

I LISA

**VETERINAARRAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, LOOMALIIKIDE,
MANUSTAMISVIISIDE, JA MÜÜGILOA HOIDJATE/TAOTLEJATE LOETELU
LIIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik	Taotleja/Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis
Madalmaad ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Austria ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Bulgaaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Tšehhi Vabariik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Taani	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogiveega või piima(asendaja)ga
Saksamaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga

¹ Müügiluba väljastatud

Liikmesriik	Taotleja/Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis
Ungari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Iirimaa ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Itaalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Poola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Rumeenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Hispaania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Suukaudse lahuse graanulid	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga
Ühendkuningriik ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Suukaudne lahus	100% w/w	Sead, broilerid, noorkanad, kalkunid ja vasikad	Suukaudselt joogivee, piima või piimaasendajaga

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI POOLT ESITATUD UUE MÜÜGILOA ANDMISEST KEELDUMISE JA
OLEMASOLEVATE MÜÜGILUBADE KEHTETUKS TUNNI STAMISE TEADUSLIKUD
JÄRELDUSED NING ALUSED**

TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ja sarnased nimetused on vees lahustuvad graanulid, mis sisaldavad makroliidantibiootikumi tülosiintartraati. Toode on geneeriline ravim, mille võrdlusravim on Tylan W.O ning selle näidustused on järgmised:

- sead: *Lawsonia intracellularise* põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiit) ravi ning *Mycoplasma hyopneumoniae* ja *Mycoplasma hyorhinise* põhjustatud sigade ensootilise pneumoonia ravi ja ennetus;
- vasikad: *Mycoplasma spp* põhjustatud pneumoonia ravi ja ennetus;
- kanad (broilerid, noorkanad): *Mycoplasma gallisepticum* ja *Mycoplasma synoviae* põhjustatud krooniliste hingamisteede haiguste ravi ja ennetus ning *Clostridium perfringens* põhjustatud nekrootilise enteriidi ravi ja ennetus;
- kalkunid: *Mycoplasma gallisepticum* põhjustatud nakkusliku sinusiidi ravi ja ennetus.

Detsentraliseeritud menetluse käigus tõstatati küsimus, et arvestades Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ohtu vetikatele ja maismaataimedele, võivad need ohustada rahvatervist. Eelkõige tekitab küsitavusi vee- ja maismaataimedele mõju määramiseks esitatud andmete (määramistasand A) piisavus, sest kõnealused andmed ei võimalda keskkonnariski hindamisest järeldusi teha.

Oma 10. detsembri 2008. aasta arvamuses leiab veterinaarravimite komitee, et lämmastiku transformatsiooni uuring on ebapiisav, et selle alusel kindlaid järeldusi teha ning seetõttu ei saa esitatud uuringutulemuste alusel välistada ohtu pinnase mikroorganismidele. Maismaataimedele avalduva mõju uuringut peeti samuti ebapiisavaks ning uuringu NOEC-väärtuste ebakindlusest tingitult ei saa välistada ohtu maismaataimedele.

Oma üksikasjalikes põhjendustes arvamuse ümbervaatomise kohta väitis Huvepharma NV, et pinnase nitrifikatsiooni ja taimede kasvu uuringud on kooskõlas olemasolevate suunistega ning neid tuleks pidada veenvaks. Otsus kõnealustest uuringutest pärinevate andmete vastuvõetavuse kohta oli arvamuse läbivaatomise jaoks võtmetähtsusega ning seetõttu läbisid mõlemad uuringud uuesti kriitilise hindamise.

2. Keskkonnariski hindamine

Huvepharma NV esitas keskkonnamõju hindamise ravimi Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules kohta, mis järgis üldiselt kehtestatud suuniseid ja soovitusi. Kuid veterinaarravimite komitee ei nõustu siiski nende lähenemisviisiga ja järeldustega keskkonnariski hinnangu konkreetsetes osades ning seetõttu ka keskkonnariski hinnangu üldiste järeldustega.

Veterinaarravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise koostöö programmi (VICH) suuniste kohaselt tehtud keskkonnariski I faasi hindamisel saadi Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules kasutamisel kõigil sihtliikidel arvutuslikuks kontsentratsiooniks keskkonnas (PEC) üle 100 µg/kg pinnases, mille tõttu oli vaja II faasi hindamist. PEC väärtused pinnases on järgmised: vasikad: 3199 µg/kg; sead: 1738 µg/kg; broilerid: 4435 µg/kg ja kalkunid: 2210 µg/kg.

Käesolevas esildises käsitletud II faasi hindamise aspektid tähendavad maismaa- ja veekeskonna riski.

2.1 Maismaakeskkonna risk

2.1.1 Mõju pinnase selgrootutele

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules mõju pinnase selgrootutele hinnati avaldatud uuringu andmetele toetudes. Katsed hõlmasid tülosiini mõju kontsentratsioonid 0–5000 mg/kg pinnase kohta (kuivkaal) hooghännalistele, vihmaussidele ja valgeliimuklastele, kuid katsetes ei kasutatud standardmeetodeid.

Toetudes madalaimale teatatud väärtusele EC10 149 mg/kg (kuivkaal) ja kohaldades hindamistegurit (AF) 10, saab tuletada arvestusliku mittetoimiva sisalduse (PNEC) 14,9 mg/kg pinnase selgrootutele.

PEC/PNEC suhe on kõigi nelja sihtliigi puhul alla 1, seetõttu võib järeldada, et pinnase selgrootute risk on väike.

2.1.2 Pinnase mikroorganismide mõju lämmastiku transformatsioonile

Esitati pinnase lämmastiku transformatsiooni uuring; uuring oli teostatud OECD suunise 216 kohaselt, kuid ei olnud kooskõlas hea laboritava nõuetega ja katseprotokollis oli tehtud mõningaid muudatusi. Uuringu tulemustest teatamine ja tulemuste analüüs ei järginud OECD suuniseid. Uuring teostati tülosiini kontsentratsiooniga pinnases 7264 µg/kg, mis oli tuletatud tülosiini maksimaalsest PEC väärtusest pinnases muude Pharmasin toodete kasutamise tagajärjel, ning maksimaalset PEC väärtust suurendati 5,10,25 ja 125 korda.

Uuringul tuvastati mitmeid allpool kirjeldatud kõrvalekaldeid.

Selleks, et pinnase nitrifikatsiooni uuringu tulemused oleksid kehtivad, peab erinevus kontrollreplikaatide vahel olema alla ±15%. Uuring ei vasta täielikult sellele kriteeriumile, sest erinevus kontrollpinnase kahe replikaadi vahel on 14. päeval üle 15%.

Esines kõrvalekaldumist OECD suunistest: biomass katsepinnases oli väiksem kui 0-päeval nõutud; ei olnud võimalik kindlaks teha, kas pinnast oli enne katsete teostamist ladustatud rohkem kui kolm kuud; pinnase maksimaalset veemahutavust ei olnud esitatud, seega ei olnud võimalik järeldada, kas pinnas vastas uuringute vältel niiskusesisalduse nõuetele. Kõnealused kõrvalekaldumised OECD suunistest võisid kaasa aidata suurtele standardkõrvalekalletele lämmastiku transformatsioonis igal katse ajahetkel ja iga katsetatud kontsentratsiooni juures.

Esitamata oli jäetud OECD suuniste kohaselt nõutav lämmastiku transformatsiooni määr; selle asemel oli esitatud lämmastiku kontsentratsioon igal ajahetkel. Hiljem esitati andmed kujul, mis võimaldas võrrelda lämmastiku transformatsiooni kontroll- ja katsepinnases.

Lämmastiku transformatsioon oli kontrollpinnases päevadel 0–7 väga väike, kuid seda ei täheldatud hilisematel ajahetkedel. Väärtuse 7264 µg/kg valimist madalaimaks PEC väärtuseks võib kritiseerida, sest see on 1,6 korda suurem kui toote kasutamisest tingitud maksimaalne PEC väärtus pinnases, kuid valikut põhjendati uuringu puhul kasutatud konservatiivse lähenemisviisiga.

