

## **I PIELIKUMS**

**VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS, DZĪVNIEKU SUGAS,  
LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS / REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS  
ĪPAŠNIEKS DALĪBVALSTĪS**

<b>Dalībvalsts</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs/Reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Piešķirtais nosaukums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Dzīvnieku suga</b>	<b>Lietošanas veids un biežums</b>
Nīderlande <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m (masas procenti)	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Austrija <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Beļģija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Bulgārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Čehija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Dānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju

<sup>1</sup> Reģistrācijas apliecība ir piešķirta

<b>Dalībvalsts</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs/Reģistr ācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Piešķirtais nosaukums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Dzīvnieku suga</b>	<b>Lietošanas veids un biežums</b>
Vācija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Ungārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Īrija <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Itālija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Polija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Portugāle	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju

<b>Dalībvalsts</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs/Reģistr ācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Piešķirtais nosaukums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Dzīvnieku suga</b>	<b>Lietošanas veids un biežums</b>
Rumānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Spānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju
Apvienotā Karaliste <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Beļģija	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	100% m/m	Cūkas, broileri, vistas, tītari un teļi	Iekšķīga lietošana, uzņemot kopā ar dzeramo ūdeni, pienu vai piena aizstājēju

## **II PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN JAUNAS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS IZSNIEGŠANAS ATTEIKUMA UN ESOŠO REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKŠANAS PAMATOJUMS**

## ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

### 1. Ievads

*Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* un radniecīgo nosaukumu zāles ir pieejamas kā ūdenī šķīstošas granulas, kas satur tilozīna tartrātu (makrolīda antibiotiku). Šīs zāles ir atsaucies produkta *Tylan W.O* ģenētiska forma, un tās paredzēts lietot šādi:

- cūkām: ar *Lawsonia intracellularis* saistītas cūku zarnu adenomatozes (ileīta) ārstēšanai un profilaksei un *Mycoplasma hyopneumoniae* un *Mycoplasma hyorhinis* izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšanai un profilaksei;
- teļiem: *Mycoplasma spp* izraisītas pneimonijas ārstēšanai un profilaksei.
- vistām (broileriem, jaunām vistām): *Mycoplasma gallisepticum* un *Mycoplasma synoviae* izraisītu hronisku elpošanas sistēmas slimību (CRD) ārstēšanai un profilaksei un *Clostridium perfringens* izraisīta nekrotiskā enterīta ārstēšanai un profilaksei;
- tītariem *Mycoplasma gallisepticum* izraisīta infekcioza sinusīta ārstēšanai un profilaksei.

Decentralizētās procedūras laikā tika paustas bažas, ka zāles *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* var radīt iespējami nopietnu apdraudējumu sabiedrības veselībai saistībā ar risku aļģēm un sauszemes augiem. Jo īpaši tika pārrunāta to datu atbilstību, kas liecina par ietekmi uz ūdens un sauszemes organismiem (A rinda), jo šie dati neļauj sagatavot slēdzienu par vides riska novērtējumu.

CVMP 2008. gada 10. decembra atzinumā uzskatīja, ka slāpekļa pārveidošanās pētījums nebija atbilstošs un ka šī pētījuma rezultātā nevar izdarīt skaidrus secinājumus, tāpēc sniegtie pārbaudes rezultāti neizslēdz risku augsnes mikroorganismiem. Līdzīgi par pieņemamu netika uzskatīts pētījums ar sauszemes augiem, un saistībā ar pētījumā iegūtajām NOEC vērtībām pastāvošo nenoteiktību dēļ nevarēja izslēgt risku augiem.

Sīki izstrādātajā atzinuma pārskatīšanas pamatojumā *Huvepharma NV* argumentēja, ka augsnes nitrifikācijas pētījuma un augu augšanas pētījuma dati atbilst esošajiem ieteikumiem un tie uzskatāmi par neapstrīdamiem. Lēmums par šo pētījumu datu pieņemamību bija galvenais pārvērtēšanas faktors, un tāpēc abi pētījumi tika atkārtoti kritiski vērtēti.

### 2. Vides riska novērtējums

*Huvepharma NV* sniedza zāļu *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* vides riska novērtējumu, kas visumā atbilda pieņemtajām vadlīnijām un rekomendācijām. Tomēr CVMP nepiekrīt pieejai un secinājumiem saistībā ar noteiktām novērtējuma daļām, un līdz ar to arī vispārējiem secinājumiem par vides riska novērtējumu.

*Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* I posma vides risku novērtējums, kurā tika ņemtas vērā VICH vadlīnijas, visām mērķa sugām virs 100 µg/kg augsnē uzrādīja paredzēto koncentrāciju vidē (PKV), tādējādi radot nepieciešamību pēc II posma novērtējuma.  $PEC_{\text{augšne}}$  ir: teļiem: 3199 µg/kg; cūkām: 1738 µg/kg; broileriem: 4435 µg/kg un tītariem 2210 µg/kg.

Šajā pārskatīšanā vērā ņemtie II posma vērtējuma aspekti ir ietekme uz sauszemes vidi un ietekme uz ūdens vidi.

#### 2.1 Sauszemes vides risks

##### 2.1.1 Ietekme uz augsnes bezmugurkaulniekiem

*Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* ietekmes vērtējuma uz augsnē esošajiem bezmugurkaulniekiem pamatā bija publicēts pētījums. Eksperimenti ietver tilozīna (koncentrācijā starp 0 un 5000 mg/kg augsnes (sausais svars)) ietekmi uz kolembolām, sliekām un sīksliekām, bet tajos netika izmantotas standartizētas metodes.

Pamatojoties uz zemāko ziņoto *EC10*, kas ir 149 mg/kg (sausais svars), un izmantojot vērtējuma faktoru (*AF*) 10, var secināt, ka *PNEC* augsnē esošajiem bezmugurkaulniekiem ir 14,9 mg/kg.

Rezultātā iegūtās *PEC/PNEC* attiecības visām četrām mērķa dzīvnieku sugām ir mazākas par 1, tāpēc var secināt, ka risks augsnē esošajiem bezmugurkaulniekiem ir zems.

### **2.1.2 Ietekme uz augsnes mikroorganismu nitrāta izstrādi**

Tika nodrošināts augsnes slāpekļa pārveidošanas pētījums; pētījumu veica, pamatojoties uz *OECD* 216. vadlīniju, bet ne atbilstoši *GLP* specifikācijām un ar dažām testa protokola modifikācijām. Rezultātu sniegšana un analīze neatbilda *OECD* vadlīnijām. Pētījums tika veikts ar tilozīna koncentrāciju augsnē 7264 µg/kg, kas iegūta no tilozīna maksimālā *PEC* augsnē, kas rodas no citu *Pharmasin* zāļu lietošanas, un pie 5-kārtējas, 10-kārtējas, 25-kārtējas un 125-kārtējas šī maksimālās *PEC* vērtības.

Uzskatāms, ka šajā pētījumā pieļautas vairākas tālāk aprakstītās novirzes.

Lai augsnes nitrifikācijas pētījums būtu derīgs, starpībai starp kontroles atkārtojumiem jābūt mazākai par ±15%. Pētījums neatbilst šiem kritērijiem pilnībā, tā kā starpība starp kontroles augsnes diviem atkārtojumiem 14. dienā bija lielāka par 15%.

Bija vairākas novirzes no *OECD* vadlīnijām: pārbaudes augsnes biomasa 0. dienā bija zemāka par nepieciešamo; nebija skaidrs, vai pirms šī pētījuma veikšanas augsne tika uzglabāta ilgāk par trim mēnešiem; maksimālā ūdens ietilpība nebija sniegta, tāpēc nav iespējams secināt, vai augsne pētījuma laikā atbilda mitruma satura prasībām. Šīs novirzes no *OECD* vadlīnijām var būt bijis nozīmīgs iemesls augstajām novirzēm no standarta, kas konstatētas nitrāta izstrādāšanā katrā no pārbaudes laika punktiem un koncentrācijām.

Nitrāta izstrādāšanas ātrums netika norādīts, kā to pieprasa *OECD* vadlīnijas; tā vietā katrā laika punktā tika dota nitrāta koncentrācija. Vēlāk šie dati tika prezentēti tādā formā, kas ļāva salīdzināt nitrāta izstrādāšanu starp kontroles un apstrādes augsnēm.

