

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE, LES ESPÈCES ANIMALES, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR OU LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre	Demandeur/Titulair e de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutiqu e	Dosage	Espèce animale	Fréquence et voie d'administration
Pays Bas <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Autriche <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Belgique	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Bulgarie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
République tchèque	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Allemagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur

<sup>1</sup> Autorisation de mise sur le marché accordée

<b>État membre</b>	<b>Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</b>	<b>Nom de fantaisie</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Dosage</b>	<b>Espèce animale</b>	<b>Fréquence et voie d'administration</b>
Hongrie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Irlande <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Italie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Roumanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granules pour solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur
Royaume-Uni <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Solution orale	100% m/m	Porcs, poulets de chair, poulettes, dindes et veaux	Administration orale dans l'eau de boisson, le lait ou le lactoreemplaceur

## **ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU REFUS D'OCTROI DE NOUVELLES  
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE  
MISE SUR LE MARCHÉ EXISTANTES**

## RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE

### 1. Introduction

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules et les dénominations associées se présentent sous forme de granules solubles dans l'eau, contenant du tartrate de tylosine, qui est un antibiotique de la famille des macrolides. Le produit est un générique du médicament de référence Tylan W.O et est destiné aux utilisations suivantes:

Chez le porc: traitement et prévention de l'adénomatose intestinale porcine (iléite) associée à *Lawsonia intracellularis*, et traitement et prévention de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae* et *Mycoplasma hyorhinis*;

- Chez le veau: traitement et prévention de la pneumonie due à *Mycoplasma spp.*;
- Chez le poulet (poulet de chair, poulette): traitement et prévention des maladies respiratoires chroniques (MRC) dues à *Mycoplasma gallisepticum* et *Mycoplasma synoviae*, et traitement et prévention de l'entérite nécrotique due à *Clostridium perfringens*;
- Chez la dinde: traitement et prévention de la sinusite infectieuse due à *Mycoplasma gallisepticum*.

Au cours de la procédure décentralisée, des inquiétudes ont été soulevées Quant au risqué potentiel grave que pourrait représenter Pharmasin 100% W/W Water soluble Granules pour la sante publique, au vu du risqué pour les algues et les plantes terrestres. C'est notamment l'adéquation des données fournies concernant les effets sur des organismes aquatiques et terrestres (évaluation de niveau A) qui a été mise en cause, car ces données ne permettent pas de tirer une conclusion sur l'évaluation du risque pour l'environnement.

Dans son avis du 10 décembre 2008, le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a considéré que l'étude présentée sur la transformation de l'azote était inappropriée et ne permettait de tirer aucune conclusion définitive ; par conséquent, les résultats des tests fournis n'excluaient pas un risque pour les micro-organismes du sol. De même, l'étude sur les plantes terrestres a été jugée inappropriée et, en raison de l'incertitude sur les concentrations sans effet observé (NOEC - *no observed effect concentrations*) déterminées dans l'étude, un risque pour les plantes n'a pas pu être exclu.

Dans les motifs détaillés du réexamen de l'avis, Huvepharma NV a soutenu que les données de l'étude sur la nitrification du sol et de l'étude sur la croissance des plantes sont conformes au document d'orientation actuel et qu'elles devraient être considérées comme étant concluantes. La décision relative à l'acceptabilité des données de ces études revêtait une importance capitale pour le réexamen et les deux études ont donc fait l'objet d'une réévaluation critique.

### 2. Évaluation du risque pour l'environnement

Huvepharma NV a présenté une évaluation du risque pour l'environnement de Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules, qui respectait globalement les lignes directrices et recommandations établies. Cependant, le CVMP n'étant pas d'accord avec l'approche et les conclusions concernant certaines parties spécifiques de l'évaluation, il ne l'est pas non plus avec les conclusions générales de l'évaluation du risque pour l'environnement.

