveganje za kopenski del

2.1.1 Učinki na nevretenčarje v prsti

Vrednotenje učinkov zdravila Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules na nevretenčarje v prsti je temeljilo na objavljeni študiji. Poskusi obsegajo učinke tilozina pri koncentracijah od 0 do 5000 mg/kg prsti (suha masa) na skakače, deževnike in enhitreje, vendar niso bile uporabljene standardizirane metode.

Na podlagi najnižje objavljene vrednosti EC10 149 mg/kg (suha masa) in ob uporabi faktorja vrednotenja (AF) 10 se lahko za nevretenčarje v prsti določi PKBU (predvidena koncentracija brez učinka) 14,9 mg/kg.

Nastala razmerja PKO/PKBU so za vse štiri ciljne živalske vrste manjša od 1, zato lahko zaključimo, da je tveganje za nevretenčarje v prsti majhno.

2.1.2 Učinek na nastajanje nitrata zaradi mikroorganizmov v prsti

Predložena je bila študija pretvorbe dušika v prsti; študijo so izvedli na podlagi smernice OECD št. 216, vendar ne v skladu s specifikacijami DLP ter z nekaj spremembami protokola preskusa. Poročanje in analiza rezultatov nista bila v skladu s smernico OECD. Študija je bila opravljena pri koncentraciji tilozina 7264 µg/kg v prsti, ki je bila izpeljana iz najvišje PKO tilozina v prsti kot posledice uporabe drugih zdravil Pharmasin, ter pri 5-kratni, 10-kratni, 25-kratni in 125-kratni vrednosti te najvišje PKO.

Ugotovljeno je bilo, da ima študija številne nepravilnosti, ki so opisane spodaj.

Študija nitrifikacije v prsti je veljavna, če so razlike med ponovitvami kontrole manjše od ±15 %. Študija ni v celoti skladna s tem merilom, saj so razlike med 2 ponovitvama kontrolne prsti na 14. dan večje od 15 %.

Bilo je nekaj odklonov od smernice OECD: biomasa v preskusni prsti je bila na dan 0 manjša od zahtevane; ni bilo jasno, ali je bila prst shranjena več kot 3 mesece pred izvedbo študije; največja zmogljivost zadržanja vode ni bila navedena, zato ni bilo mogoče ugotoviti, ali je prst ustrezala zahtevam za vsebnost vlage med študijo. Ti odkloni od smernice OECD so lahko prispevali k velikim standardnim odklonom pri nastajanju nitrata v vsaki časovni točki ter za vsako preskušeno koncentracijo.

Hitrost nastajanja nitrata, ki jo zahteva smernica OECD, ni bila navedena; namesto tega je bila za vsako časovno točko podana koncentracija nitrata. Pozneje so bili podatki prikazani na način, ki omogoča primerjavo nastajanja nitrata v kontrolni in preskusni prsti.

V kontrolni prsti je bila med dnevoma 0 in 7 zelo majhna tvorba nitrata, vendar ta pojav v poznejših časovnih točkah ni bil prisoten. Izbira koncentracije 7264 µg/kg kot najnižje PKO je lahko predmet negativne kritike, saj je 1,6-krat večja od največje vrednosti PKO_{prst}, zabeležene pri uporabi tega zdravila, vendar v poročilu izbiro upravičijo s konzervativnim pristopom.

Razlika v nastajanju nitrata med kontrolno prstjo in prstjo z najnižjo (1X) PKO je bila na 28. dan 23 %, kar je le nekoliko pod največjo vrednostjo 25 %, ki jo dovoljuje smernica OECD. Glede na vse zgoraj opisane težave s študijo je dejstvo, da se vrednost približa največji dovoljeni razliki, zaskrbljujoče.

Po skrbni oceni vseh podatkov je ugotovljeno, da zaradi nezadostnosti predloženih podatkov trdni zaključki na podlagi študije niso mogoči. Rezultatov študije ni mogoče uporabiti v vrednotenju tveganja za okolje.

