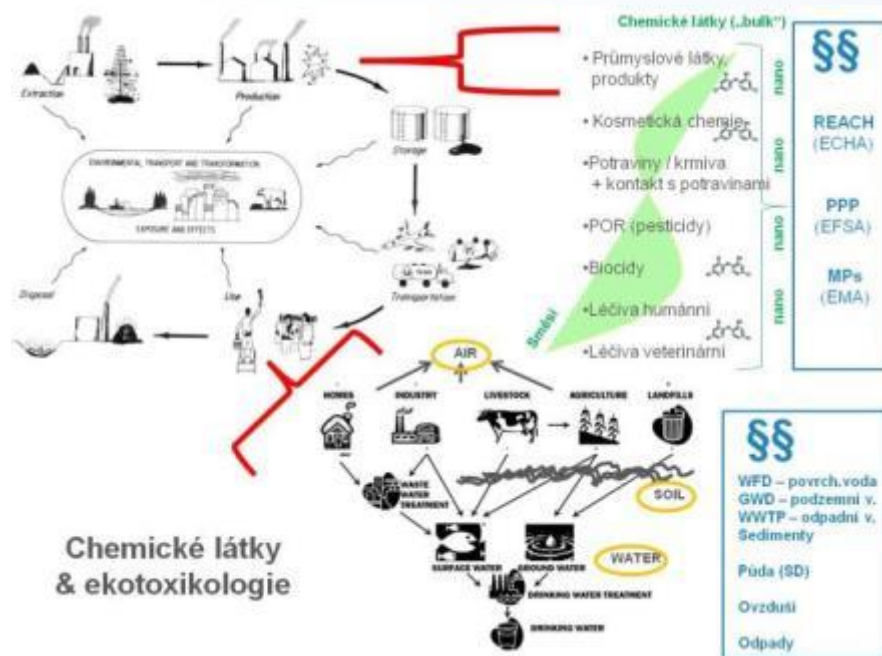


Ekotoxikologie V PRAXI

Část 1 – rizika (čistých) látek



Příklad 1: Posouzení
environmentálních
rizik veterinárních
léčiv



Léčiva a jejich regulace

- Základní dokument - Zákon o léčivech
 - Zákon č. 378/2007 + příslušné prováděcí vyhlášky
- **Authority (kontrola)**
 - EU: Evropská léková agentura (EMA)
 - Národní
 - SÚKL (Státní úřad pro kontrolu léčiv)
 - ÚSKVBL (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv)



Léčiva – základní údaje

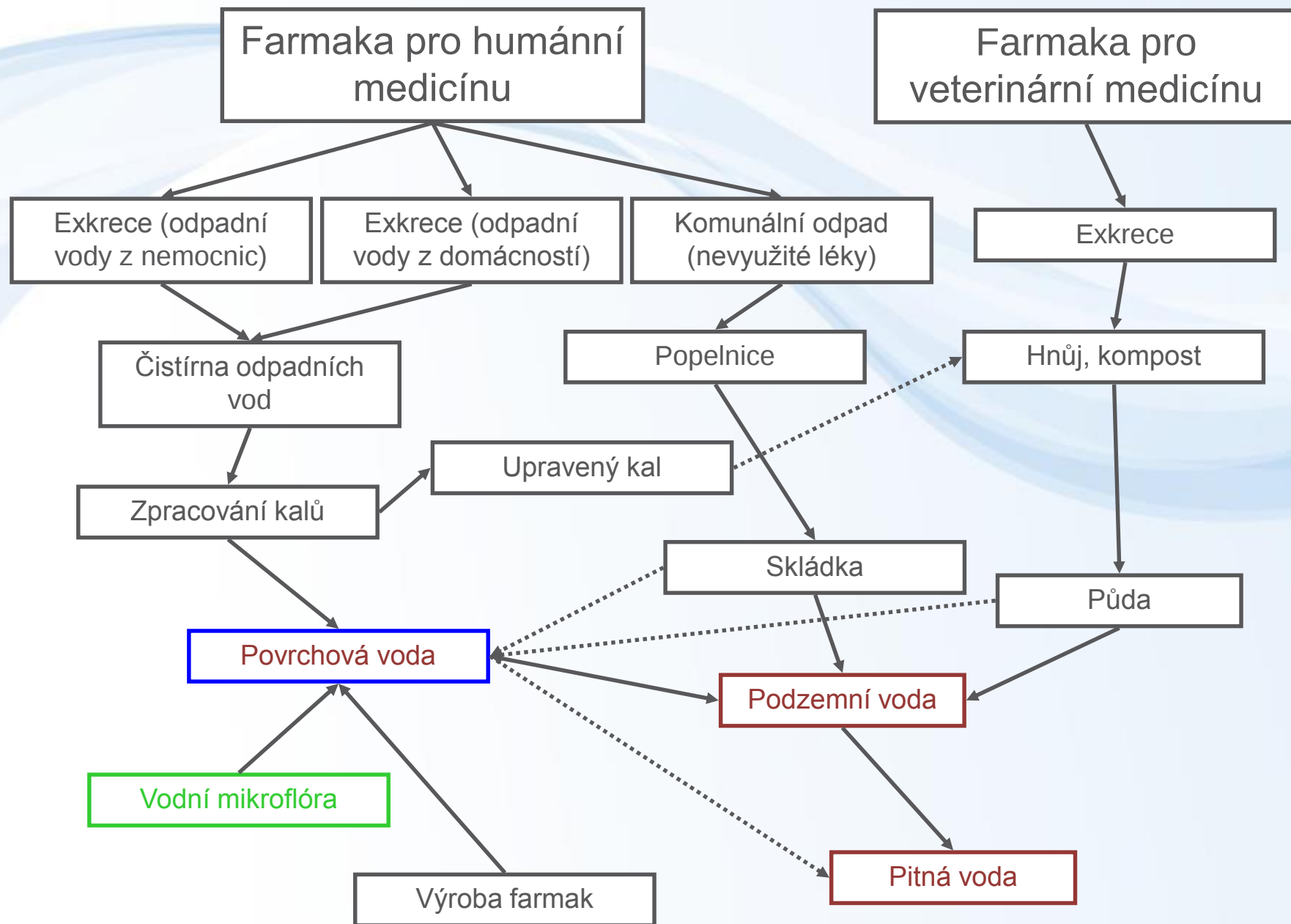
- v ČR (2. čtvrtletí 2007) registrováno 51 000 variant léků a léčebných přípravků – cca 1200 aktivních látek
 - Veterinární léčiva (2012) > 1000
- v UK v roce 2000 registrováno více než 3 000 aktivních látek
- Další „nebezpečné“ faktory užívání léčiv
 - Léky obsahují pomocné látky, plniva, pigmenty, vosky, tmelící látky
 - kromě léčiv se ve zdravotnictví používají např. i diagnostické látky (kontrastní látky NMR), dezinfekce
 - látky přirozeně bioaktivní
 - interakce látek ve směsích
 - dlouhodobé účinky v nízkých koncentracích ?
 - **Veterinární léčiva:**
 - velká spotřeba (velká zvířata)
 - intenzivní stájový chov (časté preventivní užití VP – profylaktické bránění infekcím) ...



