

ANNESS I

**LISTA TA' ISMIJIET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI,
SPEĊI TA' ANNIMALI, MNEJN JINGHATA, APPLIKANT/DETENTUR TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

Stat Membru	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' annimali	Frekwenza u mnejn jingħata
L-Olanda ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
L-Awstrija ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Il-Belġju	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Il-Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Ir-Repubblika Ċeka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Id-Danimarka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib

¹ Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq mogħtija

Stat Membru	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' annimali	Frekwenza u mnejn jingħata
Il-Ġermanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
L-Ungerija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
L-Irlanda ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
L-Italja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Il-Polonja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Il-Portugall	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Ir-Rumanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib

Stat Membru	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' annimali	Frekwenza u mnejn jingħata
Spanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granuli għal soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib
Ir-Renju Unit ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Soluzzjoni orali	100% w/w	Ħnieżer, brojlers, għewietaq, dundjani u għoġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax- xorb, ħalib jew sostitut tal-ħalib

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦAR-RIFJUT TAL-ĠHOTI TA’
AWTORIZZAZZJONIJIET GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ ĠODDA U GĦAR-REVOKA TAL-
AWTORIZZAZZJONIJIET GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ EŻISTENTI**

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA

1. Introduzzjoni

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules u l-ismijiet assoċjati tiegħu huwa ppreżentat bħala granuli li jinħallu fl-ilma li fihom tilosina tartrat (tylosin tartrate), antibijotiku makrolide. Il-prodott huwa ġeneriku tal-prodott ta' referenza Tylan W.O u huwa intenzjonat biex jintuża kif ġej:

- Fil-ħnieżer: għat-trattament u l-prevenzjoni ta' adenomatożi intestinali tal-ħnieżer (ileite) assoċjata ma' *Lawsonia intracellularis* u għat-trattament u l-prevenzjoni ta' pulmonite enzootika minn *Mycoplasma hyopneumoniae* u *Mycoplasma hyorhinis*;
- Fl-ġhoġiela: għat-trattament u l-prevenzjoni ta' pulmonite ikkawżata minn *Mycoplasma spp*;
- Fit-tiġieġ (brojlers, ġhewietaq): għat-trattament u l-prevenzjoni ta' mard respiratorju kroniku (CRD) ikkawżat minn *Mycoplasma gallisepticum* u *Mycoplasma synoviae* u għat-trattament u l-prevenzjoni ta' enterite nekrotika kkawżata minn *Clostridium perfringens*;
- Fid-dundjani għat-trattament u l-prevenzjoni ta' sinużite infettiva kkawżata minn *Mycoplasma gallisepticum*.

Waqt il-proċedura deċentralizzata, tqajjem thassib li Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules jista' jippreżenta riskju gravi potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward tar-riskju għall-alka u l-pjanti tal-art. B'mod partikolari, tqajjem dubju fuq l-adekwatezza tad-dejta pprovduta fir-rigward tal-effetti fuq organiżmi tal-ilma u tal-art (Livell A) billi din id-dejta ma tippermettix li tinsilet konklużjoni fuq il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali.

Fl-opinjoni tiegħu tal-10 ta' Diċembru 2008, is-CVMP kkunsidra li l-istudju pprovdut dwar it-trasformazzjoni tan-nitroġenu kien wieħed inadegwat u li ma setghux jinsiltu konklużjonijiet ċerti mill-istudju u għaldaqstant ir-riżultati tat-test ipprovduti ma jeskludux riskji għall-mikrorganiżmi tal-ħamrija. B'mod simili, l-istudju fuq il-pjanti tal-art kien meqjus inadegwat u minħabba l-inċertezza rigward l-NOECs miksubin fl-istudju ma setax jiġi eskluż riskju għall-pjanti.

Fir-raġunijiet dettaljati għall-eżami mill-ġdid tal-opinjoni, Huvepharma NV argumentat li d-dejta mill-istudju tan-nitrifikazzjoni tal-ħamrija u mill-istudju tat-tkabbir tal-pjanti hija konformi mal-gwida attwalment fis-seħħ u għandha titqies bħala konklussiva. Id-deċiżjoni dwar l-aċċettabilità tad-dejta minn dawn l-istudji kienet ta' importanza kbira għall-eżami mill-ġdid u għalhekk iż-żewġ studji reġgħu ġew evalwati b'mod kritiku.

