

I PRIEDAS

**VETERINARINIŲ VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, PASKIRTIES
GYVŪNŲ RŪŠIŲ, NAUDOJIMO BŪDŲ IR PAREIŠKĖJŲ / RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ
VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas ir naudojimo būdas
Nyderlandai ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Austrija ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1 g/g Granulat zur Herstellung	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Čekijos Respublika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Danija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Vokietija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale

¹ Suteikta rinkodaros teisė

Valstybė narė	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas ir naudojimo būdas
Vengrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Airija ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Lenkija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Portugalija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Rumunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Ispanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1 g/g vandenyje tirpios granulės	Granulės geriamajam tirpalui	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale
Jungtinė Karalystė ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100 % M/M vandenyje tirpios granulės	Geriamasis tirpalas	100 % m/m	Kiaulės, broileriai, jauniklės vištos, kalakutai ir veršeliai	Naudojimas: geriamas ištirpintas geriamajame vandenyje, piene ar pieno pakaitale

II PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS ATSIŠAKYTI SUTEIKTI NAUJAS RINKODAROS
TEISES IR PANAIKINTI ESAMOS RINKODAROS TEISES**

BENDRA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

1. Įvadas

Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpios granulės ir susijusių pavadinimų vaistai tiekiami kaip vandenyje tirpios granulės, kurių sudėtyje yra tilozino tartrato – makrolidinio antibiotiko. Šis preparatas yra generinė referencinio preparato Tylan W.O versija ir yra skirtas naudoti:

- kiaulėms: kiaulių žarnų adenomatozės (ileito), siejamos su *Lawsonia intracellularis*, gydymui ir prevencijai ir enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *Mycoplasma hyopneumoniae* ir *Mycoplasma hyorhinis*, gydymui ir prevencijai;
- veršeliams: pneumonijos, kurią sukelia *Mycoplasma spp.*, gydymui ir prevencijai;
- viščiukams: (broilerių ir jauniklių vištų) lėtinių kvėpavimo takų ligų, kurias sukelia *Mycoplasma gallisepticum* ir *Mycoplasma synoviae*, gydymui ir prevencijai ir nekrozinio enterito, kurį sukelia *Clostridium perfringens*, gydymui ir prevencijai;
- kalakutams: infekcinio sinusito, kurį sukelia *Mycoplasma gallisepticum*, gydymui ir prevencijai.

Per decentralizuotą procedūrą pareikštas susirūpinimas dėl to, kad Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpios granulės gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai dėl keliamos rizikos dumbliams ir sausumos augalams. Visų pirma kilo abejonių dėl pateiktų duomenų apie poveikį vandens ir sausumos organizmams (A lygmuo) tinkamumo, nes, remiantis šiais duomenimis, neįmanoma galutinai įvertinti rizikos aplinkai.

2008 m. gruodžio 10 d. pateiktoje nuomonėje Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) pareiškė manantis, kad pateiktas azoto virsmo tyrimas buvo netinkamas, ir kad juo remiantis neįmanoma daryti tvirtų išvadų, todėl pateikto tyrimo rezultatai neleidžia atmesti rizikos dirvožemio mikroorganizmams tikimybės. Panašiai ir su sausumos augalais atliktas tyrimas buvo laikomas nepakankamu, ir dėl abejonių atliekant tyrimą nustatytų nestebimo poveikio koncentracijų (NPK) atžvilgiu rizikos augalams tikimybė negalėjo būti atmesta.

Pateikdama išsamų pagrindą peržiūrėti nuomonę, bendrovė „Huvepharma NV“ teigė, kad dirvožemio nitrifikacijos tyrimo ir augalų augimo tyrimo duomenys atitinka dabartines rekomendacijas ir turi būti laikomi galutiniais. Sprendimas dėl šių tyrimų duomenų priimtumo buvo itin svarbus, tad abu tyrimai buvo iš naujo kritiškai įvertinti.

2. Rizikos aplinkai vertinimas

„Huvepharma NV“ pateikė Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granuliu rizikos aplinkai vertinimą, kuriame bendrai remtasi nustatytomis gairėmis ir rekomendacijomis. Tačiau CVMP nesutinka su tam tikrose vertinimo dalyse naudotais vertinimo metodais ir išvadomis, todėl nesutinka ir su bendromis rizikos aplinkai vertinimo išvadomis.