2.1.3 Učinek na pojav in rast rastlin

Predložena je bila študija toksičnosti za rastline na podlagi smernice OECD št. 208, ki pa ni bila opravljena skladno z DLP. Študija je bila opravljena na petih rastlinskih vrstah, eni enokaličnici (pšenica) in štirih dvokaličnicah (bučke, navadni fižol, radič in sončnica), z namenom vrednotenja učinkov tilozin tartrata pri koncentracijah, ki so večkratniki izračunane največje vrednosti PKO za druga zdravila Pharmasin, tj. 7264,2 µg/kg, na kalitev in zgodnjo rast višjih rastlin po izpostavitvi preskušani snovi v peščeni ilovici. Samo pri bučkah je bila ena koncentracija pod tem PKO (0,25 PKO).

V študiji na rastlinah so bile ugotovljene resne pomanjkljivosti. Ker je bila kalitev (pojav) v poročilu izražena kot odstotek v primerjavi s kontrolo, ni bilo mogoče ugotoviti, ali je bilo izpolnjeno merilo kalitve najmanj 70 %. Sadike ne smejo kazati vidnih znakov fitotoksičnih učinkov (npr. kloroze, nekroze, venenja, deformacij listov in stebel), rastline pa morajo kazati samo normalne variacije rasti in morfologije, ki so značilne za posamezno vrsto. Pri vseh rastlinskih vrstah so pri vsaj eni preskusni koncentraciji opazili delno klorozo, obsežno klorozo in obsežno klorozo z venenjem listov, vendar niso bili predstavljeni podatki o fitotoksičnosti pri kontrolah, zato je bilo ugotovljeno, da to merilo ni izpolnjeno. Ker rezultati kontrolnih sadik niso bili navedeni, ni bilo mogoče ugotoviti, ali je bilo povprečno preživetje kaljenih kontrolnih sadik najmanj 90-odstotno med trajanjem študije študije, kar zahteva smernica OECD. V glavni študiji je bil preskus na pšenici, radiču in navadnemu fižolu opravljen 3 tedne pred preskusom na bučkah in sončnici. Podrobnih zapisov o pogojih v rastlinjaku razen temperature v poročilu ni, zato ni mogoče ugotoviti, ali so bili dejavniki okolja enaki. Ker so bili preskusi opravljeni 3 tedne narazen, ni verjetno, da so bili pogoji enaki.

Veliko zgoraj opisanih napak izvira iz slabega poročila o študiji, ki ne upošteva zahtev smernice OECD in je morda posledica uporabe laboratorija, ki ni skladen z DLP. Ključna pomanjkljivost poročila so manjkajoče tabele za vse končne točke, ki so se v študiji določale, npr. število kaljenih semen ter biomasa (rast) v kontrolni prsti za katero koli izmed preskusnih rastlin.

Na podlagi predloženih podatkov ni mogoče ugotoviti, ali sta izpolnjeni dve merili: najmanj 70-odstotna kalitev in najmanj 90-odstotno povprečno preživetje kaljenih kontrolnih sadik med trajanjem študije. Dve drugi merili sprejemljivosti (sadike, ki ne kažejo vidne fitotoksičnosti, in identični pogoji okolja) nista bili izpolnjeni. Iz predloženih podatkov ni mogoče dokazati, ali študija izpolnjuje katero koli zahtevano merilo sprejemljivosti za tovrstno študijo.

Študija na rastlinah ni izpolnila zahtev smernice VICH za II. fazo ocenjevanja tveganja za rastline. Prvi glavni poskus je bil opravljen na pšenici, radiču in navadnem fižolu. Ta del poskusa lahko štejejo za študijo stopnje A na treh rastlinskih vrstah. Za prehod na stopnjo B po smernicah VICH je treba najobčutljivejšo vrsto iz zgornjega poskusa, tj. radič, znova preskusiti z dvema dodatnima vrstama iz iste kategorije. To se ni zgodilo. Namesto tega se je drugi glavni poskus začel le z dvema dodatnima vrstama: bučkami in sončnico. Ta poskus se je začel tri tedne pozneje od prvega. Posledično se šteje, da ima zasnova drugega poskusa resne napake, saj bi morali v ta poskus vključiti radič. Zahteve smernic VICH niso bile izpolnjene.

Najnižja ugotovljena vrednost EC50 v študiji je bila pri radiču in je znašala 149,9 mg/kg, najnižji vrednosti NOEC (koncentracija brez opaznega učinka) in LOEC (najnižja koncentracija z opaznim učinkom) pa sta bili določeni pri bučkah in sta znašali 45,4 mg/kg oz. 90,8 mg/kg.

