

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК С НАИМЕНОВАНИЯТА, ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА, КОНЦЕНТРАЦИЯ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ, ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН, НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ, ЗАЯВИТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ

Държава-членка	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни, за които е предназначен	Честота и начин на приложение
Нидерландия ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Австрия ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Белгия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
България	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Чешка Република	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Дания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен аместител
Германия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител

¹ Притежател на лиценза за употреба

Държава-членка	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Търговско наименование	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни, за които е предназначен	Честота и начин на приложение
Унгария	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Ирландия ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Италия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител.
Полша	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Португалия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Румъния	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Испания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Гранули за перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител
Обединеното кралство ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Водоразтворими гранули	Перорален разтвор	100% w/w	Прасета, бройлери, ярки, пуйки и телета.	Перорално приложение чрез питейната вода, мляко или млечен заместител

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ ЗА ИЗДАВАНЕ НА НОВИ
ЛИЦЕНЗИ ЗА УПОТРЕБА И ОТМЯНА НА СЪЩЕСТВУВАЩИТЕ ЛИЦЕНЗИ ЗА
УПОТРЕБА**

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНИТЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Въведение

2.1 Риск за сухоземната среда

2.1.1 Ефекти върху почвените безгръбначни

Оценката на ефектите на Pharmsin 100% W/W водоразтворими гранули върху почвените безгръбначни се основава на публикувано проучване. Експериментите покриват ефектите на тилозин в концентрации между 0 и 5000 mg/kg почва (сухо тегло) върху колемболите, земни червеи и бели червеи, но не използват стандартизирани методи.

Основавайки се на най-ниската докладвана ЕС10 (ефективна концентрация 10%) от 149 mg/kg (сухо тегло) и прилагайки коефициент за оценка от 10, може да се изведе PNEC (предполагаема недействаща концентрация) от 14,9 mg/kg за почвени безгръбначни.

Получените съотношения PEC/PNEC са под 1 за всички четири разглеждани животински вида, следователно може да се заключи, че рискът за почвени безгръбначни е нисък.

2.1.2 Ефект върху образуването на нитрати от почвените микроорганизми

Предоставено е проучване за почвената азотна трансформация; проучването е проведено според ръководство 216 на ОИСР, но не според спецификациите за добрите лабораторни практики и с някои модификации на протокола на проучването. Докладването и анализът на резултатите не следват упътването на ОИСР. Проучването се провежда с концентрация на тилозин в почвата от 7264 µg/kg, която е изведена от максималната PEC на тилозин в почвата, получена от употребата на други продукти на Pharmsin, както и при 5, 10, 25 и 125 пъти тази максимална PEC стойност.

Смята се, че проучването има редица отклонения, описани по-долу.

За да бъде валидно проучването за почвената нитрификация, разликата между контролните проби трябва да бъде под ±15%. Проучването не отговаря напълно на този критерий, тъй като разликите между две контролни проби от почва на ден 14 са над 15%.

Има следните отклонения от ръководството на ОИСР: биомасата в изследваната почва е под изисквания минимум на ден 0, не е ясно дали почвата е съхранявана повече от 3 месеца преди провеждането на проучването, не е дадена максималната възможност за водно насищане, съответно не е възможно да се заключи дали почвата отговаря на изискванията за водно съдържание по време на проучването. Тези отклонения от ръководството на ОИСР може да допринесат за високите стандартни отклонения, наблюдавани в образуването на нитрати във всеки от изследваните моменти и концентрации.

Скоростта на образуването на нитрати не е дадена, както се изисква от ръководството на ОИСР, вместо това е дадена концентрацията на нитрати във всеки от изследваните моменти. На по-късен етап данните са представени във форма, която дава възможност за сравнение на нитратната продукция на контролните почви и тези, подложени на въздействие.

Има много ниска нитратна продукция в контролните почви между ден 0 и 7, но това не се наблюдава в по-късни времеви моменти. Изборът на 7264 µg/kg като най-ниска PEC може да бъде критикуван поради това, че е 1,6 пъти по-голям от максималната PEC в почвата, получена при употребата на този продукт, но изборът е оправдан в доклада като консервативен подход.