Jednotlivá léčiva mají různý profil bezpečnosti/účinnosti:

účinná látka	léčebná hladina/dávka	toxická hladina/dávka
aminofylin	44 - 111 $\mu\text{mol/l}$	> 110 $\mu\text{mol/l}$
digoxin	1 – 1.9 nmol/l	> 3.2 nmol/l
gentamicin	2 – 8 $\mu\text{mol/l}$	4 – 8 $\mu\text{mol/l}$
fenbendazol	5 – 50 mg/kg	100x vyšší (10gm/kg – lab.)





Léčiva a jejich regulace

- **Registrace léčiv před použitím**
 - průkaz a dokumentace cílové aktivity ve srovnání s existujícími postupy
 - farmakokinetika (ADME)
 - bezpečnost = toxikologie
(+ nově i bezpečnost pro životní prostředí ...)
- **Dokumentace celého životního cyklu**
 - výroba, přípravy v lékárnách, kontrola kvality,
 - aplikace, reporting vedlejších účinků,
 - likvidace (nebezpečný odpad)
- **Důsledné sledování - farmakovigilance**
 - Pharmaco (týkající se léčiv) vs. vigilance (hlídání, obezřetnost)
 - Bezpečnostní profil přípravku
 - Každé léčivo (léčivý přípravek) s sebou nese určité riziko
 - Bezpečnostní profil přípravků se vyvíjí po celou dobu, kdy je přípravek v praxi (neznámé interakce, používání v neproověřených indikacích – off label, vznik rezistence, používání u rizikových skupin – věk, onemocnění, genotyp.....)
 - Povinnost zúčastněných stran (lékaři, pacienti) hlásit nežádoucí účinky
 - Reflexe přínosů : rizik (risk:benefit ratio) v průběhu užívání



http://www.ema.europa.eu/



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

[Home](#)

[Find medicine](#)

[Regulatory](#)

[Special topics](#)

[Document search](#)

[News & events](#)

[Partners & networks](#)

[About us](#)

[Quick links](#)



Search for medicines

Search our database of medicines - including Human medicines, Veterinary medicines and Herbal medicines.

Quick search



Or go to the [Medicines](#) section for more options to help you find what you need.

About Us

The European Medicines Agency (EMA) is a decentralised body of the European Union with headquarters in London...



Find information for...

[Patients and carers](#)



[Healthcare professionals](#)



[Animal health professionals](#)



[Business](#)



[Media professionals](#)



[What's New on the website](#)



[Careers](#)



Latest news

[Patient safety](#)

[Veterinary alerts](#)

[New Medicines](#)

[Public Consultations](#)

07/12/2011

Experts and regulators discuss role of modelling and simulation in medicine development and regulatory assessment

Participants at a workshop held at the European Medicines Agency have agreed that modelling and simulation methodology provides an opportunity to improve the efficiency of medicine development, as well as to facilitate the regulatory assessment of medicines. ...