2. Valutazzjoni tar-riskju ambjentali

Huvepharma NV pprovdiet valutazzjoni tar-riskju ambjentali għal Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules li b'mod ġenerali segwiet il-linji gwida u r-rakkomandazzjonijiet stabbiliti. Madankollu, is-CVMP ma jaqbilx mal-approċċ u mal-konklużjonijiet fir-rigward tal-partijiet speċifiċi tal-valutazzjoni u għalhekk mal-konklużjonijiet ġenerali fuq il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali.

Il-valutazzjoni tar-riskju tal-Fażi I mwettqa skont il-linja gwida tal-VICH tirriżulta f'Konċentrazzjonijiet Ambjentali Previsti (PECs) fil-ħamrija għal Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules għall-ispeċi kollha fil-mira ta' aktar minn 100 µg/kg, u għalhekk jeħtieġ

valutazzjoni ta' Fażi II. Il-PECs_{hamrija} huma: għoġiela: 3199 µg/kg; ħnieżer: 1738 µg/kg; brojlers: 4435 µg/kg u dundjani 2210 µg/kg.

L-aspetti tal-valutazzjoni tal-Fażi II meqjusin f'din ir-referenza huma l-effetti fuq il-kumpartiment tal-art u l-effetti fuq il-kumpartiment tal-ilma.

2.1 Riskju għall-kumpartiment tal-art

2.1.1 Effetti fuq invertebrati tal-ħamrija

Il-valutazzjoni tal-effetti ta' Pharmsin 100% W/W Water Soluble Granules fuq invertebrati tal-ħamrija kienet ibbażata fuq studju ppubblikat. L-esperimenti jkopru l-effetti ta' tilosina f'koncentrazzjonijiet ta' bejn 0 u 5000 mg/kg ħamrija (piż xott) fuq collebolams, ħniex u enkitreidi iżda ma użawx metodi standardizzati.

Abbażi fuq il-valur l-aktar baxx ta' EC10 rapportat ta' 149 mg/kg (piż xott) u bl-applikazzjoni ta' fattur ta' valutazzjoni (AF) ta' 10 jista' jinkiseb PNEC ta' 14.9 mg/kg għall-invertebrati tal-ħamrija.

Il-proporzjonijiet ta' PEC/PNEC li jirriżultaw huma inqas minn 1 għall-erba' speċi ta' annimali fil-mira kollha, għalhekk jista' jiġi konkluż li r-riskju għall-invertebrati tal-ħamrija huwa wieħed baxx.

2.1.2 Effett fuq il-produzzjoni tan-nitrati mill-mikrorganiżmi tal-ħamrija

Ġie ppreżentat studju dwar it-trasformazzjoni tan-nitroġenu fil-ħamrija; l-istudju twettaq skont il-Linja Gwida 216 tal-OECD, madankollu mhux skont l-ispeċifikazzjonijiet tal-GLP u b'xi modifiki għall-protokoll tat-test. Ir-rappurtaġġ u l-analiżi tar-riżultat ma segwewx il-linja gwida tal-OECD. L-istudju sar b'koncentrazzjonijiet ta' tilosina fil-ħamrija ta' 7264 µg/kg, li nkiseb mill-massimu ta' PEC ta' tilosina fil-ħamrija li rriżulta mill-użu ta' prodotti oħra ta' Pharmsin, u f'5 darbiet, 10 darbiet, 25 darba u 125 darba dan il-valur massimu ta' PEC.

Dan l-istudju huwa meqjus li jbati minn numru ta' devjazzjonijiet deskritti hawn taħt.

Il-validità tal-istudju fuq in-nitrifikazzjoni tal-ħamrija teħtieġ li d-differenza bejn ir-repliki tal-kontroll għandu jkun inqas minn ±15%. L-istudju ma jikkonformax għal kollox ma' dan il-kriterju billi d-differenzi bejn iż-żewġ repliki ta' ħamrija ta' kontroll fil-ġurnata 14 kienu aktar minn 15%.