Разликата в нитратната продукция между контролната и най-ниската (1X) PEC на ден 28 е 23%, което е съвсем малко под максимално позволените 25% от ръководството на ОИСР. Поради всички гореописани проблеми с проучването, фактът, че стойностите доближават максимално позволените разлики, е причина за опасенията.

След внимателна оценка на цялата информация се смята, че поради недостатъчност на предоставените данни не могат да се направят категорични заключения от това проучване. Резултатите от проучването не могат да се използват при оценката на риска за околната среда.

2.1.3 Ефект върху поникването и растежа на растенията

Предоставено е проучване за растителната токсичност, което е базирано на ръководство 208 на ОИСП, но което не е проведено според добрите лабораторни практики. Проучването е проведено при пет растителни вида, един едносеменен (пшеница) и четири двусеменни (тиквичка, зелен фасул, репичка и слънчоглед), за да се оценят ефектите на тилозин тартарат върху поникването и ранния растеж на по-високи растения, след експозиция на изследваното вещество в глинесто-песъчливи почви, при концентрации, кратни на максималната изчислена PEC от 7264,2 µg/kg, за други продукти на Pharmasin. Само за тиквички една от изследваните концентрации е под тази PEC (0,25 PEC).

Показани са някои сериозни недостатъци на проучването при растения. Поради това, че герминацията (поникването) е изразена в доклада като процент от контролната група, не е възможно да се заключи, че критерият за поникване от поне 70% е покрит. При поникналите растения не трябва да се проявяват видими фитотоксични ефекти (например хлороза, некроза, повяхване, деформации на листа и стъбла), а да се проявяват само нормални вариации в растежа и морфологията за определения вид. Частична хлороза, силна хлороза и силна хлороза с листно повяхване са наблюдавани при всички растителни видове при поне една от изследваните концентрации, но въпреки това не е представена информацията за фитотоксичността при контролните групи и съответно се заключава, че този критерий не е покрит. Тъй като резултатите от поникналите контролни растения не са предоставени, не е възможно да се заключи дали средната преживяемост на поникналите контролни растения е поне 90% от продължителността на проучването, както се изисква в ръководството на ОИСП. Изследванията върху пшеница, репички и зелен фасул в основното проучване се провеждат 3 седмици преди проучването върху тиквички и слънчоглед. Няма подробни записи в доклада за условията в оранжерията, освен данни за температурата, така че не е възможно да се заключи дали оранжерийните условия са идентични. Тъй като изследванията са проведени с разлика от 3 седмици, не е вероятно условията да са еднакви.

Много от гореописаните липси възникват вследствие на некачествени доклади за проучването, което не следва изискванията на ръководството на ОИСП, и е възможно да са последица от използването на лаборатория, която не отговаря на изискванията за добрите лабораторни практики. Ключов пропуск в проучването е липсата на таблици за всички крайни резултати, определени в проучването, например броят на семената, които поникват, и биомасата (растежът) не са докладвани за контролните групи на нито един от изследваните растителни видове.

Въз основа на предоставената информация не е възможно да се определи дали са покрити два от критериите – поникване на поне 70% и средна продължителност на преживяване на контролните поникнали растения – за поне 90% от продължителността на проучването. Другите два критерия за приемане – поникнали растения, които не проявяват видими фитотоксични ефекти, и идентични фактори на средата – не са покрити. От предоставената информация не може да се докаже, че някой от необходимите критерии за приемане на такъв тип проучване е покрит.

Проучването на растения не покрива изискванията на ръководството на VICH за Фаза II по отношение оценката на риска за растения. Първото основно изследване се провежда върху пшеница, репички и зелен фасул. Тази част от изследването може да се приеме за категория А изследване върху три вида. С оглед да се следва ръководството VICH, когато се преминава към категория В изследване, най-чувствителните видове от горното изследване, т.е. репички, трябва да се изследват повторно с два други вида от същата категория. Това не се случва.