Lämmastiku transformatsiooni erinevus kontrollpinnase ja madalaima (1X) PEC väärtuse vahel 28 päeva pärast on 23%, mis on napilt alla OECD suunistes lubatud maksimaalse 25%. Arvestades kõiki uuringuga seonduvaid ja eespool esitatud probleeme, on murettekitav asjaolu, et väärtus läheneb maksimaalsele lubatud erinevusele.

Pärast esitatud teabe hoolikat hindamist jõuti seisukohale, et esitatud andmete puudulikkuse tõttu ei saa kõnealuse uuringu alusel teha kindlaid järeldusi. Uuringu tulemusi ei saa keskkonnariski hindamiseks kasutada.

2.1.3 Mõju taimede tärkamisele ja kasvule

Esitati taimede toksilisuse uuring, mis oli teostatud OECD suunise 208 kohaselt, kuid ei olnud kooskõlas hea laboritava nõuetega. Teostati uuringud viie taimeliigiga, millest üks oli üheiduleheline (nisu) ja neli kaheidulehelised (suvikõrvits, aeduba, redis ja päevalill), et hinnata tülosiintartraadi mõju kontsentratsioonide puhul, mis ületasid mitmekordselt muude Pharmasin toodete maksimaalse arvutatud PEC väärtuse 7264,2 µg/kg, seemikute tärkamisele ja suuremate taimede varajasele kasvule kokkupuutel testainega liivsavipinnases. Ainult suvikõrvitsa korral oli üks kontsentratsioon alla kõnealust PEC väärtust (0,25 PEC).

Taimedega teostatud uuringul tuvastati mitmeid tõsiseid puudujääke. Kuna idanemist (tärkamist) väljendati raportis protsendina kontrolltaimedest, ei ole võimalik järeldada, et vähemalt 70% seemnete idanemise kriteerium oleks olnud täidetud. Seemikutel ei tohi ilmned nähtavat fütotoksilist mõju (nt kloroos, nekroos, närbumine, lehtede ja varre deformeerumine) ning taimedel peab ilmne konkreetsele liigile omane kasvutempo ja morfoloogia. Osalist kloroosi, ulatuslikku kloroosi ja ulatuslikku kloroosi koos lehtede närbumisega täheldati kõigil taimeliikidel vähemalt ühe katsekonsentratsiooni juures, kuid kontrolltaimede puhul fütotoksilisuse kohta teavet ei esitatud, seega loeti kriteerium mittetäidetuks. Kuna kontrollseemikute kohta tulemusi ei esitatud, ei ole võimalik järeldada, kas tärganud kontrollseemikute keskmine elulemus on uuringu vältel vähemalt 90%, nagu OECD suunistes nõutakse. Põhiuuringus teostati katsed nisu, redise ja aedoaga kolm nädalat enne katseid suvikõrvitsa ja päevalillega. Uuringu raportis ei ole esitatud peale temperatuuri muid üksikasjalikke andmeid kasvuhoonetingimuste kohta, seetõttu ei saa kindlaks teha, kas keskkonningimused olid ühesugused. Kuna katsed toimusid kolmenädalase vahega, siis on vähetõenäoline, et tingimused olid ühesugused.

Paljud eespool kirjeldatud puudujäägid tulenevad uuringutulemuste puudulikust esitamisest, mille puhul ei järgita OECD suuniste nõudeid ning see võib olla tingitud asjaolust, et ei kasutatud hea laboritava nõuetele vastavat laborit. Peamine puudus raportis on tabelite puudumine uuringu kõiki kindlaksmääratud lõpp-punktide kohta, näiteks mitte ühegi katsealuste taimede kontrollrühma puhul ei ole teatatud idanenud seemnete arvu ja biomassi (kasvu).