Kien hemm xi devjazzjonijiet mil-linja gwida tal-OECD: il-bijomassa fil-ħamrija tat-test kienet inqas minn dik meħtieġa fil-jum 0; ma kienx ċar jekk il-ħamrija nħażniti għal aktar minn 3 xhur qabel sar l-istudju; il-massimu ta' kemm kapaċi żżomm ilma ma ġiex provdut u għalhekk ma kienx possibbli li tinsiet konklużjoni dwar jekk il-ħamrija kinitx konformi mar-rekwiżiti tal-kontenut ta' ndewwa matul l-istudju. Dawn id-devjazzjonijiet mil-linja gwida tal-OECD jista' jkun li kkontribwew għad-devjazzjonijiet standard għoljin fil-produzzjoni tan-nitrat f'kull wieħed mill-punti ta' żmien u l-koncentrazzjonijiet ittestjati.

Ir-rata tal-produzzjoni ta' nitrat ma ġietx provduta kif meħtieġ mil-linja gwida tal-OECD; minflok ingħatat il-koncentrazzjoni tan-nitrat f'kull punt ta' żmien. F'data iktar tard, ġiet ippreżentata dejta f'forma li ppermettiet it-tqabbil tal-produzzjoni tan-nitrat bejn il-ħamrija ta' kontroll u l-ħamrija tat-trattament.

Kien hemm produzzjoni baxxa ħafna ta' nitrat fil-ħamrija tal-kontroll bejn il-jiem 0 u 7, iżda dan il-fenomeni ma ġiex osservat f'punti ta' ħin aktar tard. L-għażla ta' 7264 µg/kg bħala l-aktar PEC baxx tista' tiġi kritikata billi huwa 1.6 darbiet akbar mill-PEC_{ħamrija} massimu li jirriżulta mill-użu ta' dan il-prodott, iżda l-għażla kienet iġġustifikata fir-rapport bħala approċċ prudenti.

Id-differenza fil-produzzjoni ta' nitrat bejn il-PEC ta' kontroll u l-PEC l-aktar baxx (1X) fil-jum 28 hija 23% li hija kemxejn inqas mill-massimu ta' 25% permess mil-linja gwida tal-OECD. Meta wieħed iqis il-problemi kollha bl-istudju rreġistrati hawn fuq, il-fatt li l-valur joqrob lejn id-differenza massima permessa jagħti lok għal tħassib.

Wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-informazzjoni kollha, huwa kkunsidrat li minħabba l-inadegwatezza tad-dejta pprovduta ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti minn dan l-istudju. Ir-riżultati tal-istudju ma jistgħux jintużaw fil-valutazzjoni tar-riskju ambjentali.

2.1.3 Effett fuq it-tfellis u t-tkabbir tal-pjanti

Ġie ppreżentat studju tat-tossicità tal-pjanti bbażat fuq il-Linja Gwida 208 tal-OECD li iżda ma sarx skont il-GLP. L-istudju fuq ħames speċijiet ta' pjanti, waħda monokotiledone (qamħ) u erba' dikotiledoni (qara' baġħli [courgette], fażola, ravanell u ġirasol), sar biex jiġu iġvalutati l-effetti ta' tilosina tartrat, f'konċentrazzjonijiet ta' multipli tal-PEC massimu għal prodotti Pharnasin oħra kkalkulati f'7264.2 µg/kg, fit-tfellis tan-nebbieta u t-tkabbir kmieni ta' pjanti oġġla wara l-espożizzjoni għas-sustanza tat-test f'ħamrija lom imrammla. Għall-qara' baġħli biss kien hemm konċentrazzjoni waħda taħt dan il-PEC (PEC 0.25).