Kontroles augsnē no 0. līdz 7. dienai nitrāts izstrādājās ļoti maz, bet šī parādība netika novērota vēlākos laika punktos. Var kritizēt 7264 µg/kg kā zemāko *PEC* izvēli, jo šī vērtība ir 1,6 reizes lielāka nekā maksimālā *PEC*<sub>augšne</sub>, kas iegūta, lietojot šīs zāles, bet šī izvēle atskaitē tika pamatota kā konservatīva pieeja.

Atšķirība nitrāta izstrādāšanā starp kontroles un zemāko (1X) *PEC* 28 dienās ir 23%; tas ir tikai mazliet zem 25%, kas *OECD* vadlīnijā ir maksimālais atļautais daudzums. Ņemot vērā visas iepriekš aprakstītās pētījuma problēmas, fakts, ka šī vērtība ir tik tuva maksimālajai pieļaujamajai atšķirībai, rada iemeslu bažām.

Pēc uzmanīgas visas informācijas izvērtēšanas tika secināts, ka sniegto datu neatbilstības dēļ no šī pētījuma nevar izdarīt skaidrus secinājumus. Pētījuma rezultātus nevar izmantot vides riska novērtējumā.

### **2.1.3 Ietekme uz augu dīgšanu un augšanu**

Tika sniegts augu indīguma pētījums, kas balstās uz *OECD* 208. vadlīniju, taču netika veikts saskaņā ar *GLP*. Tika veikts piecu augu sugu, viena viendīgļlapja (kviešu) un četru divdīgļlapju (cukini, kāršu pupu, redīsu un saulespuķu) pētījums, lai vērtētu tilozīna tartrāta ietekmi vairākkārtējās maksimālā *PEC* koncentrācijās citām *Pharmasin* zālēm, aprēķinātām pie 7264,2 µg/kg, uz sēklaudža dīgšanu un augstāku augu agro attīstību pēc tam, kad tie pakļauti pārbaudes vielai smilšmāla augsnē. Tikai cukini gadījumā viena koncentrācija bija zem šīs *PEC* vērtības (0,25 *PEC*).

Augu pētījumā tika konstatētas dažas nopietnas nepilnības. Tā kā dīgspēja (dīgšana) tika izteikta kā procenti no kontroles, pārskatā nav iespējams secināt, vai izpildīts kritērijs, ka sēklaudža

dīgšana ir vismaz 70 %. Sēklaudžiem nedrīkst būt redzamu fitotoksisku ietekmju (piem., hloroze, nekroze, novīšana, lapu un augļkopas deformācijas), un augu katrai konkrētajai sugai jāuzrāda tikai normālas augšanas un morfoloģijas mutācijas. Daļēja hloroze, plaša hloroze un plaša hloroze ar lapu novīšanu tika novērota visām augu sugām vismaz vienā testa koncentrācijā, lai arī kontrolēm netika sniegta informācija par fitotoksitāti, tāpēc tika secināts, ka šis kritērijs netika izpildīts. Tā kā kontroles sēklaudžu rezultāti netika paziņoti, nav iespējams secināt, vai izdīgušo kontroles sēklaudžu vidējā izdzīvošana šī pētījuma laikā bija vismaz 90%, kā to pieprasa *OECD* vadlīnijas. Pamatpētījumā kviešu, redīsu un kāršu pupu pārbaudes notika trīs nedēļas pirms cukini un saulespuķu pārbaudēm. Pārskatā nav sniegta sīkāka informācija par siltumnīcas apstākļiem, izņemot temperatūru, tāpēc nav iespējams noteikt, vai vides apstākļi bija identiski. Tā kā pārbaudes tika veiktas ar trīs nedēļu intervālu, maz ticams, ka apstākļi bijuši vienādi.

Daudzie iepriekš aprakstītie trūkumi radušies sliktā pētījuma atspoguļojuma dēļ, kas neatbilst *OECD* vadlīniju prasībām un var būt sekas tam, ka izmantota *GLP* standartiem neatbilstoša laboratorija. Galvenais pārskata trūkums ir visu pētījumā noteikto galapunktu tabulu neesamība, piemēram, izdīgušo sēklu skaits un biomasa (augšana) nav norādīta nevienai pārbaudīto augu kontroles grupai.