[Read more](#)

02/12/2011

Fees for type IA variations to be due at start of procedure

The European Medicines Agency is informing marketing-authorisation holders that from 1 January 2012, fees for type IA variations will be due at the start of the 30-day procedure.

[Read more](#)



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí



- [Registrace VLP](#) ▶
- [Schvalování VP](#) ▶
- [Evidence VTP](#) ▶
- [Klinické hodnocení](#) ▶
- [Biocidy](#) ▶
- [MRL](#) ▶
- [Dotazy a odpovědi](#)

[Home](#) ▶ [Registrace a schvalování](#) ▶ [Schvalování VP](#) ▶ [Seznam VP](#)

Seznam veterinárních přípravků schválených dle zákona č. 166/1999 Sb. o veterinární péči

Napsal uživatel Karla Dočkalová

Zde je k dispozici aktuální seznam schválených VP.

Aktualizace: 8.6.2012

Název	Firma	I-číslo
ACETAPHLOX	UNIVIT	145-09/
ACRIFLAVIN	DAJANA PET	059-09/
ACTIVE HORSE	SILVITA	178-09/
AD Ab ELISA	TEST LINE	37-96/0
ADIAVET PARATUB	O.K.SERVIS	061-04/
ADVAFLEX	VETRISOL	034-09/
AFTER	PENCO s.r.o.	042-08/
AGILIUM	SOGEVAL	113-08/
AKVIT PODPORA KLOUBŮ PRO KOČKY S TAURINEM	PHARMA AKTIVA	039-07/
AKVIT PODPORA KLOUBŮ PRO PSY	PHARMA AKTIVA	040-07/
AKVIT PROTI KLÍŠTATŮM PRO KOČKY S TAURINEM	PHARMA AKTIVA	041-07/
AKVIT PROTI KLÍŠTATŮM PRO PSY	PHARMA AKTIVA	042-07/
AKVIT VITALITA A VYTRVALOST PRO PSY	PHARMA AKTIVA	043-07/
AKVIT VITAMÍNY A MINERÁLY PRO KOČKY	PHARMA AKTIVA	044-07/
AKVIT VITAMÍNY A MINERÁLY PRO PSY	PHARMA AKTIVA	045-07/
AKVIT ZDRAVÁ KŮŽE NÁDHERNÁ SRST PRO KOČKY S TAURINEM	PHARMA AKTIVA	046-07/

Listopad 2012 - ČR
> 1000 povolených VP



Registrace léčiv

- Současná legislativa (EU od 2001 / revize 2008)
- Před povolením užívání léčiva:
 - Příprava registračního spisu (dossier)
 - Součástí registrace :
hodnocení ERA (Environmental Risk Assessment)
 - Humánní léčiva:
ERA se vyžaduje, ale její výsledky nemohou ovlivnit poměr „benefit/risk“ → ERA nemůže být důvodem nepovolení léčiva
 - Veterinární léčiva:
ERA může být důvodem nepovolení léčiva (ale v praxi od roku 2001 nebylo žádné léčivo zakázáno / nepovoleno vzhledem k ERA)
- Dossier (včetně všech výsledků) je majetkem navrhovatele léčiva (firmy)
 - Utajení / nedostupnost výsledků veřejnosti



Hodnocení ERA veterinárních léčiv

- Specifický postup / Guideline (viz příklad dále)
 - Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1
 - REVISED GUIDELINE ON ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS IN SUPPORT OF THE VICH GUIDELINES **GL6** AND **GL 38**
 - VICH **GL 6** – Ecotoxicity Phase I
 - VICH **GL 38** - ECOTOXICITY PHASE II

(VICH - Veterinary International Conference on Harmonization)



Schéma ERA (Environmental Risk Assessment) veterinárních léčiv dle legislativy

Fáze 1

Phase I – VICH Guidance

Questions on the
use of the VMP and
PEC calculation

STOP in Phase I unless:

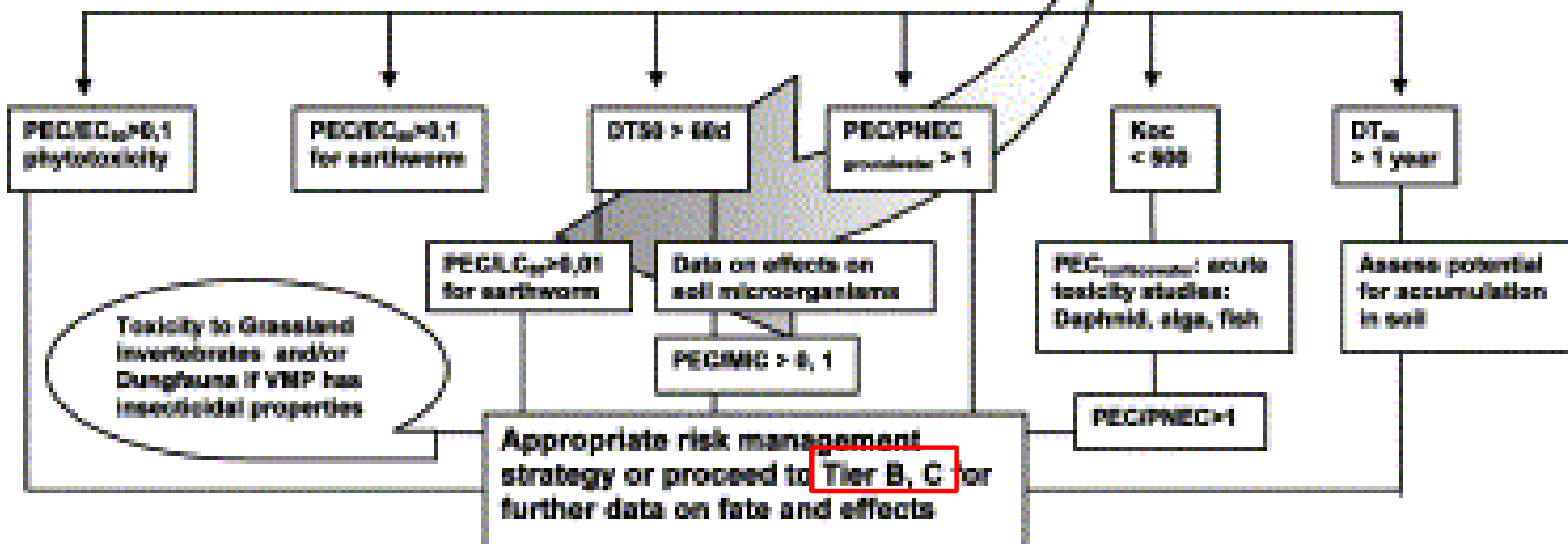
- $PEC_{soil} > 100 \mu\text{g/kg}$
- $PEC_{groundwater} > 1 \mu\text{g/L}$
- VMP is antiparasitic

Fáze 2

Phase II – Tier A EMEA Guidance

Degradation rate in 3 soils, Toxicity to Earthworm and Plants,
 K_{oc} in 3 soils, Acute toxicity test in Daphnid^a

^a Testing if $PEC_{groundwater} > 0.1 \mu\text{g/L}$



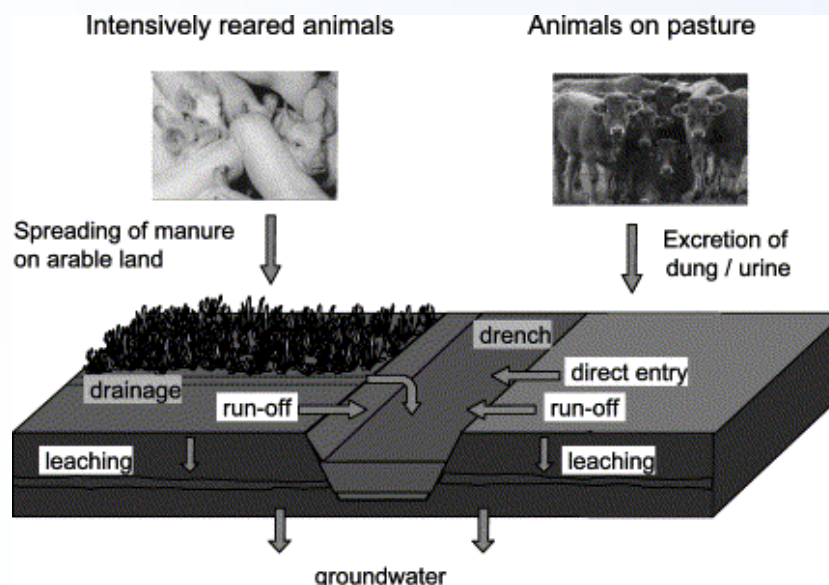
Hodnocení expozice Veterinárních léčiv

Mohou existovat různé cesty expozice (vstupy léčiv do prostředí),
Ale z hlediska legislativního posuzování rizik (významu) pro ŽP jsou uvažovány
jen některé - přesně definované:

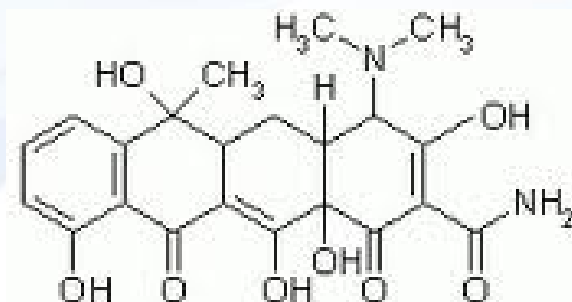
Table 1. Predominant exposure routes of veterinary medicines in key livestock species.

Livestock category	Slurry application	Grazing animals	Loss at application/ exposure outdoors	Direct entry into water*
cattle	X	X	X	X
pigs	X			
horses and ponies	X	X		
sheep/goats		X	X	X
poultry	X			
fish farms	X			X

* this can mean direct excretion, loss from the fleece/hide or direct entry of the veterinary medicine



Příklad: Proveďte hodnocení environmentálních rizik léčiva (skutečný případ hodnocení – název konkrétního přípravku utajen)



Přípravek „Doxylék“

(Doxycyklin - syntetické tetracyklinové antibiotikum)

Identifikace přípravku:

„Doxylék“ Mix 100 premix ad us. vet.