Ġew identifikati defiċjenzi gravi bl-istudju tal-pjanti. Minħabba li t-tfellis (feġġa) kien espress bħala perċentwal tal-kontroll, fir-rapport mhuwiex possibbli li jiġi konkluż li ġie ssodisfatt il-kriterji li l-feġġa tan-nebbieta huwa għallinqas 70%. In-nebbieta m'għandhomx juru effetti fitotossiċi viżibbli (eż. klorozi, nekrozi, dbiel, deformazzjonijiet fil-weraq u z-zokk) u l-pjanti għandhom jeżebixxu biss varjazzjonijiet normali fit-tkabbir u l-morfologija għal dik l-ispeċi partikolari. Klorozi parzjali, klorozi estiża u klorozi estiża flimkien ma' dbiel fil-weraq ġew osservati fl-ispeċijiet kollha tal-pjanti f'tal-inqas konċentrazzjoni waħda tat-test, madankollu, għall-kontrolli, ma ġietx ippreżentata informazzjoni dwar il-fitotossicità, għalhekk ġie konkluż li dan il-kriterju ma ġiex sodisfatt. Billi r-riżultati tan-nebbieta tal-kontroll ma ġewx irrappurtati, mhux possibbli li ssir konklużjoni jekk il-medja ta' sopravivenza tan-nebbieta ta' kontroll li ħarġet hijiex tal-inqas 90% għat-tul tal-perjodu kollu tal-istudju kif meħtieġ mil-linja gwida tal-OECD. Fl-istudju prinċipali, it-test fuq il-qamħ, ir-ravanell u l-fażola sar 3 ġimgħat qabel it-test fuq il-qara' baġħli u l-ġirasol. Fir-rapport, barra t-temperatura, m'hemm provdut l-ebda dejta dettaljata tal-kundizzjonijiet ġewwa s-serra, għalhekk huwa impossibbli li tinsiet konklużjoni dwar jekk il-kundizzjonijiet ambjentali kinux identiċi. Billi t-testijiet saru b'intervall ta' żmien ta' 3 ġimgħat minn xulxin, mhuwiex probabbli li l-kundizzjonijiet kienu l-istess.

ħafna min-nuqqasijiet deskritti hawn fuq jirriżultaw mir-rappurtagġ insodisfaċjenti tal-istudju li ma jsegwix ir-rekwiżiti tal-linja gwida tal-OECD u jistgħu jkunu konsegwenza tal-użu ta' laboratorju mhux konformi mal-GLP. In-nuqqas ewlieni fir-rapport huwa n-nuqqas ta' tabelli għall-endpoints kollha stabbiliti fl-istudju, pereżempju n-numru ta' żerriegħa li tfelles u l-bijomassa (tkabbir) mhuwiex rapportati għall-gruppi ta' kontroll ta' xi waħda mill-pjanti ttestjati.

Skont l-informazzjoni ppreżentata, mhuwiex possibbli li jingħad jekk tnejn mill-kriterji, feġġa ta' nebbieta ta' mill-inqas 70% u medja ta' sopravivenza ta' nebbieta ta' kontroll li feġġet ta' mill-inqas 90% għat-tul tal-istudju, ġewx sodisfatti. Iż-żewġ kriterji l-oħra ta' aċċettabilità, nebbieta li ma

jeżebixxux fitotossicità viżibbli u kundizzjonijiet ambjentali identiċi, ma ġewx sodisfatti. Mill-informazzjoni pprovduta ma jistax jintwera jekk xi waħda mill-kriterji ta' aċċettabilità meħtieġa għal dan it-tip ta' studju ġietx sodisfatta.

L-istudju tal-pjanta ma ssodisfax ir-rekwiżiti tal-linja gwida ta' Fażi II tal-VICH fir-rigward tal-valutazzjoni tar-riskju għall-pjanti. L-ewwel esperiment ewlieni sar fuq il-qamħ, ir-ravanell u l-fażola. Din il-parti tal-esperiment tista' tiġi kkunsidrata l-istudju tal-Livell A fuq tliet speċijiet. Biex tiġi segwita l-linja gwida tal-VICH meta wieħed jgħaddi għal-livell B, l-aktar speċijiet sensittivi mill-esperiment t'hawn fuq, jiġifieri r-ravanell, misshom reġġu ġew ittestjati ma' żewġ speċijiet oħra mill-istess kategorija. Dan ma kienx il-każ. Minflok, inbeda t-tieni esperiment ewlieni bl-użu ta' żewġ speċijiet addizzjonali, il-qara' baġħli u l-ġirasol. Dan l-esperiment beda tliet ġimgħat wara l-ewwel esperiment. B'riżultat ta' dan huwa meqjus li d-disinn tat-tieni esperiment huwa serjament diffettuż billi r-ravanell kellu jkun inkluż f'dan l-esperiment. Ir-rekwiżiti tal-linji gwida tal-VICH ma ġewx sodisfatti kollha.

L-aktar EC50 baxxa determinata fl-istudju kienet għar-ravanell, u kienet 149.9 mg/kg, u l-aktar valuri NOEC u LOEC baxxi ġew stabbiliti għall-qara' baġħli f'45.4 mg/kg u 90.8 mg/kg rispettivament.