Esitatud teabe alusel ei ole võimalik kindlaks teha, kas uuringu käigus olid täidetud kaks kriteeriumi – vähemalt 70% seemikute tärkamine ja tärganud kontrollseemikute keskmine elulemus vähemalt 90%. Täidetud ei olnud ka kaks teist heakskiitmise kriteeriumi, mille kohaselt seemikutel ei tohi esineda nähtavaid fütotoksilisuse ilminguid ja keskkonningimused peavad olema ühesugused. Esitatud teabe alusel ei saa väita, et vähemalt üks kõnealust liiki uuringu heakskiitmiseks vajalik kriteerium oleks olnud täidetud.

Taimede uuring ei vastanud VICH II faasi hindamise suunistes esitatud nõuetele taimede riski kindlaks tegemiseks. Esimene põhikatse viidi läbi nisu, redise ja aedoaga. Kõnealust katset osa võib pidada uuringuks määramistasandiga A kolme liigi kohta. VICH suuniste kohaselt oleks tulnud määramistasandi B uuringuks valida eelnenud katsete kõige tundlikum liik, st redis, mida oleks tulnud uuesti katsetada koos kahe täiendava liigiga samast kategooriast. Seda ei tehtud. Selle asemel teostati teine põhikatse ainult kahe täiendava liigiga, suvikõrvitsa ja päevalillega. Teine uuring algas esimesest uuringust kolm nädalat hiljem. Seetõttu leitakse, et teise uuringu ülesehituses esineb tõsiseid puudusi, sest redis oleks tulnud uuringusse kaasata. VICH suuniste nõudeid ei ole täidetud.

Madalaim uuringus kindlaks tehtud EC50 väärtus oli redisel, 149,9 mg/kg, ning madalaimad NOEC ja LOEC väärtused esinesid suvikõrvitsa puhul, vastavalt 45,4 mg/kg ja 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV esitas LOEC ja NOEC väärtuste statistilise analüüsi kolme liigi (suvikõrvits, redis ja päevalill) kohta. Ei esitatud selgitusi selle kohta, miks ei määratud nisu ja aedoa LOEC ja NOEC väärtusi. Huvepharma NV rõhutas uuringu NOEC väärtuste ja hindamisteguri AF 10 kasutamist määramistasandiga B täpsustatud uuringuks. Kuid esitatud NOEC väärtust ei saa heaks kiita, kuna

statistilise analüüsi teave esitati ainult kolme liigi kohta. Seetõttu kehtestati PNEC 1,499 mg/kg, mis põhines madalaimal EC50 väärtusel 149,9 mg/kg, kohaldades hindamistegurit AF 100. Määramistasandiga B täpsustatud uuring ei ole seetõttu teostatav.

PEC/PNEC suhe on järgmine 1,16 (sead), 2,986 (broilerid), 1,47 (kalkunid) ja 2,13 (vasikad), st riskikordaja (RQ) on üle 1, mis näitab võimalikku riski.

Huvepharma NV tegi ühtlasi ettepaneku täpsustada taimedele avalduva mõju hinnangut, võttes arvesse lagunemist sõnniku ladustamise käigus. Esitati uus uuring ja mitu avaldatud uuringut, kus uuritakse tülosiini lagunemist veiste, sigade ja kodulindude sõnnikus ning pinnase / kodulindude sõnniku segus. Kuid lagunemise uuringus tõendati üksnes seda, et tülosiin A-d ei tuvastatud. See võis olla tingitud aine lagunemisest, kuid põhjuseks võis olla ka seotud jääkide moodustumine, mis pinnases uuesti kättesaadavaks muutuvad.