Pamatojoties uz sniegto informāciju, nevar pateikt, vai sasniegti divi no kritērijiem – sēklaudžu dīgšana vismaz 70% apmērā un vidējā izdīgušo kontroles sēklaudžu izdzīvošana pētījuma laikā vismaz 90% apmērā. Pārējie divi pieņemamības kritēriji – sēklaudžiem netiek novērota redzama fitotoksitāte, un pastāv identiski apkārtējās vides apstākļi – netika ievēroti. No sniegtās informācijas nevar konstatēt, ka būtu ievērots jebkurš no šāda tipa pētījumu obligātajiem pieņemamības kritērijiem.

Augu pētījums neatbilda *VICH* II posma vadlīniju prasībām attiecībā uz augu risku novērtēšanu. Pirmais galvenais eksperiments tika veikts ar kviešiem, redīsiem un kāršu pupām. Šī eksperimenta daļa var tikt uzskatīta par A rindas pētījumu par trīs sugām. Lai ievērotu *VICH* vadlīniju, pārejot uz B rindu, jutīgākās sugas no iepriekšējā eksperimenta, t.i., redīsi, jāpārbauda atkārtoti kopā ar divām papildu sugām no tās pašas kategorijas. Tas netika darīts. Tā vietā tika uzsākts otrs pamateksperiments, izmantojot tikai divas papildu sugas – cukini un saulespuķes. Šis eksperiments tika sākts trīs nedēļas vēlāk par pirmo eksperimentu. Rezultātā tiek uzskatīts, ka otrā eksperimenta plānam ir nopietns trūkums, jo redīss bija jāiekļauj šajā eksperimentā. *VICH* vadlīniju prasības netika pildītas.

Pētījumā zemākā *EC50* konstatētā vērtība bija redīsam – tā bija 149,9 mg/kg, un zemākās *NOEC* un *LOEC* vērtības tika konstatētas cukini, attiecīgi 45,5 mg/kg un 90,8 mg/kg.

*Huvepharma NV* sniedza statistisko analīzi uzrādītajām *LOEC* un *NOEC* vērtībām šīm trīs sugām (cukini, redīsiem un saulespuķēm). Netika sniegts pamatojums, kāpēc nebija noteiktas *LOEC* un *NOEC* vērtības kviešiem un kāršu pupām. *Huvepharma NV* uzstāja uz *NOEC* pētījuma un 10 *AF* lietošanu B rindas uzlabošanai. Taču piedāvātās *NOEC* vērtības nevar pieņemt, jo informācija par statistisko analīzi tika sniegta tikai trīs sugām. Tāpēc 1,499 mg/kg *PNEC* tika noteikts, pamatojoties uz zemāko *EC50*, kas ir 149,9 mg/kg, izmantojot *AF* 100. B rindas uzlabojums tāpēc nav iespējams.

Rezultātā iegūtās *PEC/PNEC* attiecības ir 1,16 (cūkām), 2,986 (broileriem), 1,47 (tītariem) un 2,13 (teljiem), t.i., rezultātā riska koeficients (*RQ*) ir lielāks par 1, kas nozīmē iespējamu risku.

*Huvepharma NV* ierosināja arī uzlabot augu riska novērtējumu, ņemot vērā sadalīšanos pakaišu glabāšanas laikā. Tika iesniegts jauns pētījums un vairāki publicēti pētījumi, kuros tika izpētīta tilozīna sadalīšanās liellopu, cūku un mājputnu mēslu un augsnes/mājputnu mēslu maisījumos. Tomēr sadalīšanās pētījumā bija redzams, ka tilozīnu A nevar noteikt. Iespējams, iemesls ir šīs vielas sadalīšanās, bet tik pat iespējams, ka iemesls ir saistīto atlikumvielu veidošanās, kas var kļūt pieejami augsnei.



Titaru pakaišu pētījumā aprakstīta strauja tilozīna izšķīšana aerobiskos un sterilos apstākļos ar pussabrukšanas periodu ( $DT_{50}$ ) 4,9 dienas. Citi mēslu sadalīšanās pētījumi liek secināt, ka bioloģiskā sadalīšanās ir būtiska, tāpēc rodas atšķirības starp steriliem un nesteriliem apstākļiem, kas nav novērotas šajā konkrētajā pētījumā. Literatūrā aprakstīto mēslu  $DT_{50}$  un izšķīšanas pētījums lielā mērā bija līdzīgs.  $DT_{50}$  vērtību 7,6 dienas vistu ekskretos var pieņemt kā reālu konsekvētu vērtību. Tomēr, pamatojoties uz informāciju, kas sniegta par sadalīšanos mēslos, *CVMP* uzskata, ka kopējo atlikumvielu pieeju tilozīnam nevar atmest.