Huvepharma NV ppreżentat l-analiżi statistika għal-LOECs u għall-NOECs proposti għat-tliet speċijiet (qara' baġħli, ravanell u ġirasol). Ma ġiet provduta l-ebda ġustifikazzjoni għaliex naqsu milli jiġu stabbiliti l-LOECs u l-NOECs għall-qamħ u l-fażola. Huvepharma NV insistiet fuq l-użu tal-NOECs tal-istudju u ta' AF ta' 10 għall-irfinar tal-livell B. Madankollu, l-NOEC propost ma jistax jiġi aċċettat minħabba li informazzjoni dwar l-analiżi statistika ġiet ippreżentata għal tliet speċijiet biss. Għalhekk, ġie stabbilit PNEC ta' 1.499 mg/kg, ibbażat fuq l-aktar EC50 baxx ta' 149.9 mg/kg li japplika AF ta' 100. Għalhekk l-irfinar tal-livell B mhuwiex fattibbli.

Il-proporzjonijiet ta' PEC/PNEC li jirriżultaw huma 1.16 (ħnieżer), 2.986 (brojlers), 1.47 (dundjani) u 2.13 (għogiela), jiġifieri jirriżultaw fi kwożjent tar-riskju (RQ) oġġla minn 1 li jindika riskju potenzjali.

Huvepharma NV pproponiet ukoll li tirfina l-valutazzjoni tar-riskju għall-pjanti billi tikkunsidra d-degradazzjoni waqt il-ħażna tal-mifrex ta' taħt il-bhejjem (litter storage). Ġie ppreżentat studju ġdid u diversi studji ppubblikati li jinvestigaw id-degradazzjoni ta' tilosina fid-demel tal-baqar, ħnieżer u tjur u f'taħlitiet ta' ħamrija u ħmieġ tat-tjur. Madankollu, dak li ntwerja fl-istudju tad-degradazzjoni kien li ma kienx possibbli li tiġi identifikata t-tilosina A. Dan seta' seħħ minħabba d-degradazzjoni tas-sustanza, iżda seta' seħħ ukoll minħabba l-formazzjoni ta' residwi marbutin li jistgħu jsiru disponibbli fil-ħamrija.

Studju fil-ħmieġ tad-dundjani jiddeskrivi dissipazzjoni rapida tat-tilosina f'kundizzjonijiet aerobiċi u sterili b'half-life (DT_{50}) ta' 4.9 ijiem. Studji oħrajn ta' degradazzjoni fid-demel jissuġġerixxu rwol sinifikanti għall-bijodegradazzjoni, li tirriżulta f'differenzi bejn il-kundizzjonijiet sterili u dawk li mhumieq, li mhumieq osservati f'dan l-istudju partikolari. Il-valuri tad- DT_{50} fid-demel irrapportati fil-letteratura u l-istudju tad-dissipazzjoni kienu fil-parti l-kbira ta' tagħhom simili. Il-valur tad- DT_{50} ta' 7.6 ijiem għall-ħmieġ tat-tiġieġ jista' jkun aċċettat bħala valur prudenti u realistiku. Madankollu, skont l-informazzjoni pprovduta dwar id-degradazzjoni fid-demel, is-CVMP jikkunsidra li l-approċċ ta' residwu totali għat-tilosina ma jistax jiġi abbandunat.

Anke meta jitqies l-irfinar propost dwar id-degradazzjoni fid-demel, jekk il-valutazzjoni tal-effett fuq il-pjanti tkun ibbażata fuq l-EC50 b'AF ta' 100, jinkisbu valuri ta' RQ oġġla minn 1.

Ir-riskju għall-pjanti ma jistax jiġi determinat abbażi tad-dejta pprezentata.

Ir-riżultati tal-istudju ma jistgħux jiġu kkunsidrati affidabbli u ma jistgħux jintużaw fil-valutazzjoni tar-riskju ambjentali.

2.1.4 Sommarju tal-valutazzjoni tar-riskju għall-kumpartiment tal-art

Id-dejta pprovduta ma indikatx riskju fir-rigward tal-invertebri tal-ħamrija.

Minħabba n-nuqqas ta' affidabilità tad-dejta pprovduta dwar l-effetti tat-tilosina fuq in-nitrifikazzjoni tal-ħamrija ma tista' tinsilek l-ebda konklużjoni fuq l-effetti ta' Pharmsin 100% W/W Water Soluble Granules fuq il-mikrorganiżmi tal-ħamrija. Ikun meħtieġ studju ġdid bil-valutazzjoni tal-produzzjoni tan-nitrat tkompli sa wara l-jum 28 biex tkun tista' ssir konklużjoni fuq ir-riskju għall-mikrorganiżmi tal-ħamrija.