Uuring kalkunisõnnikuga kirjeldab tülosiini kiiret lagunemist aeroobsetes ja steriilsetes tingimustes poolestusajaga (DT_{50}) 4,9 päeva. Muudes sõnnikus lagunemise uuringutes oletatakse biolagunemise olulist rolli, mistõttu on olulised erinevused steriilsetes ja mittesteriilsetes tingimustes lagunemise tulemuste vahel. Kõnealuse uuringu korral seda ei täheldata. DT_{50} kirjanduses esitatud uuringuandmetes ja lagunemisuuringu korral oli üsna sarnane. DT_{50} väärtust 7,6 päeva kanasõnniku puhul võib pidada realistlikuks konservatiivseks väärtuseks. Kuid võttes arvesse sõnnikus lagunemise kohta esitatud teavet, leiab veterinaarravimite komitee, et kogujäägil põhinevast lähenemisviisist ei saa tülosiini puhul loobuda.

Isegi kui võtta arvesse esitatud täpsustust sõnnikus lagunemise kohta, on riskikordaja suurem kui 1, kui taimedele avalduv mõju põhineb EC50 väärtusel hindamisteguriga 100.

Esitatud andmete alusel ei ole võimalik kindlaks määrata taimedele riski.

Uuringu tulemusi ei saa pidada usaldusväärseks ja neid ei saa kasutada keskkonnariski hindamiseks.

2.1.4 Maismaakeskkonnale riski hindamise kokkuvõte

Esitatud andmete alusel ei ilmnenu ohtu pinnase selgrootutele.

Arvestades tülosiini poolt pinnase nitrifikatsioonile avaldatava mõju alaste andmete ebausaldusväärsust, ei saa teha järeldusi Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules mõju kohta pinnase mikroorganismidele. Vajalik on uus uuring, milles hinnatakse lämmastiku transformatsiooni rohkem kui 28 päeva jooksul, et teha kindlaks oht pinnase mikroorganismidele.

Kuna taimede tärkamisele ja kasvule avalduva mõju uuring ei vastanud ühelegi kõnealust liiki uuringu heakskiitmise kriteeriumile, ei ole PNEC väärtused taimede kohta kättesaadavad, ning seetõttu ei saa teha järeldusi Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules mõju kohta maismaataimedele. Taimedele avalduva ohu kohta järelduste tegemiseks on vajalik uus uuring.

Riski maismaakeskkonnale ei saa käesoleval ajahetkel välistada.

2.2 Oht veeorganismidele

2.2.1 Arvutussisaldus pinnavees

Hinnati tülosiini kontsentratsiooni pinnavees ja põhjavees, kasutades veterinaarravimite komitee muudetud suunistes veterinaarravimite keskkonnariski hindamise kohta kirjeldatud meetodeid (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). PEC arvutuslikud väärtused põhjavees olid sigade, broilerite, kalkunite ja vasikate puhul vastavalt 6,43, 16,4, 8,17 ja 11,8 µg/l. PEC arvutuslikud väärtused pinnavees olid samade liikide puhul vastavalt 2,14, 5,47, 2,72 ja 3,93 µg/l.

PEC väärtusi peeti vastuvõetavaks.

2.2.2 Mõju vetikatele (tsüanobakterid)

Esitati uuring, milles oli hinnatud tülosiintartraadi mõju magevee tsüanobakterite *Anabaena flos-aquae* kasvule. Uuring oli teostatud OECD suunise 201 kohaselt. *Anabaena flos-aquae* viidi 72 tunniks kokkupuutesse erineva kontsentratsiooniga tülosiintartraadi vesilahusega. Katsekontsentratsioonid vähenesid katseperioodil ja seetõttu peeti põhjendatuks võtta tulemuste aluseks mõõdetud katsekontsentratsioonide geomeetriline keskmine. Katsekontsentratsiooni geomeetrilisel keskmisel põhinevad EC50 väärtused olid 1,5 mg/l kasvutempo pidurdumise puhul ja 0,42 mg/l koguse suurenemise pidurdumise puhul. Kõnealusele EC50 väärtusele toetudes arvutati PNEC väärtus 4,2 µg/l (PNEC EC50/100 kohta); hindamistegur 100 on kooskõlas VICH GL38 suunistega.

Hindamisel ei kasutatud varem teatatud lõpp-punkti *Microcystis aeruginosa* puhul, sest see ei olnud kooskõlas asjaomaste OECD suunistega 201.