Вместо това е започнато второ основно изследване, като са използвани само два допълнителни вида, тиквички и слънчоглед. Това изследване започва три седмици след първото. В резултат на това се приема, че в модела на второто изследване има сериозни грешки, тъй като репичките е трябвало да бъдат включени в това изследване. Не са изпълнени изискванията на ръководството VICH.

Най-ниската установена EC50 в проучването е за репички и е 149,9 mg/kg, а най-ниските NOEC и LOEC (концентрация, предизвикваща най-слабо наблюдаван ефект) стойности са установени за тиквички и са съответно 45,4 mg/kg и 90,8 mg/kg.

Huverpharma NV предоставя статистическия анализ за предложените LOEC и NOEC стойности за трите вида (тиквички, репички и слънчоглед). Не е представена причина за липсата на установени LOEC и NOEC стойности за пшеница и зелен фасул. Huverpharma NV настоява за употребата на стойностите за NOEC от проучването и коефициент за оценка от 10 за коригиране на категория В. Въпреки това, предложените NOEC стойности не могат да бъдат приети поради това, че са предоставени статистически данни само за три вида. Поради това се установява PNEC от 1,499 mg/kg, базирана на най-ниската EC50 от 149,9 mg/kg, като се прилага коефициент за оценка от 100. Следователно коригиране на категория В не е възможно.

Получените PEC/PNEC съотношения са 1,16 (прасета), 2,986 (бройлери), 1,47 (пуйки) и 2,13 (телета), т.е. рисковият коефициент е над 1 и показва потенциален риск.

Huverpharma NV предлага също така да коригира оценката на риска при растения, като вземе предвид разграждането по време на съхранението на тора. Предоставени са едно ново и няколко публикувани проучвания, които изследват разграждането на тилозин в тор от говеда, прасета и домашни птици и смеси от почва и птичи тор. Все пак в проучването за разграждане се доказва, че тилозин А не може да бъде открит. Това може да се дължи на разграждането на веществото, но е също толкова вероятно да се дължи на образуването на свързани остатъци, които могат да станат достъпни в почвата.

Проучване на пуешки тор показва бързо разпадане на тилозин в аеробни и стерилни условия с време на полуразпад (DT_{50}) от 4,9 дни. Други проучвания за разграждането на тор предполагат важна роля за биоразграждането, водеща до разлики при стерилни и нестерилни условия, което не се наблюдава в това проучване. DT_{50} в тор, докладвани в литературата и в проучването на разсейването, до голяма степен са сходни. DT_{50} стойността от 7,6 дни в пилешки екскременти може да се приеме за реалистична консервативна стойност. Все пак, основавайки се на предоставената информация за разграждането на тор, CVMP смята, че подходът за общ остатък не може да бъде изоставен при тилозин.

Дори и с предложените подобрения за разграждане на тор са получени рискови коефициенти над 1, когато оценката за ефекта при растения се основава на EC50 с коефициент за оценка от 100.

Рискът за растенията не може да се определи въз основа на предоставените данни.

Резултатите от проучването не могат да се приемат за достоверни и не могат да се използват при оценката на риска за околната среда.

2.1.4 Резюме на оценката на риска за сухоземна среда.

Предоставените данни не показват риск за почвените безгръбначни.

Поради ненадеждността на предоставените данни за ефектите на тилозин върху почвената нитрификация не може да се направи заключение за ефектите на Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули върху почвените микроорганизми. Ще бъде необходимо ново

проучване с оценка на нитратната продукция, продължаващо след ден 28, с оглед да се направи заключение за риска за почвените микроорганизми.

Поради невъзможността проучването за поникване и растеж при растенията да покрие нито един от критериите за валидност за подобно проучване, няма налични PNEC стойности за растения и съответно не може да се направи заключение за ефектите на Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули върху сухоземни растения. Ще бъде необходимо ново проучване, за да се направи заключение относно риска за растения.

Към този момент не може да се изключи риск за сухоземната среда.