Přípravek obsahuje v 1000 g: Doxycyclini (ut hyclas) 100,0 g

Ethylcellulosum, Zinci stearas, Acidum stearicum, Monodiglycerida, Butylhydroxytoluenum, Alcohol stearylicus, Paraffinum liquidum, Maydis farina

Cílové druhy zvířat: Prase

Podávané množství a způsob podání:

Přípravek Doxylék Mix 100 premix ad us. vet. se podává dobře zamíchan v krmivu tak, aby denní příjem přípravku v krmné dávce obsahoval 10 mg/kg ž.hm. prasat. Doporučuje se dávka 2000 – 3000 g na 1000 kg konečného krmiva, kdy je nutno zohlednit množství denního příjmu krmiva a živé hmotnosti zvířat. Léčba se opakuje po dobu pěti dnů.

Metabolismus (vybrané info): V průběhu průchodu aktivní látky zvířetem dojde k metabolizaci asi 5-10% dávky doxycyclinu, kdežto zbývajících 90-95% je a vylučováno močí a výkaly v nezměněné podobě ven.

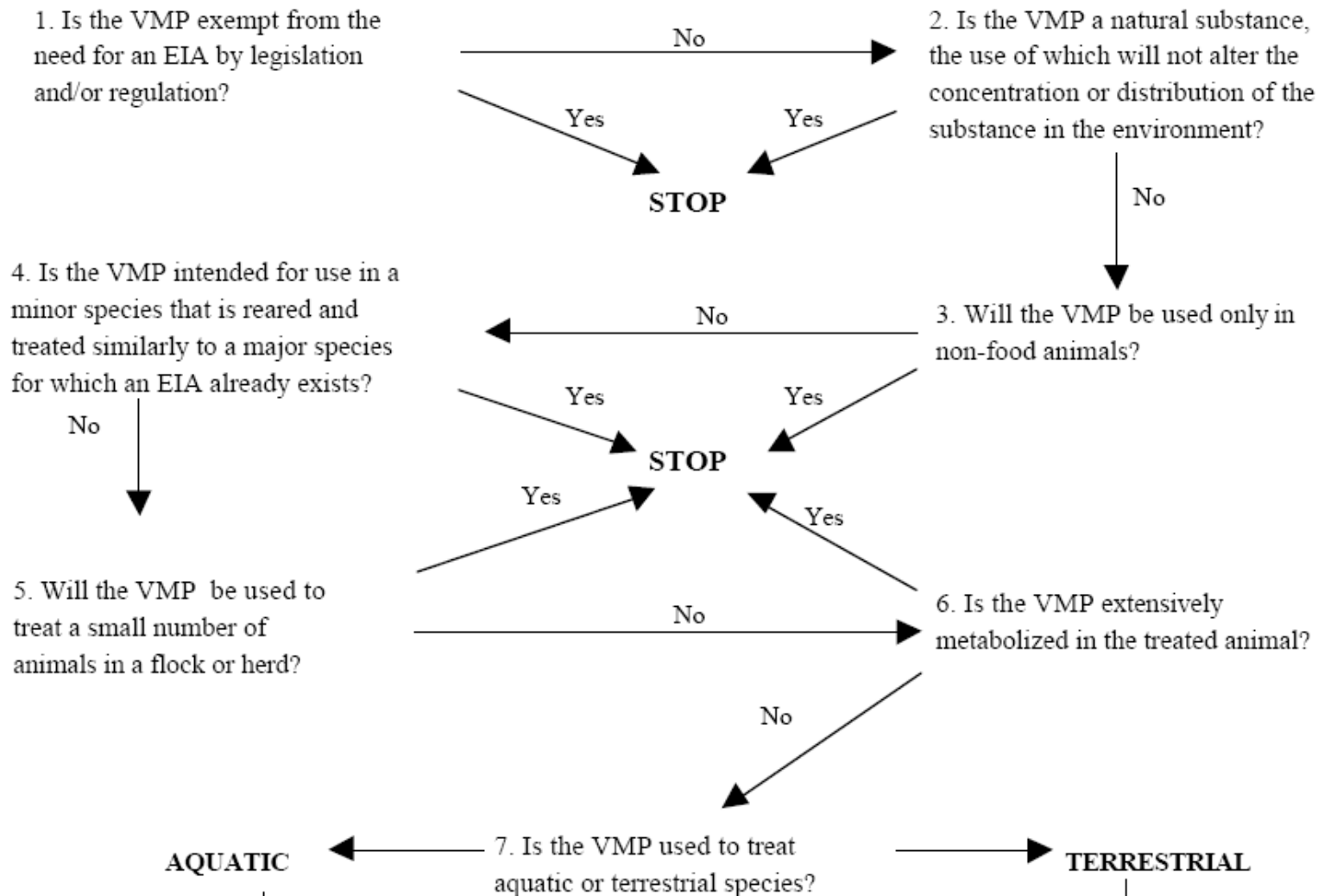


Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

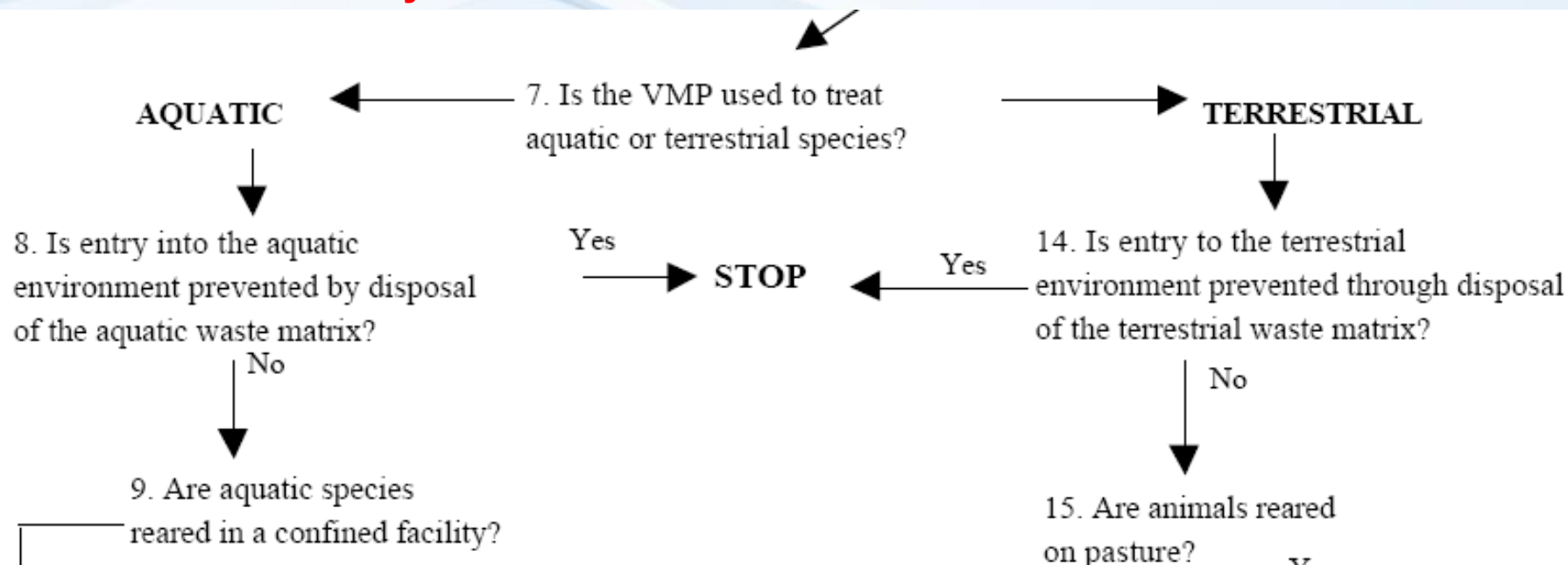
Krok 1: Phase I of ERA (environmental risk assessment) of a VMP (veterinary medicinal product)

? Je látka významná z hlediska ERA ? („exposure“)