Kasutades eespool esitatud PNEC väärtust ja hinnangulisi PEC väärtusi pinnavees, oli hinnanguline PEC/PNEC suhe sigade, kalkunite ja veiste puhul kõigil juhtudel alla 1. Kuid kasutades PEC väärtust broilerite puhul (5,47 µg/l), oli PEC/PNEC suhe 1,30, mis näitab tsüanobakteritele (sinivetikatele) toksilisuse ohtu.

Kõnealusest ilmest keskkonnariskist tingitult viis Huvepharma NV läbi täiendava uuringu, et täpsustada PEC hinnangulisi väärtusi, kasutades kõrgema määramistasandiga modellemist ja andmeid sõnnikus lagunemise kohta.

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules hinnati, kasutades FOCUS (Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use) poolt välja töötatud mudelit, nagu soovitatud veterinaarravimite komitee muudetud suunistes veterinaarravimite keskkonnariski hindamise kohta (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Enamiku uuritud kliima ja veekogude stsenaariumide puhul olid tülosiini kontsentratsioonid alla 0,001 µg/l. Maksimalne PEC pinnavees oli 4,44 µg/l.

FOCUS mudelit kasutades saadud pinnavee kontsentratsioonide võrdlemine kindlaksmääratud PNEC väärtusega (4,2 µg/l) näitas, et kui üks stsenaarium välja arvata, oli kõigi stsenaariumide puhul tülosiini arvutussisaldus keskkonnas (PEC) allpool arvutuslikku mittetoimivat kontsentratsiooni keskkonnas (PNEC). Kuid kasutades maksimaalset Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules PEC väärtust pinnavees (4,44 µg/l), oli PEC/PNEC suhe 1,1.

Toetudes asjaolule, et FOCUS mudelit kasutades saadud hinnangulised väärtused on tippväärtused ja seega ülehindavad ohtu, arvutas Huvepharma NV ajaliselt kaalutud keskmise kontsentratsiooni (TWA PEC) ning arvutas uuesti PEC/PNEC suhte stsenaariumi puhul, kus ilmnes risk. TWA PEC arvutati kolme päeva kohta, sest nii kaua kestis sinivetikate (tsüanobakterite) uuring. Kõnealust lähenemisi kasutades jõudis Huvepharma NV järeldusele, et maksimaalset prognoositavat kontsentratsiooni pinnavees võib vähendada väärtuselt 4,44 µg/l väärtuseni 1,77 µg/l, mis annab TWA PEC/PNEC suhteks 0,42, ning taotleja väitel osutab see, et Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ei kujuta ohtu sinivetikatele (tsüanobakteritele).

Huvepharma NV oli ühtlasi seisukohal, et arvestades lagunemist ladustatud sõnnikus, võib teha edasisi täpsustusi, nii nagu on kirjeldatud eespool seoses fütotoksilisusega. See vähendaks TWA PEC väärtust 1,77 µg/l väärtuseni 0,40 µg/l ja annaks PEC/PNEC suhteks 0,10.

Kuid veterinaarravimite komitee leidis, et FOCUS mudelit kasutades loodud PEC väärtuste täpsustamises esineb probleeme; eriti problemaatiline on ajaliselt kaalutud keskmise kasutamine ägeda toksilisuse uuringus tsüanobakteritega ja DT₅₀ väärtuse 19,15 päeva kasutamine FOCUS mudelites, kui Huvepharma NV esitatud DT₅₀ geomeetriline keskmine oli 51 päeva. Lisaks ei ole vastuvõetav täpsustamine, arvestades sõnnikus lagunemist, ja seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et olemasolevate andmete alusel ei saa Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules puhul kogujäägil põhinevast lähenemisviisist loobuda.

Komitee leidis lisaks, et tsüanobakterite (sinivetikad) uuringu puhul oleks loogilisem lähenemisviis täpsustamine määramistasandi IIB soovitude kohaselt, kasutades uuringu NOEC väärtust koos hindamisteguriga 10.