Pat ar ierosināto uzlabojumu sadalīšanās procesam mēslos iegūtie  $RQ$  pārsniedz 1, ja ietekmes vērtējumu augiem pamato ar  $EC50$  ar  $AF$  vienādu ar 100.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, augu risku nevar noteikt.

Pētījuma rezultātus nevar uzskatīt par uzticamiem, un tos nevar izmantot vides riska novērtēšanai.

#### **2.1.4 Sauszemes vides riska novērtējuma kopsavilkums**

Sniegtie dati nenorādīja uz risku augsnes bezmugurkaulniekiem.

Sakarā ar sniegto datu neuzticamību par tilozīna ietekmi uz augsnes nitrifikāciju nevar izdarīt secinājumus par *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* ietekmi uz augsnes mikroorganismiem. Lai izdarītu secinājumus par risku augsnes mikroorganismiem, būtu nepieciešams jauns pētījums ar novērtējumu par nitrāta izstrādāšanas turpināšanu līdz laikam pēc 28. dienas.

Tā kā pētījumā par augu dīgšanu un augšanu nebija ievērots neviens no derīguma kritērijiem šāda tipa pētījumam, nav pieejamas  $PNEC$  vērtības augiem, un tāpēc nevar izdarīt secinājumus par *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* ietekmi uz sauszemes augiem. Lai izdarītu secinājumus par risku augiem, būtu nepieciešams jauns pētījums.

Pašlaik nevar izslēgt sauszemes vides risku.

### **2..2 Risks ūdens organismiem**

#### **2.2.1 Prognozes par koncentrāciju virsūdeņos**

Tilozīna koncentrācija virsūdeņos un gruntsūdeņos tika noteikta, izmantojot metodes, kas aprakstītas *CVMP* laboratorijā vadlīnijā par vides ietekmes novērtējumu veterinārām zālēm (*EMEA/CVMP/ERA/418282/2005*).  $PEC_{\text{gruntsūdeņi}}$  vērtības cūkām, broileriem, tītariem un teļiem tika aprēķinātas attiecīgi kā 6,43, 16,4, 8,17 un 11,8  $\mu\text{g/l}$ .  $PEC_{\text{virsūdeņi}}$  vērtības tām pašām sugām tika aprēķinātas attiecīgi kā 2,14, 5,47, 2,72 un 3,93  $\mu\text{g/l}$ .

Šīs  $PEC$  vērtības tika uzskatītas par pieņemamām.

#### **2.2.2 Ietekme uz aļģēm (zilaļģēm)**

Tika veikts pētījums, lai novērtētu tilozīna tartrāta ietekmi uz saldūdens zilaļģu *Anabaena flos-aquae* augšanu. Šis pētījums tika veikts atbilstoši *OECD* 201. vadlīnijai. Aļģes *Anabaena flos-aquae* 72 stundas tika pakļautas dažādas tilozīna tartrāta koncentrācijas ūdens šķīdumu iedarbībai. Tika novērots, ka testa koncentrācijas testa periodā samazinās, un tāpēc tika uzskatīts par attaisnojamo pamatot šos rezultātus uz mērīto testa koncentrāciju vidējo ģeometrisko rādītāju. Pamatojoties uz vidējo ģeometrisko testa koncentrācijas mērījumu,  $EC50$  vērtības bija 1,5  $\text{mg/l}$  augšanas ātruma kavēšanā un 0,42  $\text{mg/l}$  ražas kavēšanā. Pamatojoties uz šo  $EC50$  vērtību,  $PNEC$  tika aprēķināts 4,2  $\mu\text{g/l}$  ( $PNEC$  ir vienāds ar  $EC50/100$ ); vērtējuma faktors 100 atbilst *VICH* vadlīnijai *GL38*.

Iepriekš ziņotais parametrs *Microcystis aeruginosa* netika izmantots šajā vērtējumā, jo tas neatbilda attiecīgajai *OECD* 201. vadlīnijai.