Družba Huvepharma NV je predložila statistično analizo za predlagane vrednosti LOEC in NOEC za tri vrste (bučke, radič in sončnica). Utemeljitev opustitve določanja vrednosti LOEC in NOEC za pšenico in navadni fižol ni bila predložena. Družba Huvepharma NV je vztrajala, da se v študiji uporabijo določene vrednosti NOEC in AF 10 za izboljšavo stopnje B. Predlagane vrednosti NOEC pa ni mogoče sprejeti, saj so bili podatki statistične analize predstavljeni le za tri rastlinske vrste. Zato je na podlagi najnižje EC50 149,9 mg/kg ob uporabi AF 100 določena vrednost PKBU 1,499 mg/kg. To pomeni, da izboljšava stopnje B ni mogoča.

Nastala razmerja PKO/PKBU so 1,16 (prašiči), 2,986 (pitovni piščanci), 1,47 (purani) in 2,13 (teleta), torej je količnik tveganja (RQ) nad 1, kar kaže možno tveganje.

Družba Huvepharma NV je predlagala tudi izboljšavo ocene tveganja za rastline z upoštevanjem razpada med shranjevanjem nastilja. Predstavljene so bile nova študija in več objavljenih študij, v katerih so raziskovali razpad tilozina v gnoju goveda, prašičev in perutnine ter zmesih prsti/gnoja perutnine. Vendar je bilo v študiji razpadanja dokazano, da tilozina A ni bilo mogoče zaznati. To je lahko posledica razpada snovi ali pa tvorbe vezanih ostankov, ki se lahko sprostijo v prsti.

Študija nastilja puranov opisuje hitro zmanjšanje vsebnosti tilozina v aerobnih in sterilnih pogojih z razpolovno dobo (DT_{50}) 4,9 dneva. Druge študije razpadanja v gnoju kažejo bistveno vlogo biorazgradnje, kar povzroči razliko med sterilnimi in nesterilnimi pogoji, česar v omenjeni študiji niso opazili. V literaturi in študiji izginenja so ugotovili v bistvu podobni vrednosti DT_{50} v gnoju. Vrednost DT_{50} 7,6 dneva v iztrebkih piščancev se lahko sprejme za stvarno konzervativno vrednost. Vendar CVMP na podlagi predloženih podatkov o razpadanju v gnoju ugotavlja, da pristopa skupnih ostankov v primeru tilozina ni mogoče opustiti.

Kljub predlagani izboljšavi zaradi razpadanja v gnoju so vrednosti RQ višje od 1, če se učinki na rastline vrednotijo na podlagi EC50 z AF 100.

Tveganja za rastline na podlagi predloženih podatkov ni mogoče določiti.

Rezultatov študije ni mogoče šteti za zanesljive in jih ni mogoče uporabiti v oceni tveganja za okolje.

2.1.4 Povzetek ocene tveganja za kopenski del

Predloženi podatki ne kažejo tveganja v zvezi z nevretenčarji v prsti.

Zaradi nezanesljivosti predloženih podatkov o učinkih tilozina na nitrifikacijo v prsti zaključki o učinkih zdravila Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules na mikroorganizme v prsti niso mogoči. Za zaključke o tveganju za mikroorganizme v prsti je treba izvesti novo študijo z vrednotenjem nastajanja nitrata, ki bo trajala več kot 28 dni.

Ker študija pojava in rasti rastlin ni izpolnila nobenega merila veljavnosti za takšne študije, niso na voljo vrednosti PKBU za rastline, kar pomeni, da ni mogoče sklepati o učinkih zdravila Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules na kopenske rastline. Za ugotovitev tveganja za rastline bi bila potrebna nova študija.

V tem trenutku ni mogoče izključiti tveganja za kopenski del.

2.2 Tveganje za vodne organizme

2.2.1 Napoved koncentracij v površinskih vodah

Koncentracije tilozina v površinskih in podzemnih vodah so ocenili z metodami, ki so opisane v popravljeni smernici CVMP za vrednotenje učinka veterinarskih zdravil na okolje (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Izračunana vrednost PKO_{podzemne vode} za prašiče je 6,43, za pitovne piščance 16,4, za purane 8,17 in za teleta 11,8 µg/l. Izračunana vrednost PKO_{površinske vode} za prašiče je 2,14, za pitovne piščance 5,47, za purane 2,72 in za teleta 3,93 µg/l.