2.2.3 Mõju veeselgrootutele

Mõju *Daphnia magna* puhul määrati kindlaks kirjanduses avaldatud andmete alusel. EC50 väärtus oli 48 tunnise elulemusega tülosiintartraadiga kokkupuutesse viidud *Daphnia magna* puhul 680 mg/l. PNEC väärtuseks (EC50/1000) arvutati seetõttu 680 µg/l; hindamistegur 1000 on kooskõlas VICH GL38 suunistega.

Kasutades kõnealuse uuringu andmeid ja PEC hinnangulisi väärtusi pinnavees, jäi PEC/PNEC suhe alla 1, mis näitab, et oht veeselgrootutele on väike.

2.2.4 Mõju kaladele

Esitati uuring, mille käigus hinnati tülosiintartraadi toksilisust vikerforellile (*Oncorhynchus mykiss*). Uuring viidi läbi kooskõlas OECD suunisega 203. Katsealused kalad viidi kokkupuutesse tülosiintartraadi vesilahusega ainsas kontsentratsioonis 100 mg/l, 96 tunni jooksul, temperatuuril ligi 14 °C ja poolstaatilistes katsetingimustes. 96 tunni LC50 väärtus, mis põhines nominaalsel katseväärtusel, oli suurem kui 100 mg/l ja seetõttu oli vastav NOEC väärtus 100 mg/l. Kõnealuse uuringu puhul järeldati, et EC50 väärtus on suurem kui 100 mg/l ja PNEC (EC50/1000) suurem kui 100 µg/l; hindamistegur 1000 on kooskõlas VICH GL38 suunistega.

Kasutades kõnealuse uuringu andmeid ja PEC hinnangulisi väärtusi pinnavees, jäi PEC/PNEC suhe alla 1, mis näitab, et oht kaladele on väike.

2.2.5 Veeorganismidele avalduva ohu hindamise kokkuvõte

Eeldatakse, et oht veeselgrootutele ja kaladele on väike. Kuid esitatud andmete alusel ei saa välistada ohtu tsüanobakteritele. Ilma määramistasandi II-B hindamiseta ei saa teha edasisi järeldusi tsüanobakteritele avalduva ohu kohta.

3. Riski leevendamise meetmed

Ravimi omaduste kokkuvõtte muutmine, eemaldades kas ainult näidustusi või sihtliike ja näidustusi, ei ole praegu asjakohane, kuna eespool kirjeldatud põhjustel ei ole võimalik teostada lõplikku maismaa- ja veekeskkonnale avalduva ohu hindamist. Usaldusväärsete mõju puudutavate andmete puudumine taimede ja mikroorganismide puhul tähendab, et kokkupuute vähendamine, st pinnase PEC väärtuste vähendamine näidustuste ja liikide piiramise teel, ei vähenda vastuvõetamatu ohu esinemise võimalikkust.

MÜÜGILOA ANDMISEST KEELDUMISE JA MÜÜGILUBADE KEHTETUKS TUNNISTAMISE ALUSED

Arvestades, et:

- ei ole võimalik teha järeldusi pinnase mikroobide poolt lämmastiku transformatsioonile avalduva pikaajalise mõju kohta;
- arvestades, et ei ole võimalik teha järeldusi maismaataimedele avalduva mõju kohta;
- olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik välistada ohtu tsüanobakteritele;
- ravimi omaduste kokkuvõtte muutmine, eemaldades kas ainult näidustusi või sihtliike ja näidustusi, ei ole praegu asjakohane, ei ole võimalik teostada lõplikku maismaa- ja veekeskkonnale avalduva ohu lõplikku hindamist.

On veterinaarravimite komitee arvamusel, et ravimi Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ja sarnased nimetused kohta esitatud müügiloa taotlus ei vasta müügiloa andmise tingimustele keskkonnaohutuse seisukohalt, nagu on sätestatud direktiivi 2001/82/EC artikliga 12(3)(j), mida on muudetud direktiiviga 2004/28/EC.