Figure 1. Phase I Decision Tree

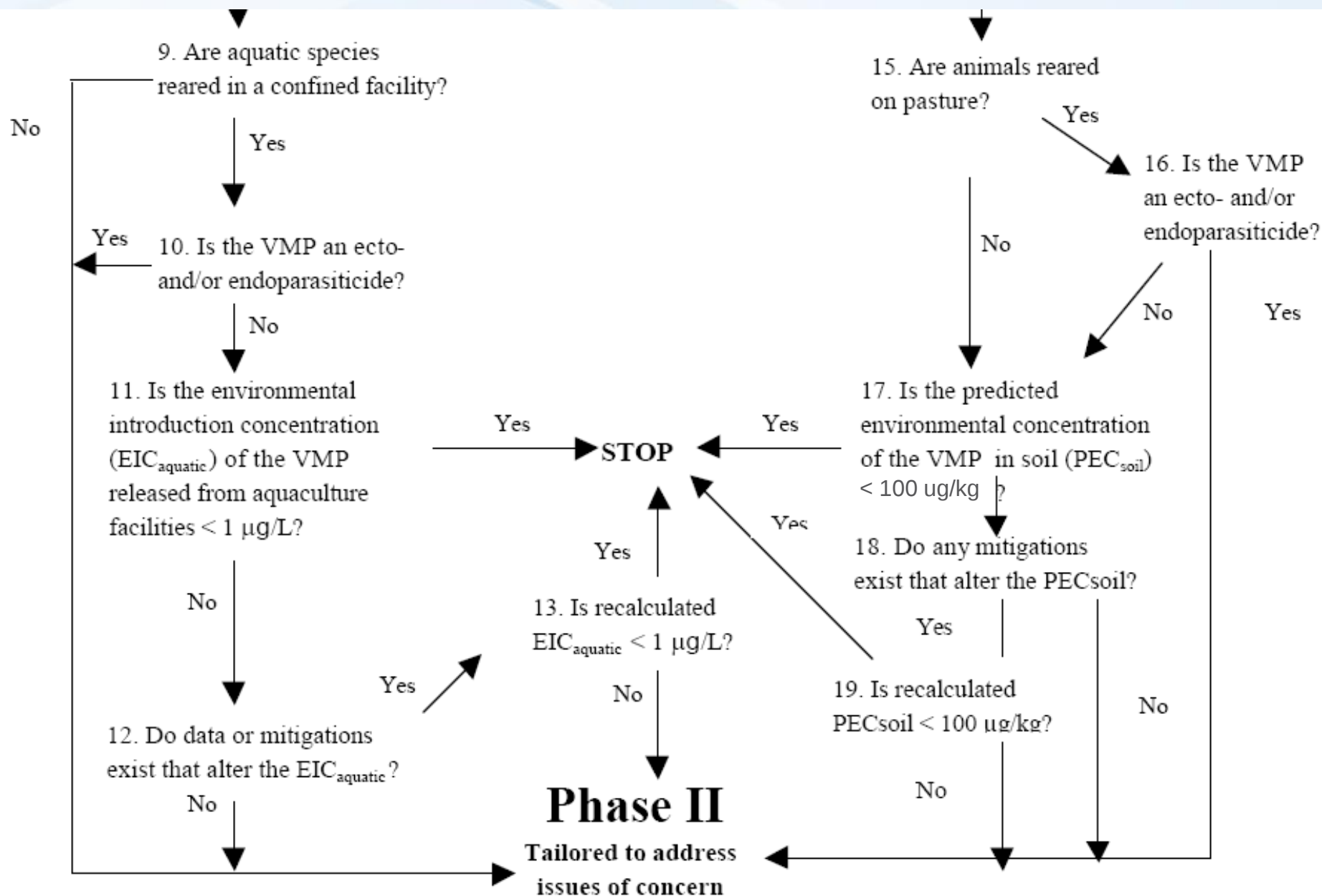


? Je látka významná z hlediska ERA ?



Phase I -- Je expozice významná?

Jsou překročeny dohodnuté (arbitrární) „limity“? ($\text{PEC}_{\text{soil}} < 100 \text{ ug/kg}$)



Výpočet PEC_{soil}

Hodnota PEC_{soil} (Predicted Environmental Concentration pro půdu) je vypočítána dle následující rovnice (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 s.11/65, vzorec č.1):

$$PEC_{soil-initial} (\mu g/kg) = \left(\frac{D \times A \times B \times P \times 170 \times F_h}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times N_y \times H} \right) \times 1000$$

Vysvětlující pojmy jsou zachovány v původním jazyce (angličtině) pro vyloučení možných chyb v překladu.

Symbol	Popis	Odpovídající hodnota
D	Daily dose of active ingredient (mg/kg b.w.)	Doxycyclin 10 mg/kg
Ad	Numer of days of treatment	5 days
BW	Animal body weight (kg)	weaner pig(12,5) fattening pig (65) sow with liter (240)
P	Animal turnover rate per place per year (place ⁻¹ . y ⁻¹)	weaner pig(6,9) fattening pig (3) sow with liter (1)
170	EU Nitrogen spreading limit (kg N/ha)	
F_h	Fraction of herd treatment	1
1500	Bulk density of dry soil (kg/m ³)	
10000	Area of 1 hectare (m ² /ha)	
0,05	Depth of penetration into soil (m)	
N_y	Nitrogen produced in one year per place(kg .N/place/year)	weaner pig (2,25) fattening pig (7,5) sow with liter (26)
H	Housing factor either 1 for animals housed throughout the year or 0,5 for animals housed for only 6 months	weaner pig (1) fattening pig (1) sow with liter (1)
1000	Conversion factor (1000 μg/mg)	



Konkrétní hodnoty PEC_{soil} dle typu chovaného zvířete:

Typ zvířete	PEC_{soil} výpočet	Hodnota ($\mu\text{g/kg}$)
Selata (weaner pig)	$\left(\frac{10 \times 5 \times 12,5 \times 6,9 \times 170 \times 1}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 2,25 \times 1} \right) \times 1000$	434,44
Prasata na výkrm (fattening pig)	$\left(\frac{10 \times 5 \times 65 \times 3 \times 170 \times 1}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 7,5 \times 1} \right) \times 1000$	294,67
Prasnice (sow with litter)	$\left(\frac{10 \times 5 \times 240 \times 1 \times 170 \times 1}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 26 \times 1} \right) \times 1000$	104,62

Závěry z výpočtu PEC_{soil}

Předpokládané koncentrace přípravku "Doxylék" Mix 100 premix ad us. vet. v půdě je větší než $100 \mu\text{g/kg}$ pro aktivní složku - doxycyclin - u všech typů zvířat. Z těchto důvodů se předpokládá vstup této látky i do vodního prostředí a je tudíž potřeba vypočítat předpokládané koncentrace doxycyclinu (PEC) ve vodách u každé kategorie zvířat.