L'évaluation de phase I du risque pour l'environnement menée conformément à la note explicative du VICH, donne des concentrations prévues dans l'environnement (PEC - *Predicted Environmental Concentrations*) au niveau du sol pour Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules supérieures à 100 µg/kg pour toutes les espèces cibles, ce qui nécessite une évaluation de phase II. Les PEC<sub>sol</sub> s'établissent comme suit: veau: 3 199 µg/kg; porc: 1 738 µg/kg; poulet de chair: 4 435 µg/kg et dinde: 2 210 µg/kg.

Les aspects de l'évaluation de phase II examinés dans cette saisine sont les effets sur les compartiments terrestres et aquatiques.

## **2.1 Risque pour le compartiment terrestre**

### **2.1.1 Effets sur les invertébrés du sol**

L'évaluation des effets de Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules sur les invertébrés du sol est basée sur une étude publiée. Les expériences couvrent les effets de la tylosine à des concentrations comprises entre 0 et 5 000 mg/kg de sol (poids sec) sur des collemboles, des vers de terre et des enchytréides, mais elles n'ont pas été réalisées selon des méthodes standardisées.

Sur la base de l'EC10 la plus faible mentionnée de 149 mg/kg (poids sec) et en appliquant un facteur d'évaluation de 10, on obtient une concentration prévue sans effet (PNEC - *Predicted No Effect Concentration*) de 14,9 mg/kg pour les invertébrés du sol.

Les rapports PEC/PNEC qui en résultent sont inférieurs à 1 pour l'ensemble des quatre espèces animales cibles, ce qui permet de conclure que le risque pour les invertébrés du sol est faible.

### **2.1.2 Effet sur la production de nitrates par les micro-organismes du sol**

Une étude de la transformation de l'azote du sol a été présentée; cette étude a été menée conformément à la ligne directrice 216 de l'OCDE, mais pas selon les spécifications des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et avec quelques modifications du protocole d'essai. La rédaction du rapport et l'analyse des résultats n'ont pas été effectuées conformément à la ligne directrice de l'OCDE. L'étude a été réalisée avec une concentration de tylosine dans le sol de 7 264 µg/kg, déduite de la PEC maximale de tylosine dans le sol résultant de l'utilisation d'autres produits Pharmasin, et avec des valeurs égales à 5, 10, 25 et 125 fois cette PEC maximale.

Il a été considéré que l'étude souffre de plusieurs écarts décrits ci-dessous.

Pour que l'étude de la nitrification du sol soit valable, il faut que la différence entre les échantillons témoins identiques soit inférieure à ±15%. L'étude ne respecte pas pleinement ce critère, puisque les différences entre deux échantillons identiques de sol témoin au jour 14 étaient supérieures à 15%.

Il y avait quelques écarts par rapport à la ligne directrice de l'OCDE: la biomasse dans le sol testé était inférieure à celle requise pour le jour 0; il n'était pas clairement spécifié si le sol avait été stocké pendant plus de 3 mois avant la réalisation de l'étude; la capacité maximale de rétention d'eau n'a pas été indiquée, de sorte qu'il n'a pas été possible de conclure si le sol répondait aux exigences en matière de quantités de moisissures présentes pendant l'étude. Ces écarts par rapport à la ligne directrice de l'OCDE ont pu contribuer aux valeurs élevées des écarts-types observées dans la production de nitrates pour chaque temps de mesure et chaque concentration testés.

Le taux de production de nitrates n'a pas été fourni, comme le requiert la ligne directrice de l'OCDE; à la place, la concentration de nitrates pour chaque temps de mesure a été indiquée. À une date ultérieure ont été présentées des données sous une forme permettant de comparer la production de nitrates d'un sol témoin à celle du sol à tester.

La production de nitrates était très faible dans le sol témoin entre les jours 0 et 7, mais ce phénomène n'a pas été observé aux temps de mesure ultérieurs. Le choix de la valeur de 7 264 µg/kg comme PEC minimale est critiquable, car elle est 1,6 fois plus élevée que la PEC<sub>sol</sub> maximale résultant de l'utilisation de ce produit, mais le choix a été justifié dans le rapport comme une approche prudente.