Minħabba l-falliment tal-istudju fir-rigward tat-tfellis u t-tkabbir tal-pjanti milli jissodisfaw wieħed mill-kriterji ta' validità għal studju ta' dan it-tip, m'hemmx PNECs disponibbli għall-pjanti u għalhekk ma tista' ssir l-ebda konklużjoni fuq l-effetti ta' Pharmsin 100% W/W Water Soluble Granules fuq pjanti tal-art. Ikun meħtieġ studju ġdid biex tintlaħaq konklużjoni fuq ir-riskju għall-pjanti.

Fil-preżent ma jistax jiġi eskluż riskju għall-kumpartiment tal-art.

2.2 Riskju għal organiżmi tal-ilma

2.2.1 Tbassir tal-konċentrazzjonijiet fl-ilma tal-wiċċ

Il-konċentrazzjonijiet ta' tilosina fl-ilma tal-wiċċ u fl-ilma tal-pjan kienu stmati bl-użu ta' metodi deskritti fil-Linja Gwida Riveduta tas-CVMP dwar il-Valutazzjoni tal-Impatt Ambjentali għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Il-valuri tal-PEC_{ilma tal-pjan} għall-ħnieżer, brojlars, dundjani u għoġiela kienu kkalkulati bħala 6.43, 16.4, 8.17 u 11.8 µg/l rispettivament. Il-valuri tal-PEC_{ilma tal-wiċċ} għall-istess speċijiet ġew ikkalkulati bħala 2.14, 5.47, 2.72 u 3.93 µg/l rispettivament.

Dawn il-PECs kienu kkunsidrati aċċettabbli.

2.2.2 Effetti fuq l-alka (ċjanobatterji)

Ġie pprezentat studju li sar biex ikun ivvalutat l-effett ta' tilosina tartrat fuq it-tkabbir ta' ċjanobatterju tal-ilma ħelu *Anabaena flos-aquae*. L-istudju twettaq f'konformità mal-linja gwida 201 tal-OECD. *Anabaena flos-aquae* kienet esposta għal konċentrazzjonijiet differenti ta' soluzzjoni milwiema ta' tilosina tartrat għal 72 siegħa. Il-konċentrazzjonijiet tat-test dehru li jonqsu matul il-perjodu tat-test u konsegwentement kien ikkunsidrat ġustifikabbli li r-riżultati jiġu bbażati fuq il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjonijiet imkejla tat-test. Il-valuri ta' EC50 ibbażati fuq il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni tat-test kienu 1.5 mg/l għall-inibizzjoni tar-rata ta' tkabbir u 0.42 mg/l għall-inibizzjoni tal-ħsad. Skont dan il-valur ta' EC50, ġie kkalkulat PNEC ta' 4.2 µg/l (PNEC uguali għal EC50/100); il-fattur ta' valutazzjoni 100 huwa konformi mal-linja gwida VICH GL38.

Endpoint irrappurtat qabel għal *Microsystis aeruginosa* ma ntużax fil-valutazzjoni billi dan ma kienx konformi mal-linja gwida 201 rilevanti tal-OECD.

Bl-użu tal-valur tal-PNEC t'hawn fuq u l-valuri stmati tal-PEC_{ilma tal-wiċċ}, il-proporzjonijiet tal-PEC/PNEC meħuda mill-ħnieżer, dundjani u għoġiela kienu kollha inqas minn 1. Madankollu, il-proporzjon tal-PEC/PNEC miksub bl-użu tal-PEC għall-brojlars (5.47 µg/l) kien ta' 1.30, li jindika riskju ta' tossiċità għaċ-ċjanobatterji (alka blu-ħadra).

Minħabba dan ir-riskju ambjentali apparenti, Huvepharma NV għamlet aktar investigazzjonijiet bil-għan li jiġu rfinuti l-istimi tal-PEC, billi jintużaw mudelli b'livelli oġhla u dejta dwar id-degradazzjoni tad-demel.