V případě dávkování přípravku u kategorie prasnic - výpočet PEC_{soil} překročil velmi mírně ($104,62 \mu\text{g/kg}$) normou stanovenou hranici $100 \mu\text{g/kg}$, tudíž nepředpokládáme výrazný vstup do vodního prostředí.



Expozice významná ($PEC_{soil} > 100 \text{ ug/kg}$) → Phase II

→ **Phase II** - je třeba realizovat další kroky:

→ Vyhodnotit PEC pro další složky prostředí

→ Voda, Podzemní voda

→ Vyhodnotit RQ (risk quotient) pro každou trofickou úroveň

→ Výpočet PNEC → Výpočet HQ

→ Dva stupně (tiers) v rámci Phase II

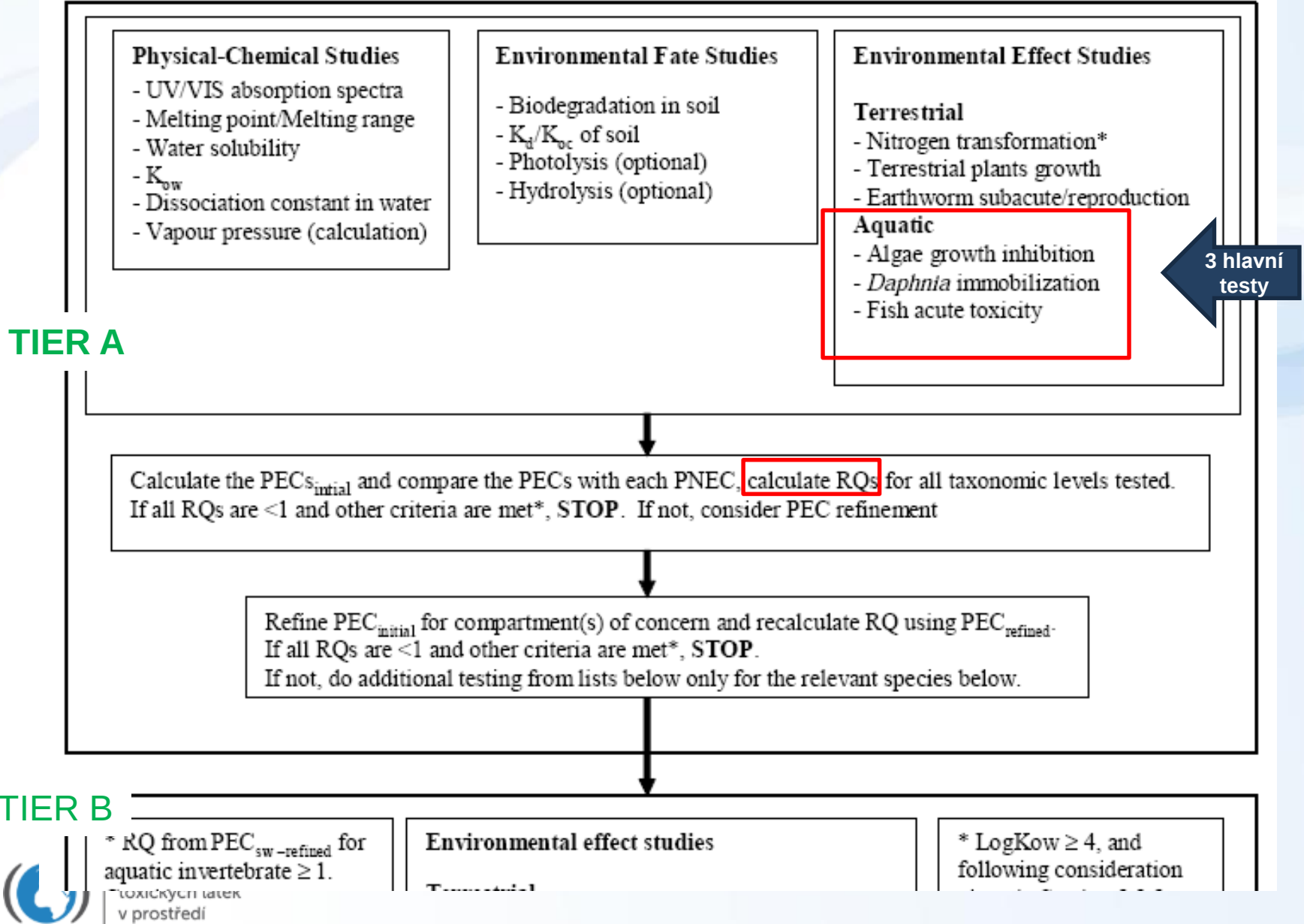
→ **Tier A** – levnější / rychlé testy, aplikace AF, konzervativní hodnocení:

pokud riziko nelze vyloučit → Tier B

→ **Tier B** – požadavky na další data / reprodukční testy apod.



Figure 2. Decision tree/Flow diagram for VMPs used for intensively-reared animal systems



TIER B