Atliekant I-os fazės rizikos aplinkai vertinimą, vadovaujantis VICH gairėmis, nustatyta, kad, naudojant Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpias granules visoms paskirties gyvūnų rūšims gydyti, prognozuojamos koncentracijos dirvožemyje (PKA) viršija 100 µg/kg, todėl reikia atlikti II-os fazės vertinimą. Nustatytos PKA_{dirvožemyje} vertės: veršeliams – 3 199 µg/kg, kiaulėms – 1 738 µg/kg, broileriams – 4 435 µg/kg ir kalakutams – 2 210 µg/kg.

Šiame kreipimesi svarstyti II-os fazės vertinimo aspektai yra poveikis sausumos ir vandens terpei.

2.1 Rizika sausumos terpei

2.1.1 Poveikis dirvožemio bestuburiams

Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granuliu poveikio dirvožemio bestuburiams vertinimas pagrįstas paskelbto tyrimo duomenimis. Bandyuose tirtas tilozino koncentracijų nuo 0 iki

5 000 mg/kg dirvožemio (sausio svorio) poveikis kolemboloms, sliekams ir baltosioms kirmėlėms, bet nesinaudota standartizuotais metodais.

Remiantis mažiausia ataskaitoje nurodyta PK10 (10% poveikio koncentracija) – 149 mg/kg (sausio svorio) – ir taikant vertinimo faktorių 10, galima nustatyti 14,9 mg/kg PPNK (prognozuojama poveikio neturinti koncentracija) vertę dirvožemio bestuburiams.

Gauti PKA/PPNK santykiai mažesni už 1 visų keturių paskirties gyvūnų rūšių atveju, todėl galima daryti išvadą, kad dirvožemio bestuburiams keliama rizika yra maža.

2.1.2 Poveikis nitratų susidarymui, kuriame dalyvauja dirvožemio mikroorganizmai

Buvo pateiktas dirvožemio azoto virsmo tyrimas, atliktas vadovaujantis EPBO gaire Nr. 216, tačiau ne pagal GLP reikalavimus ir su tam tikrais tyrimo protokolo pakeitimais. Rezultatai buvo pateikti ir išanalizuoti ne pagal EPBO gairę. Tyrimas atliktas su 7264 µg/kg tilozino koncentracija dirvožemyje, kuri nustatyta pagal didžiausią tilozino PKA dirvožemyje, susidariusią naudojant kitus Pharmsin preparatus, ir su 5 kartus, 10 kartų, 25 kartus ir 125 kartus už šią didžiausią PKA vertę didesnėmis koncentracijomis.

Laikoma, kad tyrimas turi trūkumų dėl tam tikrų toliau išdėstytų nukrypimų.

Kad dirvožemio nitrifikacijos tyrimas būtų laikomas pagrįstu, skirtumas tarp kontrolinių kopijų turi būti mažesnis kaip ±15 %. Tyrimas ne visiškai atitinka šį kriterijų, nes 14 dieną skirtumai tarp 2 kontrolinio dirvožemio kopijų viršijo 15 %.

Būta nukrypimų nuo EPBO gairės: 0 dieną biomasės tiriamame dirvožemyje buvo mažiau nei reikalaujama; nebuvo aišku, ar dirvožemis iki tyrimo laikytas ilgiau nei 3 mėnesius; nenurodyta didžiausia vandens sulaikymo geba, todėl buvo neįmanoma nustatyti, ar tyrimo metu dirvožemis atitiko drėgmės kiekio reikalavimus. Šie nukrypimai nuo EPBO gairės galėjo turėti įtakos dideliems nitratų susidarymo standartiniams nuokrypiams, kurie buvo stebimi visų atskaitos taškų metu ir su visomis tiriamomis koncentracijomis.

Nitratų susidarymo greitis nebuvo pateiktas, kaip reikalaujama EPBO gairėje; vietoj jo nurodytos nitratų koncentracijos kiekvieno atskaitos taško metu. Vėliau duomenys buvo pateikti tokia forma, kuri leido palyginti nitratų susidarymą kontroliniame ir apdorotame dirvožemyje.