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules kienu vvalutati bl-użu tal-mudelli żviluppati mill-Forum għall-Koordinament tal-Mudelli ta' Pesticidi u l-Użu tagħhom (FOCUS) kif rakkomandat fil-Linja Gwida Riveduta tas-CVMP dwar il-Valutazzjoni tal-Impatt Ambjentali għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Għall-maġġoranza tax-xenarji investigati tal-klima u tal-korp tal-ilma, il-konċentrazzjonijiet ta' tilosina kienu inqas minn 0.001 µg/l. Il-konċentrazzjoni massima prevista tal-ilma tal-wiċċ kienet 4.44 µg/l.

Tqabbil tal-konċentrazzjonijiet tal-ilma tal-wiċċ miksuba bl-użu tal-mudelli FOCUS, bil-PNEC stabbilit (4.2 µg/l) wera li, għax-xenarji investigati kollha minbarra wieħed, il-konċentrazzjonijiet ta' tilosina mbassra kienu inqas mill-konċentrazzjonijiet imbassra bla effett. Madankollu, bl-użu tal-konċentrazzjoni massima mbassra tal-ilma tal-wiċċ għal Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules (4.44 µg/l), il-proporzjon tal-PEC/PNEC kien 1.1.

Fuq il-bażi tal-fatt li l-konċentrazzjonijiet stmati bl-użu tal-mudelli FOCUS jirrappreżentaw l-oġhla valuri u għalhekk jistmaw ir-riskji aktar mid-dovut, Huvepharma NV kkalkulat il-konċentrazzjoni medja mwiežna skont il-ħin (TWA PEC) u kkalkulat mill-ġdid il-proporzjon tal-PEC/PNEC għax-xenarju fejn kien hemm riskju indikat. Il-valur ta' TWA PEC kien kkalkulat fuq 3 ijiem billi dawn jikkorrispondu għat-tul tal-istudju tal-alka blu-ħadra (ċjanobatterji). Bl-użu ta' dan l-approċċ, Huvepharma NV kkonkludiet li l-konċentrazzjoni massima prevista ta' ilma tal-wiċċ tista' tkun riveduta minn 4.44 µg/l għal 1.77 µg/l, li twassal għal proporzjon ta' TWA PEC/PNEC ta' 0.42, li skont l-applikant jindika li Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ma jipprezentax riskju għall-alka blu-ħadra (ċjanobatterji).

Huvepharma NV kkunsidrat ukoll li jista' jsir aktar irfinar biex jagħmel tajjeb għad-degradazzjoni waqt il-ħażna tad-demel, kif diskuss hawn fuq fir-rigward tal-fitotossiċità. Dan ikollu l-effett li jnaqqas il-valur ta' TWA PEC minn 1.77 µg/l għal 0.40 µg/l, u jwassal għal proporzjon ta' PEC/PNEC ta' 0.10.

Madankollu, is-CVMP kkunsidra li hemm tħassib rigward l-irfinar li sar għall-PECs bl-użu tal-mudelli FOCUS, b'mod partikolari fuq l-użu tal-medji mwiežna skont il-ħin fir-rigward tal-istudju taċ-ċjanobatterji akut u l-użu ta' valur ta' DT₅₀ ta' 19.15-il jum fil-mudelli FOCUS meta l-medja ġeometrika ta' DT₅₀ ippreżentata minn Huvepharma NV kienet 51 jum. Barra dan, l-irfinar għad-degradazzjoni fid-demel ma jistax ikun aċċettat u konsegwentement, abbażi tad-dejta disponibbli, il-Kumitat ma kkunsidrax li huwa xieraq li jabbanduna l-approċċ tar-residwu totali fil-valutazzjoni ta' Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules.

Il-Kumitat innota wkoll li, fir-rigward tal-istudju taċ-ċjanobatterji (alka blu-hadra), irfinar wara r-rakkomandazzjonijiet tal-Livell IIB, bl-użu tal-istudju NOEC b'AF ta' 10, jirrappreżenta approċċ aktar razzjonali.

2.2.3. Effetti fuq invertebrati tal-ilma

L-effetti fuq *Daphnia magna* ġew stabbiliti skont id-dejta minn letteratura ppubblikata. Il-valur ta' EC50 għas-sopravivenza ta' 48 siegħa ta' *Daphnia magna* esposta għal tilosina tartrat kien 680 mg/l. Għalhekk ġie konkluż li l-PNEC (EC50/1000) huwa 680 µg/l; il-fattur ta' valutazzjoni ta' 1000 huwa konformi mal-linja gwida VICH GL38.