La différence de production de nitrates entre le sol témoin et la PEC la plus faible (1X) à 28 jours est de 23%, ce qui n'est que très peu en dessous du maximum de 25% autorisé par la ligne

directrice de l'OCDE. Au vu de l'ensemble des problèmes posés par cette étude et énumérés ci-dessus, le fait que la valeur se rapproche de la différence maximale permise est une source de préoccupation.

Après une évaluation minutieuse de toutes les informations, il est considéré qu'en raison de l'inadéquation des données fournies, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de cette étude. Les résultats de l'étude ne peuvent être utilisés dans l'évaluation du risque pour l'environnement.

### **2.1.3 Effet sur l'émergence et la croissance des plantes**

Une étude de la toxicité pour les plantes basée sur la ligne directrice 208 de l'OCDE a été fournie, mais elle n'a pas été conduite selon les BPL. L'étude menée sur cinq espèces végétales, une monocotylédone (blé) et quatre dicotylédones (courgette, haricot commun, radis et tournesol), a été réalisée pour évaluer les effets du tartrate de tylosine, utilisé à des concentrations représentant des multiples de la PEC maximale de 7 264,2 µg/kg calculée pour d'autres produits Pharmasin, sur l'émergence des jeunes plants et le début de la croissance de plantes supérieures, après une exposition à la substance testée dans un sol constitué d'un mélange de terreau et de sable. L'une des concentrations était inférieure à cette PEC (0,25 PEC) uniquement pour la courgette.

Plusieurs défauts graves ont été identifiés concernant l'étude sur les plantes. La germination (émergence) ayant été exprimée dans le rapport en pourcentage du témoin, il est impossible de conclure que le critère d'au moins 70 % d'émergence des semis est atteint. Les jeunes plants ne doivent pas présenter d'effet phytotoxique visible (p. ex. chlorose, nécrose, fanaison, déformations des feuilles et des tiges) et il ne doit y avoir parmi les plantes qu'une variation normale de la croissance et de la morphologie pour ces espèces en particulier. Une chlorose partielle, une chlorose extensive et une chlorose extensive avec fanaison des feuilles ont été observées pour toutes les espèces végétales pour au moins une concentration testée; cependant, comme les informations relatives à la phytotoxicité n'ont pas été présentées pour les témoins, il a été conclu que ce critère n'était pas atteint. Les résultats des semis témoins n'ayant pas été indiqués, il n'est pas possible de conclure si la survie moyenne des semis témoins qui ont émergé est d'au moins 90 % pendant la durée de l'étude, comme le requiert la ligne directrice de l'OCDE. Dans l'étude principale, l'essai sur le blé, le radis et le haricot commun a été réalisé 3 semaines avant l'essai sur la courgette et le tournesol. Aucun enregistrement détaillé des conditions de culture en serre n'a été consigné dans le rapport, sauf en ce qui concerne la température: il est donc impossible de déterminer si les conditions environnementales étaient identiques ou non. Comme les essais ont été réalisés à trois semaines d'intervalle, il est peu probable que les conditions aient été les mêmes.

Bon nombre des défauts décrits ci-dessus sont dus à la médiocrité du rapport de l'étude, qui ne respecte pas les exigences de la ligne directrice de l'OCDE et peuvent résulter de l'utilisation des services d'un laboratoire qui n'applique pas les BPL. L'omission essentielle dans le rapport est l'absence de tableaux de l'ensemble des critères d'évaluation déterminés dans l'étude, par exemple les nombres de semences ayant germé et la biomasse (croissance) ne sont indiqués pour les groupes témoins pour aucune des plantes testées.

Sur la base des informations présentées, il n'est pas possible de dire si deux des critères (une émergence de jeunes plants d'au moins 70 % et une survie moyenne des jeunes plants témoins émergés d'au moins 90 % pendant la durée de l'étude) étaient atteints. Les deux autres critères d'acceptabilité, à savoir l'absence de signes visibles de phytotoxicité et des conditions environnementales identiques, n'étaient pas respectés. À partir des informations fournies, il ne peut être démontré que tous les critères d'acceptation exigés pour ce type d'étude ont été respectés.