Te vrednosti PKO se štejejo za sprejemljive.

2.2.2 Učinek na alge (cianobakterije)

Opravljen je bila študija za vrednotenje učinka tilozin tartrata na rast sladkovodnih cianobakterij *Anabaena flos-aquae*. Študija je bila opravljena v skladu s smernico OECD št. 201. Cianobakterije *Anabaena flos-aquae* so za 72 ur izpostavili različnim koncentracijam vodne raztopine tilozin tartrata. Ugotovili so, da se preskusne koncentracije med preskusnim obdobjem znižujejo, zato so šteli za upravičeno, da se kot podlago za rezultate uporabi geometrijsko povprečje izmerjenih

preskusnih koncentracij. Vrednosti EC50 na podlagi geometrijskega povprečja preskusnih koncentracij so bile 1,5 mg/l za zaviranje hitrosti rasti in 0,42 mg/l za zaviranje izplena. Na podlagi te vrednosti EC50 so izračunali vrednost PKBU, ki je znašala 4,2 µg/l (PKBU je enako EC50/100); faktor vrednotenja 100 je skladen s smernico VICH GL38.

Predhodno objavljena končna točka za *Microcystis aeruginosa* se pri vrednotenju ni uporabila, ker ni bila skladna z zadevno smernico OECD št. 201.

Pri uporabi zgornje vrednosti PKBU in ocenjenih vrednosti PKO_{površinske vode} so bila vsa razmerja PKO/PKBU za prašiče, purane in teleta pod 1. Vendar je bilo razmerje PKO/PKBU, izpeljano iz PKO za pitovne piščance (5,47 µg/l), 1,30, kar kaže tveganje toksičnosti za cianobakterije (modrozeleno alge).

Zaradi tega očitnega tveganja za okolje je družba Huvepharma NV opravila dodatne raziskave, da bi izboljšala ocene PKO z večstopenjskim modeliranjem in podatki razkroja v gnoju.

Zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules so ovrednotili z modeli, ki jih je razvil Forum za koordinacijo modelov pesticidov in njihovo uporabo (Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use - FOCUS), kar je priporočeno v popravljeni smernici CVMP za vrednotenje učinka veterinarskih zdravil na okolje (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). V večini raziskanih scenarijev podnebij in vodnih teles so bile koncentracije tilozina pod 0,001 µg/l. Največja napovedana koncentracija v površinskih vodah je bila 4,44 µg/l.

Primerjava koncentracij v površinskih vodah, dobljenih z modeli FOCUS, in ugotovljene vrednosti PKBU (4,2 µg/l) je pokazala, da so v vseh scenarijih razen enem napovedane koncentracije tilozina pod napovedanimi koncentracijami brez učinka. Vendar je bilo pri uporabi največje napovedane koncentracije zdravila Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules v površinskih vodah (4,44 µg/l) razmerje PKO/PKBU 1,1.

Na podlagi dejstva, da koncentracije, ocenjene z modeli FOCUS, predstavljajo najvišje vrednosti in s tem precenjujejo tveganje, so v družbi Huvepharma NV izračunali časovno uteženo povprečno koncentracijo (TWA PKO) in znova izračunali razmerje PKO/PKBU za scenarij z nakazanim tveganjem. Vrednost TWA PKO so izračunali za časovno obdobje 3 dni, saj to ustreza trajanju študije modrozelenih alg (cianobakterij). S tem pristopom so v družbi Huvepharma NV zaključili, da lahko največjo napovedano koncentracijo v površinskih vodah popravijo s 4,44 µg/l na 1,77 µg/l, kar da razmerje TWA PKO/PKBU 0,42 in po mnenju predlagatelja pokaže, da zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ne predstavlja tveganja za modrozeleno alge (cianobakterije).

Družba Huvepharma NV ravno tako meni, da so mogoče dodatne izboljšave z upoštevanjem razpadanja med shranjevanjem gnoja, kakor je bilo omenjeno zgoraj v zvezi s fitotoksičnostjo. Učinek tega bi bil znižanje TWA PKO z 1,77 µg/l na 0,40 µg/l, kar da razmerje PKO/PKBU 0,10.