Bl-użu ta' din id-dejta u l-valuri stmati tal-PEC_{ilma tal-wiċċ}, il-proporzjonijiet kollha tal-PEC/PNEC kienu inqas minn 1, li indikaw riskju baxx għall-invertebri tal-ilma.

2.2.4 Effetti fuq il-ħut

Ġie pprovdut studju li sar biex jivvaluta t-tossicità akuta ta' tylosin tartrate għat-trota qawsalla (*Oncorhynchus mykiss*). L-istudju sar f'konformità mal-linja gwida 203 tal-OECD. Il-ħut għat-test kien espost għal soluzzjoni milwiema ta' tilosina tartrat f'koncentrazzjoni waħda ta' 100 mg/l għal perjodu ta' 96 siegħa f'temperatura ta' madwar 14 °C, f'kundizzjonijiet tat-test semistatiċi. Il-valuta ta' LC50 f'96 siegħa, abbażi ta' koncentrazzjoni tat-test nominali, kien oġġla minn 100 mg/l u b'mod korrispondenti, l-NOEC kien 100 mg/l. Minn dan l-istudju ġie konkluż li l-EC50 huwa oġġla minn 100 mg/l u l-PNEC (EC50/1000) ġie konkluż li huwa oġġla minn 100 µg/l; il-fattur ta' valutazzjoni ta' 1000 huwa konformi mal-linja gwida VICH GL38.

Bl-użu tad-dejta mill-istudju t'hawn fuq u l-valuri stmati tal-PEC_{ilma tal-wiċċ}, il-proporzjonijiet kollha tal-PEC/PNEC kienu inqas minn 1, li indikaw riskju baxx għall-ħut.

2.2.5 Sommarju tal-valutazzjoni tar-riskju għall-organizmi tal-ilma

Huwa mistenni riskju baxx għall-ħut u għall-invertebri tal-ilma. Madankollu, skont l-informazzjoni pprovduta ma jistax jiġi eskluż riskju għaċ-ċjanobatterji. Mingħajr valutazzjoni tal-livell II-B, ma jistgħux isiru aktar konklużjonijiet fir-rigward tar-riskju għaċ-ċjanobatterji.

3. Miżuri ta' taffija tar-riskju

Il-kunsiderazzjoni li l-SPC tiġi limitata billi jew jitneħħew l-indikazzjonijiet biss jew l-ispeċijiet fil-mira u l-indikazzjonijiet, bħalissa mhijiex waħda xierqa billi ma tistax issir valutazzjoni konklussiva tar-riskju għall-kumpartimenti tal-art u tal-ilma u għar-raġunijiet mogħtija hawn fuq. In-nuqqas ta' dejta affidabbli dwar l-effetti fuq pjanti u mikrorganizmi jfisser li t-tnaqqis tal-espożizzjoni, jiġifieri li jitbaxxa l-PEC_{ħamrija} billi jiġu limitati l-indikazzjonijiet u l-ispeċijiet, ma jibdix il-potenzjal ta' riskju mhux aċċettabbli.

RAĠUNIJIET GĦAR-RIFJUT U GĦAR-REVOKA TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Billi:

- ma tistax tinsilet konklużjoni dwar l-influenza għal terminu twil dwar it-trasformazzjoni tan-nitroġenu bil-mikrorganizmi tal-ħamrija;
- ma tistax tinsilet konklużjoni dwar l-effetti fuq il-pjanti tal-art;
- ma jistax jiġi eskluż riskju għaċ-ċjanobatterji abbażi tad-dejta disponibbli;
- il-limitazzjoni tal-SPC billi jew jitneħħew l-indikazzjonijiet biss jew l-ispeċijiet fil-mira flimkien mal-indikazzjonijiet, fil-preżent mhijiex xierqa minħabba li ma tistax issir valutazzjoni konklussiva tar-riskju għall-kumpartimenti tal-art u tal-ilma.

Għalhekk, is-CVMP huwa tal-opinjoni li l-applikazzjoni għal Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules u l-ismijiet assoċjati ma tissodisfax il-kriterji għal awtorizzazzjoni fir-rigward tar-riskju ambjentali kif stabbilit fl-Artikolu 12(3)(j) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata mid-Direttiva 2004/28/KE.