L'étude sur les plantes n'était pas conforme aux exigences de la note explicative du VICH pour la phase II, en ce qui concerne l'évaluation du risque pour les plantes. La première expérience

principale a été réalisée sur le blé, le radis et le haricot commun. Cette partie de l'expérience peut être considérée comme correspondant à l'étude de niveau A sur trois espèces. Pour suivre les conseils du VICH pour passer au niveau B, l'espèce la plus sensible dans l'expérience ci-dessus, à savoir le radis, aurait dû être testée à nouveau avec deux espèces supplémentaires de la même catégorie. Cela n'a pas été le cas. À la place a été commencée une seconde expérience principale, utilisant seulement deux espèces supplémentaires, la courgette et le tournesol. Cette expérience a débuté trois semaines plus tard que la première expérience. Il est par conséquent considéré que la conception de la seconde expérience présente de graves défauts, puisque le radis aurait dû être inclus dans cette expérience. Les exigences des notes explicatives du VICH n'ont pas été remplies.

L'EC50 la plus faible déterminée dans l'étude concernait le radis et était de 149,9 mg/kg et les valeurs les plus faibles de NOEC et de LOEC (*Lowest Observed Effective Concentration* - la plus petite concentration induisant un effet observé) ont été déterminées pour la courgette et étaient respectivement de 45,4 mg/kg et de 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV a fourni l'analyse statistique des LOEC et NOEC proposées pour les trois espèces (courgette, radis et tournesol). Aucune justification pour l'omission de l'établissement des LOEC et NOEC pour le blé et le haricot commun n'a été donnée. Huvepharma NV a insisté sur l'utilisation des NOEC de l'étude et d'un facteur d'évaluation de 10 pour un affinement de l'évaluation au niveau B. Cependant, la NOEC proposée ne peut être acceptée, car des informations sur l'analyse statistique ont été présentées pour seulement trois espèces. Il a donc été établi une PNEC de 1,499 mg/kg, basée sur l'EC50 la plus faible d'une valeur de 149,9 mg/kg et en appliquant un facteur d'évaluation de 100. Par conséquent, l'affinement de l'évaluation au niveau B n'est pas faisable.

Les rapports PEC/PNEC qui en résultent sont 1,16 (porc), 2,986 (poulet de chair), 1,47 (dinde) et 2,13 (veau), ce qui donne un rapport de risque (RR) supérieur à 1 indiquant l'existence d'un risque potentiel.

Huvepharma NV a également proposé d'affiner l'évaluation du risque pour les plantes en considérant la dégradation pendant le stockage de débris végétaux. Une nouvelle étude et plusieurs études publiées ont été présentées, portant sur la dégradation de la tylosine dans le fumier de bovin, de porc et de volaille, ainsi que dans des mélanges de sol et de fumier de volaille. Toutefois, l'étude de dégradation a en fait montré que la tylosine A ne pouvait pas être détectée. La raison en est peut-être que la substance a été dégradée, mais pourrait tout aussi bien être la formation de résidus liés à d'autres composants, susceptibles d'être libérés dans le sol.

Une étude sur du fumier de dinde décrit une dissipation rapide de la tylosine dans des conditions aérobies et stériles, avec une demi-vie (DT<sub>50</sub>) de 4,9 jours. D'autres études de dégradation dans le fumier suggèrent que la biodégradation joue un rôle important, entraînant des différences entre des conditions stériles et non stériles, que cette étude en particulier ne fait pas apparaître. La DT<sub>50</sub> dans le fumier indiquée dans la littérature et celle de l'étude de dissipation étaient très similaires. La valeur de la DT<sub>50</sub> de 7,6 jours pour les excréments de volaille peut être acceptée comme une valeur réaliste prudente. Cependant, sur la base des informations présentées sur la dégradation dans le fumier, le CVMP considère que la méthode des résidus totaux ne peut être abandonnée pour la tylosine.

Même avec l'affinement proposé pour la dégradation dans le fumier, on obtient des RR supérieurs à 1, lorsque l'évaluation des effets sur les plantes est fondée sur l'EC50 et un facteur d'évaluation de 100.