Nuo 0 iki 7 dienos kontroliniame dirvožemyje nitratų susidarymo greitis buvo labai mažas, bet šis reiškinys nebuvo stebimas vėlesnių atskaitos taškų metu. 7 264 µg/kg kaip mažiausios PKA pasirinkimą galima kritikuoti, nes ji yra 1,6 karto didesnė nei didžiausia PKA_{dirvožemyje}, susidariusi naudojant šį preparatą, tačiau toks pasirinkimas ataskaitoje pateiktas kaip atsargus metodas.

Nitratų susidarymo skirtumas tarp kontrolinės ir mažiausios (1X) PKA 28 dieną yra 23 %, o tai yra tik šiek tiek mažiau nei EPBO gairėje nustatytas didžiausias leistinas 25 % skirtumas. Atsižvelgiant į visus minėto tyrimo trūkumus, tai, kad ši vertė priartėja prie didžiausio leistino skirtumo, kelia susirūpinimą.

Nuodugnai įvertinus visą informaciją, manoma, jog dėl pateiktų duomenų nepakankamumo iš šio tyrimo negalima daryti tvirtų išvadų. Tyrimo rezultatai negali būti naudojami rengiant rizikos aplinkai vertinimą.

2.1.3 Poveikis augalų atsiradimui ir augimui

Buvo pateiktas toksiškumo augalams tyrimas, atliktas remiantis EPBO gaire Nr. 208, tačiau ne pagal GLP reikalavimus. Tyrimas atliktas su penkiomis augalų rūšimis: vienu vienaskilčiu augalu (kviečiu) ir keturiais dviskilčiais augalais (cukinija, prancūziška pupelė, ridiku ir saulėgraža), siekiant įvertinti tilozino tartrato poveikį aukštesniųjų augalų daigų atsiradimui ir ankstyvam augimui po jų ekspozicijos tiriamajai medžiagai priešmėlio dirvožemyje, kai šis apdorotas tam tikrą skaičių kartų didesnėmis tilozino tartrato koncentracijomis nei naudojant kitus Pharmsin

preparatus apskaičiuota didžiausia PKA (7 264,2 µg/kg). Tik cukinijos atveju viena koncentracija buvo mažesnė už šią PKA (0,25 PKA).

Buvo nustatyta, kad augalų tyrimas turi tam tikrų rimtų trūkumų. Kadangi augalų sudygimas (atsiradimas) ataskaitoje buvo išreikštas kontrolinių daigų skaičiaus procentu, neįmanoma nustatyti, ar buvo įvykdytas kriterijus, kad daigų atsiradimas turi siekti bent 70 %. Daigai negali turėti pastebimų fitotoksinio poveikio požymių (pvz., chlorozės, nekrozės, vytulio, lapų ir stiebo deformacijų), o augalams turi būti būdingas tik toks augimo ir morfologijos kitimas, kuris yra normalus tai konkrečiai augalų rūšiai. Dalinė chlorozė, išplitusi chlorozė ir išplitusi chlorozė su lapų vytulio požymiais atsirado visoms augalų rūšims bent vienos tiramos koncentracijos atveju, tačiau informacija apie fitotoksiškumą kontroliniams augalams nebuvo pateikta, todėl prieita prie išvados, kad šis kriterijus nebuvo įvykdytas. Kadangi ataskaitoje nebuvo pateikti kontrolinių daigų stebėjimo rezultatai, neįmanoma nuspręsti, ar sudygusių kontrolinių daigų išgyvenimo vidurkis tyrimo metu siekė bent 90 %, kaip reikalaujama EPBO gairėje. Pagrindinio tyrimo bandymai su kviečiais, ridikais ir prancūziškomis pupelėmis buvo atlikti prieš 3 savaites iki bandymų su cukinijomis ir saulėgražomis. Ataskaitoje nepateikta jokių duomenų apie šiltnamio sąlygas, išskyrus temperatūrą, todėl neįmanoma nustatyti, ar aplinkos sąlygos buvo vienodos. Kadangi bandymai atlikti su 3 savaitių pertrauka tarp jų, mažai tikėtina, kad sąlygos buvo tos pačios.

Daugelis pirmiau aprašytų trūkumų kyla dėl prastai parengtos tyrimo ataskaitos, kurioje nesilaikoma EPBO gairės reikalavimų, – taip galėjo atsitikti dėl to, kad buvo naudotasi GLP reikalavimų neatitinkančia laboratorija. Esminis ataskaitos trūkumas yra tai, kad joje nepateiktos visų tyrime gautų tikslinių parametrų lentelės, pavyzdžiui, sudygusių sėklų kiekių ir biomasės (augimo) duomenys kontrolinėse grupėse nepateikti nė vienos tiriamų augalų rūšies atveju.