CVMP je menil, da obstajajo zadržki glede izboljšav vrednosti PKO z modeli FOCUS, zlasti zaradi uporabe časovno uteženih povprečij v študiji akutnih učinkov na cianobakterije ter uporabe vrednosti DT₅₀ 19,15 dneva v modelih FOCUS, čeprav je geometrično povprečje DT₅₀ po podatkih družbe Huvepharma NV 51 dni. Poleg tega izboljšave zaradi razpadanja v gnoju ni mogoče sprejeti, zato je Odbor na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da pri vrednotenju zdravila Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ni primerno opustiti pristopa skupnih ostankov.

Odbor je izpostavil tudi, da je glede študije na cianobakterijah (modrozelenih algah) bolj logičen pristop izboljšava po priporočilih stopnje IIB z uporabo vrednosti NOEC iz študije in AF 10.

2.2.3 Učinki na vodne nevretenčarje

Učinke na organizme *Daphnia magna* so ugotovili na podlagi podatkov iz objavljene literature. Vrednost EC50 za 48-urno preživetje organizmov *Daphnia magna*, izpostavljenih tilozin tartratu, je

bila 680 mg/l. Iz tega se izračuna vrednost PKBU (EC50/1000) 680 µg/l; faktor vrednotenja 1000 je skladen s smernico VICH GL38.

Na podlagi teh podatkov in ocenjenih vrednosti PKO_{površinske vode} so vsa razmerja PKO/PKBU pod 1, kar kaže majhno tveganje za vodne nevretenčarje.

2.2.4 Učinek na ribe

Predložena je bila študija za vrednotenje akutne toksičnosti tilozin tartrata na šarenko (*Oncorhynchus mykiss*). Študija je bila opravljena v skladu s smernico OECD št. 203. Preskusne ribe so bile 96 ur izpostavljene vodni raztopini tilozin tartrata pri eni koncentraciji, tj. 100 mg/l, pri temperaturi 14 °C in v polstatičnih preskusnih pogojih. 96-urna vrednost LC50 na podlagi nominalne preskusne koncentracije je bila višja od 100 mg/l, ustrežna vrednost NOEC pa je bila 100 mg/l. Zaključili so, da je vrednost EC50 iz te študije večja od 100 mg/l, vrednost PKBU (EC50/1000) pa večja od 100 µg/l; faktor vrednotenja 1000 je skladen s smernico VICH GL38.

Na podlagi podatkov iz zgornje študije in ocenjenih vrednosti PKO_{površinske vode} so vsa razmerja PKO/PKBU pod 1, kar kaže majhno tveganje za ribe.

2.2.5 Povzetek ocene tveganja za vodne organizme

Pričakuje se majhno tveganje za ribe in vodne nevretenčarje, vendar na podlagi predloženih podatkov tveganja za cianobakterije ni mogoče izključiti. Brez vrednotenja v stopnji II-B nadaljnji zaključki o tveganju za cianobakterije niso mogoči.

3. Ukrepi za zmanjševanje tveganja

Možnosti omejitve povzetka glavnih značilnosti zdravila z umikom posameznih indikacij ali kombinacij ciljnih živalskih vrst in indikacij so trenutno neprimerne, saj dokončne ocene tveganja za kopenski in vodni del okolja zaradi zgoraj navedenih razlogov ni mogoče izvesti. Ker zanesljivih podatkov o učinkih na rastline in mikroorganizme ni, zmanjšanje izpostavljenosti, tj. znižanje PKO_{prst} z omejevanjem indikacij in živalskih vrst, ne spremeni možnosti nesprejemljivega tveganja.

PODLAGA ZA ZAVRNITEV IN PREKLIC DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju naslednjega:

- zaključki o dolgoročnem vplivu na pretvorbo dušika z mikrobi v prsti niso mogoči;
- zaključki o učinkih na kopenske rastline niso mogoči;
- tveganja za cianobakterije na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izključiti;
- omejitve povzetka glavnih značilnosti zdravila z umikom posameznih indikacij ali kombinacij ciljnih živalskih vrst in indikacij so trenutno neprimerne, saj dokončne ocene tveganja za kopenski in vodni del okolja ni mogoče izvesti.

Je CVMP menil, da vloga za zdravilo Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules in z njim povezana imena ne izpolnjuje meril za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi s tveganjem za okolje, kakor so določena v členu 12(3)(j) direktive 2001/82/EC, spremenjene z direktivo 2004/28/EC.