2.2 Риск за водните организми

2.2.1 Очаквани концентрации в повърхностните води

Концентрациите на тилозин в повърхностните и подпочвените води са изчислени с методи, описани в ревизираното ръководство за оценка на влиянието върху околната среда на ветеринарномедицински продукти на CVMP (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Стойностите на PEC за подпочвените води за прасета, бройлери, пуйки и телета са изчислени като съответно 6,43, 16,4, 8,17 и 11,8 µg/l. Стойностите на PEC за повърхностните води за същите видове са изчислени като съответно 2,14, 5,47, 2,72 и 3,93 µg/l.

Тези PEC се смятат за приемливи.

2.2.2 Ефекти върху водорасли (цианобактерии)

Проведено е проучване за оценка на ефекта от тилозин тартарат върху растежа на цианобактериите в прясна вода *Anabaena flos-aquae*. Проучването е проведено в съответствие с ръководство 201 на ОИСП. *Anabaena flos-aquae* е изложена на различни концентрации на воден разтвор на тилозин тартарат в продължение на 72 часа. Тестовите концентрации намаляват в периода на проучването и в следствие се приема за оправдано резултатите да се базират на средната геометрична стойност от измерените тестови концентрации. Стойностите на EC50, основани на средната геометрична стойност от тестовите концентрации, са 1,5 mg/l за потискане скоростта на растеж и 0,42 mg/l за потискане на добива. Въз основа на тази стойност за EC50 е изчислена PNEC от 4,2 µg/l (PNEC, равна на EC50/100); оценъчният фактор от 100 е в съответствие с ръководство GL38 на VICH.

Не се използва докладваният преди това краен резултат за *Microcystis aeruginosa*, тъй като не е в съответствие с ръководство 201 на ОИСП.

Използвайки горната стойност за PNEC и изчислените стойности на PEC за повърхностни води, всички изведени съотношения PEC/PNEC за прасета, пуйки и телета са под 1. Все пак изведеното съотношение PEC/PNEC, като се използва PEC за бройлери (5,47 µg/l), е 1,30, показващо риск от токсичност за цианобактерии (синьозелени водорасли).

Поради този очевиден риск за околната среда Nuverpharma NV предприема допълнителни изследвания с цел подобряване на изчисленията за PEC, като се използват моделиране от по-висока категория и данни за разграждането на тор.

Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули се оценява, като се използват модели, разработени от форум за координиране на пестицидни модели и тяхната употреба (FOCUS), както е препоръчано в ревизираното ръководство за оценка на влиянието върху околната среда на ветеринарномедицински продукти на CVMP (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). За повечето от изследваните сценарии за климат и вода концентрациите на тилозин са под 0,001 µg/l. Максималната очаквана концентрация в повърхностна вода е 4,44 µg/l.

Сравнение на концентрацията в повърхностна вода, получена чрез използването на модели на FOCUS с установената PNEC (4,2 µg/l), показва, че за всички изследвани сценарии, с

изключение на един, предвидените концентрации на тилозин са под очакваните концентрации без ефект. Въпреки това, при употребата на максималната очаквана концентрация на Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули в повърхностни води (4,44 µg/l), съотношението PEC/PNEC е 1,1.

Основавайки се на това, че изчисленията с FOCUS моделиране концентрации представляват пикови стойности и съответно надценяват риска, Huvepharma NV изчислява средната концентрация спрямо времето на експозиция (TWA PEC) и преизчислява съотношението PEC/PNEC за сценарий, където има показан риск. TWA PEC е изчислена за 3 дни, което съответства на продължителността на проучването при синьозелените водорасли (цианобактерии). Използвайки този подход, Huvepharma NV заключава, че максималната предвидена концентрация в повърхностни води може да се промени от 4,44 µg/l на 1,77 µg/l, което води до съотношение TWA PEC/PNEC от 0,42, показващо според заявителя, че Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули не представлява риск за синьозелените водорасли (цианобактерии).

Huvepharma NV също смята, че би могло да бъде направено бъдещо подобрене, за да се отчете разграждането по време на съхранението на тора, както е обсъдено по-горе, във връзка с фитотоксичността. Това би понижало TWA PEC от 1,77 µg/l на 0,40 µg/l и би довело до съотношение PEC/PNEC от 0,10.