Remiantis pateikta informacija, neįmanoma nustatyti, ar buvo įvykdyti du iš kriterijų – bent 70 % daigų sudygimas ir sudygusių kontrolinių daigų 90 % išgyvenimo vidurkis tyrimo metu. Kiti du priimtumo kriterijai – pastebimo fitotoksinio poveikio daigams nebuvimas ir vienodos aplinkos sąlygos – nebuvo įvykdyti. Pateikta informacija neįrodo, kad įvykdytas bent vienas tokio tipo tyrimams taikomų priėmimo kriterijų.

Augalų tyrimas neatitiko VICH II fazės vertinimo gairės reikalavimų rizikos augalams vertinimo atžvilgiu. Pirmasis pagrindinis bandymas atliktas su kviečiais, ridikais ir prancūziškomis pupelėmis. Ši bandymo dalis gali būti laikoma trijų augalų rūšių A lygmens tyrimu. Laikantis VICH rekomendacijos, pereinant prie B lygmens tyrimo, jautriausią augalų rūšį iš pirmojo bandymo, t. y. ridiką, reikėjo pakartotinai ištirti kartu su dviem papildomomis rūšimis iš tos pačios kategorijos. Tai nebuvo padaryta. Vietoj to pradėtas antras pagrindinis bandymas naudojant tik dvi papildomas rūšis – cukiniją ir saulėgražą. Šis bandymas pradėtas praėjus trims savaitėms nuo pirmojo bandymo. Todėl manoma, jog antrojo bandymo modelis turi rimtų trūkumų, kadangi į jį reikėjo įtraukti ir ridiką. VICH gairių reikalavimai nebuvo įvykdyti.

Mažiausia PK50 vertė tyrimo metu nustatyta ridiko atveju – 149,9 mg/kg, o mažiausios NPK ir MPPK (mažiausia pastebėta poveikio koncentracija) vertės nustatytos cukinijos atveju – 45,4 mg/kg ir 90,8 mg/kg atitinkamai.

„Huvepharma NV“ pateikė trims augalų rūšims (cukinijai, ridikui ir saulėgražai) siūlomų MPPK ir NPK statistinę analizę. Priešasčių, kodėl nenustatytos MPPK ir NPK vertės kviečiams ir prancūziškoms pupelėms, pateikta nebuvo. „Huvepharma NV“ primygtinai reikalavo naudoti tyrime nustatytas NPK vertes ir vertinimo faktorių 10 B lygmens tyrimui patikslinti. Tačiau siūlomų NPK negalima priimti, nes statistinė analizė pateikta tik trims augalų rūšims. Todėl, remiantis mažiausia PK50 verte (14,9 mg/kg) ir taikant vertinimo faktorių 10, buvo nustatyta 1,499 mg/kg PPNK. Taigi B lygmens tyrimo patikslinimas yra neįmanomas.

Gauti PKA/PPNK santykiai yra 1,16 (kiaulėms), 2,986 (broileriams), 1,47 (kalakutams) ir 2,13 (veršeliams), t. y. rizikos koeficientas (RK) yra didesnis už 1 ir rodo galimą riziką.

„Huvepharma NV“ taip pat pasiūlė patikslinti rizikos augalams vertinimą atsižvelgiant į tilozino skilimą mėšlo laikymo metu. Buvo pateiktas naujas tyrimas ir keli jau paskelbti tyrimai, kurių metu tirtas tilozino skilimas galvijų, kiaulių ir naminių paukščių mėšle bei dirvožemio ir naminių paukščių mėšlo mišiniuose. Tačiau skilimo tyrimas parodė, kad tilozino A buvo neįmanoma aptikti. Taip galėjo atsitikti dėl medžiagos skilimo, bet galėjo būti ir dėl galimo sujungtųjų likučių susidarymo dirvožemyje.