Izmantojot iepriekš aprakstīto *PNEC* vērtību un novērtētās  $PEC_{\text{viršūdeņi}}$  vērtības, iegūtās *PEC/PNEC* attiecības cūkām, tītariem un teļiem visas bija mazākas par 1. Tomēr ar *PEC* broileriem (5,47 µg/l) iegūtās *PEC/PNEC* attiecības bija 1,30, norādot uz indīguma risku zilaļģēm (zili-zaļām aļģēm).

Šī acīmredzamā vides riska dēļ *Huvepharma NV* uzsāka tālākus pētījumus ar mērķi uzlabot *PEC* novērtējumus, izmantojot augstāku rindas modelēšanu un mēslu sadalīšanās datus.

Zāles *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* tika novērtētas, izmantojot modeļus, ko izstrādāja forums pesticīdu modeļu un to lietošanas koordinēšanai (*FOCUS*), kā ieteikts *CVMP* labotajā vadlīnijā par vides ietekmes novērtējumu veterinārām zālēm (*EMEA/CVMP/ERA/418282/2005*). Vairumā izmeklēto klimata un ūdens organismu scenāriju tilozīna koncentrācija bija zem 0,001 µg/l. Maksimālā prognozētā koncentrācija viršūdeņos bija 4,44 µg/l.

Salīdzinot viršūdeņu koncentrāciju, ko ieguva ar *FOCUS* modeļiem, ar noteikto *PNEC* vērtību (4,2 µg/l), tika konstatēts, ka visiem pētītajiem scenārijiem, izņemot vienu, prognozētās tilozīna koncentrācijas bija zemākas par prognozētajām koncentrācijām bez ietekmes. Tomēr, izmantojot maksimālo prognozēto viršūdeņu *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* koncentrāciju (4,4 µg/l), *PEC/PNEC* attiecība bija 1,1.

Pamatojoties uz to, ka koncentrācijām, kas noteiktas, izmantojot *FOCUS* modelēšanu, ir augstākās vērtības un tālād riska faktori tiek novērtēti pārāk augstu, *Huvepharma NV* aprēķināja laika svērto vidējo koncentrāciju (*TWA PEC*) un pārreķināja *PEC/PNEC* attiecību scenārijam, kur bija norādīts risks. *TWA PEC* vērtība tika aprēķināta trim dienām, jo tas atbilst zili-zaļo aļģu (zilaļģu) pētījuma ilgumam. Izmantojot šo pieeju, *Huvepharma NV* secināja, ka maksimālo prognozējamo viršūdeņu koncentrāciju varētu labot no 4,44 µg/l uz 1,77 µg/l, tālād *TWA PEC/PNEC* attiecība būtu 0,42, norādot, saskaņā ar iesniedzēju, ka *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules* nerada risku zilaļģēm.

*Huvepharma NV* arī atzīmēja, ka var veikt tālākus uzlabojumus saistībā ar sadalīšanos mēslu glabāšanas laikā, kā aprakstīts iepriekš saistībā ar fitotoksitāti. Tas ietekmētu *TWA PEC* samazināšanos no 1,77 µg/l līdz 0,40 µg/l, un tālād *PEC/PNEC* attiecība būtu 0,10.

Tomēr *CVMP* uzskatīja, ka pastāv bažas saistībā ar šiem uzlabojumiem, kas veikti *PEC* vērtībām, kas ģenerētas, izmantojot *FOCUS* modelēšanu; it īpaši par laika svērto vidējo vērtību lietošanu attiecībā uz akūto zilaļģu pētījumu un  $DT_{50}$  vērtības 19,15 dienas lietošanu *FOCUS* modeļos, kad *Huvepharma NV* sniegtā vidējā ģeometriskā  $DT_{50}$  vērtība bija 51 diena. Turklāt uzlabojumu sadalīšanās procesam mēslos nevar pieņemt un, izrietoši, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, Komiteja neuzskatīja par atbilstošu atnest kopējo atlikumu pieeju, novērtējot *Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules*.

Komiteja arī atzīmēja, ka, attiecībā uz zilaļģu (zili-zaļu aļģu) pētījumu, uzlabojums saskaņā ar IIB rindas ieteikumiem, izmantojot pētījumu *NOEC* ar *AF* vērtību 10, būtu loģiskāka pieeja.