Все пак CVMP смята, че има проблеми по отношение на подобренията на PEC стойностите, направени с FOCUS моделиране, и по-специално при използването на средни стойности спрямо експозицията във връзка с проучването на цианобактерии и използването на DT₅₀ стойност от 19,15 дни във FOCUS моделите, когато средната геометрична DT₅₀, представена от Huvepharma NV, е 51 дни. В допълнение подобрието, свързано с разграждането в тор, не може да бъде прието и следователно, основавайки се на наличните данни, Комитетът не приема за подходящо да изостави метода за общите остатъци при оценката на Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули.

Комитетът също така отбелязва, че по отношение на проучването на цианобактериите (синьозелени водорасли) подобрене, следващо препоръките за категория IIВ, използващо стойностите на NOEC от проучването и коефициент за оценка от 10, би представлявало по-логичен подход.

2.2.3 Ефекти върху водните безгръбначни

Ефектите върху *Daphnia magna* се определят въз основа на публикувани данни от литературата. EC50 стойността за 48 часова преживяемост на *Daphnia magna*, изложена на тилозин тартарат, е 680 mg/l. PNEC (EC50/1000) съответно е 680 µg/l, оценъчният фактор от 1000 е в съответствие с ръководство GL38 на VICH.

Използвайки тези данни и изчислената стойност за PEC за повърхностни води, всички съотношения PEC/PNEC са под 1, показвайки нисък риск за водни безгръбначни.

2.2.4 Ефекти върху риби

Представено е проучване, проведено, за да се оцени острата токсичност на тилозин тартарат върху дъговата пъстърва (*Oncorhynchus mykiss*). Проучването е проведено в съответствие с ръководство 203 на ОИСП. Изследваните риби са изложени на воден разтвор на тилозин тартарат в единична концентрация от 100 mg/l за период от 96 часа при температура приблизително 14°C, при полустатични експериментални условия. 96-часовата LC50 основана на номиналната тестова концентрация е по-голяма от 100 mg/l и съответно NOEC е по-голяма от 100 mg/l. От това проучване се заключава, че EC50 е по-голяма от 100 mg/l и PNEC (EC50/1000) е по-голяма от 100 µg/l; оценъчният фактор от 1000 е в съответствие с ръководство GL38 на VICH.

Използвайки данните от горното проучване и изчислената стойност за PEC за повърхностни води, всички съотношения PEC/PNEC са под 1, показвайки нисък риск за риби.

2.2.5. Резюме на оценката за риска за водни организми

Очаква се нисък риск за риби и водни безгръбначни. Въпреки това, въз основа на предоставената информация, не може да се изключи риск за цианобактериите. Без категория II-B оценка не могат да се правят по-нататъшни заключения по отношение на риска за цианобактерии.

3. Мерки за понижение на риска.

Мнението да се ограничи КПХ, като се премахнат или само показания, или целеви видове и показания, към момента е неподходящо, тъй като не може да се направи убедителна оценка на риска за сухоземната и водната среда, поради по-горе описаните причини. Липсата на надеждни данни за ефектите върху растения и микроорганизми означава, че намаляване на експозицията, т.е. понижаване на PEC за почвата чрез ограничаване на показания и видове, не влияе на възможността за неприемлив риск.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ И ОТМЯНА НА ЛИЦЕНЗИТЕ ЗА УПОТРЕБА

Имайки предвид, че:

- не може да се направи заключение за дългосрочните ефекти върху азотната трансформация от почвени микроорганизми;
- не може да се направи заключение за ефектите върху сухоземните растения;
- не може да се изключи рискът за цианобактериите въз основа на наличните данни;
- ограничаването на КПХ, като се премахнат или само показания, или целеви видове и показания, към момента е неподходящо, тъй като не може да се направи убедителна оценка на риска за сухоземната и водната среда.

Поради това CVMP е на мнение, че заявлението за Pharmasin 100% W/W водоразтворими гранули и сродните имена не покрива критериите за одобрение по отношение на риска за околната среда съгласно член 12(3)(j) на Директива 2001/82/ЕС, както е изменена от Директива 2004/28/ЕС.