Kalakutų išmatų tyrime aprašoma sparti tilozino sklaida esant sterilioms aerobinėms sąlygoms: pusėjimo trukmė (DT_{50}) – 4,9 dienos. Kiti tilozino skilimo mėšle tyrimai rodo, jog svarbų vaidmenį gali turėti bioskilimas, sukeliantis sklaidos skirtumus steriliomis ir nesteriliomis sąlygomis, kurių šiame konkrečiame tyrime nepastebėta. Literatūroje ir sklaidos tyrime nurodytos DT_{50} mėšle vertės buvo labai panašios. 7,6 dienos DT_{50} vertė viščių išmatoms gali būti priimta kaip reali, su atsarga taikoma vertė. Tačiau, remdamasis pateikta informacija apie skilimą mėšle, CVMP mano, kad tilozino atžvilgiu negalima atsisakyti bendro likučių kiekio metodo.

Net ir taikant siūlomą patikslintą rizikos vertinimo metodą atsižvelgiant į tilozino skilimą mėšle, didesni už 1 rizikos koeficientai gaunami, kai poveikio augalams vertinimas grindžiamas PK50 verte, pritaikius vertinimo faktorių 100.

Rizikos augalams neįmanoma nustatyti remiantis pateiktais duomenimis.

Tyrimo rezultatų negalima laikyti patikimais ir naudoti juos rengiant rizikos aplinkai vertinimą.

2.1.4 Rizikos sausumos terpei vertinimo santrauka

Pateikti duomenys neparodė rizikos dirvožemio bestuburiams.

Dėl pateiktų duomenų apie tilozino poveikį dirvožemio nitrifikacijai nepatikimumo neįmanoma padaryti išvadų dėl Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granuliu poveikio dirvožemio mikroorganizmams. Norint padaryti išvadą dėl rizikos dirvožemio mikroorganizmams, reikia naujo tyrimo su nitratų susidarymo vertinimu, kuris truktų iki pasibaigiant 28 dienoms.

Kadangi, atliekant augalų atsiradimo ir augimo tyrimą, nebuvo įvykdyti tokio tipo tyrimui taikomi tinkamumo kriterijai, PPNK vertės augalams nebuvo nustatytos, todėl negalima daryti jokių išvadų dėl Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granuliu poveikio sausumos augalams. Norint padaryti išvadą dėl rizikos augalams, reikia naujo tyrimo.

Šiuo metu negalima atmesti rizikos sausumos terpei tikimybės.

2.2 Rizika vandens organizmams

2.2.1 Koncentracijų paviršiniame vandenyje prognozė

Tilozino koncentracijos paviršiniame vandenyje ir požeminiame vandenyje nustatytos naudojant metodus, aprašytus peržiūrėtoje CVMP gairėje dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Kiaulėms, broileriams, kalakutams ir veršeliams apskaičiuotos $PKA_{\text{požeminiame vandenyje}}$ vertės buvo atitinkamai 6,43, 16,4, 8,17 ir 11,8 $\mu\text{g/l}$. Toms pačioms gyvūnų rūšims apskaičiuotos $PKA_{\text{paviršiniame vandenyje}}$ vertės buvo atitinkamai 2,14, 5,47, 2,72 ir 3,93 $\mu\text{g/l}$.

Šios PKA vertės laikomos priimtiniomis.

2.2.2 Poveikis dumbliams (cianobakterijoms)

Pateiktas tyrimas, atliktas tilozino tartrato poveikiui gėlavandenių cianobakterijų *Anabaena flos-aquae* augimui įvertinti. Tyrimas atliktas vadovaujantis EPBO gaire Nr. 201. *Anabaena flos-aquae* buvo patalpintos į skirtingų tilozino tartrato koncentracijų vandeninius tirpalus 72 valandoms. Pastebėta, kad bandymo laikotarpiu tiriamos koncentracijos mažėjo, todėl nuspręsta, jog tikslinga nustatant rezultatus remtis išmatuotų tiriamų koncentracijų geometrinio vidurkiu. PK50 vertės, nustatytos remiantis tiriamų koncentracijų geometrinio vidurkiu, buvo 1,5 mg/l augimo greičio

slopinimui ir 0,42 mg/l derlingumo slopinimui. Pagal šią PK50 vertę buvo apskaičiuota 4,2 µg/l PPNK (PPNK lygi PK50/100); vertinimo faktorius 100 atitinka VICH GL38 rekomendaciją.