### **2.2.3. Ietekme uz ūdens bezmugurkaulniekiem**

Ietekme uz *Daphnia magna* tika noteikta, pamatojoties uz datiem no publicētās literatūras.  $EC_{50}$  vērtība posmkājiem *Daphnia magna*, kas pakļauti tilozīna tartrāta ietekmei, 48 stundu izdzīvošanai bija 680 mg/l. *PNEC* ( $EC_{50}/1000$ ) tāpēc tika secināts kā 680 µg/l; novērtējuma faktors 1000 atbilst *VICH* vadlīnijai GL38.

Izmantojot šos datus un novērtētās  $PEC_{\text{viršūdeņi}}$  vērtības, visas *PEC/PNEC* attiecības bija mazākas par 1, norādot zemu risku ūdens bezmugurkaulniekiem.

### **2.2.4 Ietekme uz zivīm**

Tika veikts pētījums, lai novērtētu tilozīna tartrāta akūto indīgumu uz varavīksnes foreli (*Oncorhynchus mykiss*). Šis pētījums tika veikts saskaņā ar *OECD* 203. vadlīniju. Pārbaudes zivis 96 stundas tika pakļautas tilozīna tartrāta ūdens šķīduma vienā koncentrācijā 100 mg/l iedarbībai,

aptuveni 14 °C temperatūrā, daļēji statistiskos testa apstākļos. 96 stundu *LC50* vērtība, pamatojoties uz nominālo testa koncentrāciju, bija lielāka par 100 mg/l, un attiecīgi *NOEC* bija 100 mg/l. Tika secināts, ka šī pētījuma *EC50* vērtība bija lielāka par 100 mg/l, un *PNEC* (*EC50/1000*) vērtība bija lielāka par 100 µg/l; vērtējuma faktors 1000 atbilst *VICH* vadlīnijai *GL38*.

Izmantojot datus no iepriekš aprakstītā pētījuma un novērtētās *PEC*<sub>virsūdeņi</sub> vērtības, visas *PEC/PNEC* attiecības bija mazākas par 1, norādot zemu risku zivīm.

### **2.2.5 Riska ūdens organismiem novērtējuma kopsavilkums**

Prognozēts, ka attiecībā uz zivīm un ūdens bezmugurkaulniekiem pastāv zems risks. Tomēr, pamatojoties uz sniegto informāciju, nevar izslēgt risku zilaļģēm. Bez II-B rindas vērtējuma nevar izdarīt tālākus secinājumus attiecībā uz risku zilaļģēm.

### **3. Riska mazināšanas pasākumi**

Apsvērumi par zāļu apraksta ierobežošanu, svītrojot vai nu tikai indikācijas vai mērķa sugas kopā ar indikācijām, pašlaik ir neatbilstoši, jo iepriekš aprakstīto iemeslu dēļ nevar veikt riska izšķirošo novērtējumu sauszemes un ūdens videi. Uzticamu ietekmes uz augiem un mikroorganismiem datu trūkums nozīmē, ka, samazinot pakļaušanu ietekmei, t.i., samazinot *PEC*<sub>augšne</sub> vērtības, ierobežojot indikācijas un sugas, nemainās nepieņemama riska iespēja.

## **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATTEIKUMA UN ATSAUKŠANAS PAMATOJUMS**

Nemot vērā, ka:

- nevar izdarīt secinājumus par augsnes mikrobu ilgstošu ietekmi uz pārveidošanu;
- nevar izdarīt secinājumus par ietekmi uz sauszemes augiem;
- nevar izslēgt risku zilaļģēm, pamatojoties uz pieejamajiem datiem;
- zāļu apraksta ierobežošana, svītrojot vai nu tikai indikācijas vai mērķa sugas kopā ar indikācijām, pašlaik nav piemērota, jo nevar izdarīt izšķirošo riska sauszemes un ūdens videi novērtējumu.

Tāpēc CVMP uzskata, ka Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules un radniecīgo nosaukumu zāļu pieteikums neatbilst reģistrācijas kritērijiem attiecībā uz vides risku kas ieviests ar 2001/82/EC direktīvas Artikulu 12(3)(j), saistībā ar 2004/28/EC direktīvas uzlabošanu.