Anksčiau ataskaitoje nurodytas *Microcystis aeruginosa* tikslinis parametras nebuvo panaudotas rengiant vertinimą, nes tai būtų neatitinkama EPBO gairės Nr. 201 reikalavimų.

Naudojant pirmiau nurodytą PPNK vertę ir apytikres PKA_{paviršiniame vandenyje} vertes, kaulėms, kalakutams ir veršeliams apskaičiuoti PKA/PPNK santykiai buvo mažesni už 1. Tačiau PKA/PPNK santykis, apskaičiuotas naudojant PKA broileriams (5,47 µg/l), buvo 1,30, o tai rodo toksiškumo cianobakterijoms (melsvadumbliams) riziką.

Dėl šios akivaizdžios rizikos aplinkai „Huvepharma NV“ ėmėsi tolesnių tyrimų, siekdama patikslinti PKA apskaičiavimus naudojant aukštesnio lygio tyrimų modelius ir skilimo mėšle duomenis.

Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpios granulės buvo įvertintos naudojant Pesticidų padarinių aplinkai modelių koordinavimo ir jų naudojimo forumo (FOCUS) modelius, kaip rekomenduojama peržiūrėtoje CVMP gairėje dėl veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Daugeliu klimato ir vandens telkinių tyrimo atvejų tilozino koncentracijos buvo mažesnės nei 0,001 µg/l. Didžiausia prognozuojama koncentracija paviršiniame vandenyje buvo 4,44 µg/l.

Koncentracijų paviršiniame vandenyje, apskaičiuotų naudojant FOCUS modelius, palyginimas su nustatyta PPNK verte (4,2 µg/l) parodė, kad visais tirtais atvejais, išskyrus vieną, prognozuojamos tilozino koncentracijos buvo mažesnės už prognozuojamas poveikio neturinčias koncentracijas. Tačiau, naudojant didžiausią prognozuojamą Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granulių koncentraciją paviršiniame vandenyje, PKA/PPNK santykis buvo 1,1.

Remdamasi tuo, kad koncentracijos, apskaičiuotos naudojant FOCUS modelius, rodo didžiausias galimas vertes, ir todėl rizika pervertinama, „Huvepharma NV“ apskaičiavo koncentracijos dinaminį svartinį vidurkį (DSV PKA) ir perskaičiavo PKA/PPNK santykį tam tyrimo atvejui, kurio metu buvo nustatyta rizika. DSV PKA buvo apskaičiuotas per 3 dienas, kadangi šis laikotarpis atitinka melsvadumblių (cianobakterijų) tyrimo trukmę. Taikydama šį metodą, „Huvepharma NV“ padarė išvadą, kad didžiausią prognozuojamą koncentraciją paviršiniame vandenyje (4,44 µg/l) galima ištaisyti į 1,77 µg/l vertę, o tai leidžia nustatyti 0,42 PKA/PPNK santykį, kuris, anot pareiškėjo, rodo, kad Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpios granulės nekelia rizikos melsvadumbliams (cianobakterijoms).

„Huvepharma NV“ taip pat pareiškė mananti, kad galima dar labiau patikslinti rizikos vertinimą, atsižvelgiant į skilimą mėšlo saugojimo metu, kaip jau buvo aptarta kalbant apie fitotoksiškumą. Tai padarius, DSV PKA sumažėtų nuo 1,77 µg/l iki 0,40 µg/l, ir tuomet PKA/PPNK santykis būtų 0,10.

Tačiau, CVMP nuomone, PKA verčių patikslinimai, gauti naudojant FOCUS modelius, kelia abejonių; ypač dėl dinaminių svartinių vidurkių naudojimo trumpalaikiame cianobakterijų tyrime ir 19,15 dienos DT₅₀ vertės naudojimo FOCUS modeliuose, nors „Huvepharma NV“ pateiktas DT₅₀ geometrinis vidurkis buvo 51 diena. Be to, rizikos vertinimo patikslinimas atsižvelgiant į tilozino skilimą mėšle, yra nepriimtinas, todėl, remdamasis turimais duomenimis, Komitetas mano, jog nereikia atsisakyti bendro likučių kiekio metodo vertinant Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granulių keliamą riziką.

Komitetas taip pat pastebėjo, kad cianobakterijų (melsvadumblių) tyrimo atveju būtų logiškiau atlikti patikslinimus laikantis II-B lygmens tyrimams skirtų rekomendacijų ir naudojant tyrimo metu nustatytą NPK su vertinimo faktoriumi 10.

2.2.3 Poveikis vandens bestuburiams

Poveikis *Daphnia magna* nustatytas remiantis duomenimis iš skelbiamų dokumentų. PK50 vertė 48 valandų *Daphnia magna*, patalpintų į tilozino tartrato tirpalą, išgyvenimo laikui buvo 680 mg/l. Tokiu būdu nustatyta 680 µg/l PPNK (PK50/1000); vertinimo faktorius 1000 atitinka VICH GL38 rekomendaciją.

Naudojant šiuos duomenis ir apytikres PKA_{paviršiniame vandenyje} vertes, visi PKA/PPNK santykiai buvo mažesni už 1 ir rodė mažą riziką vandens bestuburiams.

2.2.4 Poveikis žuvims

Buvo pateiktas tyrimas, atliktas siekiant įvertinti tilozino tartrato ūminį toksiškumą vaivorykštiniam upėtakiui (*Oncorhynchus mykiss*). Tyrimas atliktas vadovaujantis EPBO gaire Nr. 203. Tiriamos žuvys buvo patalpintos į vienintelės 100 mg/l tilozino tartrato koncentracijos vandeninį tirpalą 96 valandoms, esant maždaug 14°C temperatūrai ir pusiau statinėms tyrimo sąlygoms. 96 valandų MK50 (50 % mirtina koncentracija), nustatyta pagal vardinę tiriamą koncentraciją, buvo didesnė už 100 mg/l, tad nustatyta, jog PPNK (PK50/1000) yra didesnė už 100 µg/l; vertinimo faktorius 1000 atitinka VICH GL38 rekomendaciją.

Naudojant minėto tyrimo duomenis ir apytikres PKA_{paviršiniame vandenyje} vertes, visi PKA/PPNK santykiai buvo mažesni už 1 ir rodė mažą riziką žuvims.

2.2.5 Rizikos vandens organizmams vertinimo santrauka

Manoma, kad rizika žuvims ir vandens bestuburiams nebus didelė. Tačiau, remiantis pateikta informacija, negalima atmesti rizikos cianobakterijoms tikimybės. Neatlikus II-B lygmens vertinimo, neįmanoma daryti tolesnių išvadų dėl rizikos cianobakterijoms.

3. Rizikos mažinimo priemonės

Siūlymas iš vaisto aprašo išbraukti tik indikacijas arba ir paskirties gyvūnų rūšis, ir indikacijas šiuo metu yra nepriimtinas, nes išsamus rizikos sausumos ir vandens terpei vertinimas negali būti atliktas dėl pirmiau pateiktų priežasčių. Patikimų duomenų apie poveikį augalams ir mikroorganizmams nebuvimas reiškia, kad PKA_{dirvožemyje} sumažinimas apribojant indikacijų ir paskirties gyvūnų rūšių sąrašą nekeičia nepriimtinos rizikos atsiradimo tikimybės.

PAGRINDAS ATSIŠAKYTI SUTEIKTI NAUJAS RINKODAROS TEISES IR PANAIKINTI ESAMAS RINKODAROS TEISES

Atsižvelgdamas į tai, kad:

- negalima daryti jokių išvadų dėl preparato ilgalaikės įtakos azoto virsmui, kuriame dalyvauja dirvožemio mikroorganizmai;
- negalima daryti jokių išvadų dėl poveikio sausumos augalams;
- remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti rizikos cianobakterijoms tikimybės;
- tik indikacijų arba ir paskirties gyvūnų rūšių, ir indikacijų išbraukimas veterinarinio vaisto aprašo šiuo metu yra nepriimtinas, nes neįmanoma atlikti išsamaus rizikos sausumos ir vandens terpei vertinimo.

Veterinarių vaistų komitetas (CVMP) priėjo nuomonę, kad Pharmasin 100 % m/m vandenyje tirpių granulių ir susijusių pavadinimų vaistų naudojimas neatitinka rinkodaros teisės suteikimo kriterijų keliamos rizikos aplinkai atžvilgiu kaip nustatyta Direktyvos 2001/82/EC 12(3)(j) straipsnyje, pagal iš dalies pakeistą Direktyvą 2004/28/EC.