Le risque pour les plantes ne peut être déterminé sur la base des données soumises.

Les résultats de l'étude ne peuvent pas être considérés comme étant fiables et ils ne peuvent pas être utilisés dans l'évaluation du risque pour l'environnement.

#### 2.1.4 Résumé de l'évaluation du risque pour le compartiment terrestre

Les données fournies n'indiquaient pas de risque pour les invertébrés du sol.

En raison du manque de fiabilité des données présentées concernant les effets de la tylosine sur la nitrification du sol, aucune conclusion ne peut être tirée quant aux effets de Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules sur les micro-organismes du sol. Une nouvelle étude serait nécessaire, avec une évaluation de la production de nitrates se poursuivant au-delà de 28 jours, pour pouvoir tirer une conclusion sur le risque pour les micro-organismes du sol.

L'étude sur l'émergence et la croissance des plantes ne répondant à aucun des critères de validité pour ce type d'étude, aucune PNEC n'est disponible pour les plantes et, par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée sur les effets de Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules sur les plantes terrestres. Une nouvelle étude serait nécessaire pour pouvoir tirer une conclusion sur le risque pour les plantes.

Pour le moment, un risque pour les plantes terrestres ne peut être exclu.

### 2.2 Risque pour les organismes aquatiques

#### 2.2.1 Prédiction de concentrations dans les eaux de surface

Les concentrations de tylosine dans les eaux de surface et les eaux souterraines ont été estimées à l'aide de méthodes décrites dans la version révisée de la note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Les valeurs calculées de la PEC<sub>eaux souterraines</sub> pour le porc, le poulet de chair, la dinde et le veau étaient respectivement de 6,43, 16,4, 8,17 et 11,8 µg/l. Les valeurs calculées de la PEC<sub>eaux de surface</sub> pour les mêmes espèces étaient respectivement de 2,14, 5,47, 2,72 et 3,93 µg/l.

Ces PEC ont été jugées acceptables.

#### 2.2.2 Effets sur les algues (cyanobactéries)

Une étude réalisée pour évaluer l'effet du tartrate de tylosine sur la croissance des cyanobactéries d'eau douce *Anabaena flos-aquae* a été présentée. L'étude a été menée conformément à la ligne directrice 201 de l'OCDE. *Anabaena flos-aquae* a été exposée à différentes concentrations d'une solution aqueuse de tartrate de tylosine pendant 72 heures. Il a été observé que les concentrations testées décroissaient pendant la durée de l'essai; il a donc été considéré qu'il était justifié de baser les résultats sur la moyenne géométrique des concentrations d'essai mesurées. Les valeurs de l'EC50 fondées sur la moyenne géométrique des concentrations d'essai étaient de 1,5 mg/l pour l'inhibition du taux de croissance et de 0,42 mg/l pour l'inhibition du rendement. Sur la base de cette valeur de l'EC50, il a été calculé une PNEC de 4,2 µg/l (PNEC égale à EC50/100); le facteur d'évaluation de 100 est conforme à la note explicative GL38 du VICH.

Un critère d'évaluation précédemment mentionné pour *Microcystis aeruginosa* n'a pas été utilisé dans l'évaluation, car il n'était pas conforme à la ligne directrice 201 (pertinente) de l'OCDE.

En utilisant la valeur de PNEC ci-dessus et les valeurs estimées pour la PEC<sub>eaux de surface</sub>, les rapports PEC/PNEC qui en résultent pour le porc, la dinde et le veau étaient tous inférieurs à 1. Toutefois, le rapport PEC/PNEC résultant de l'utilisation de la PEC pour le poulet de chair (5,47 µg/l) était de 1,30, indiquant un risque de toxicité pour les cyanobactéries (algues bleu-vert).

En raison de ce risque apparent pour l'environnement, Huvepharma NV a entrepris des investigations complémentaires dans le but d'affiner les estimations des PEC, en utilisant des modélisations multi-niveaux et des données de la dégradation dans le fumier.

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules a été évalué en utilisant les modèles développés par le forum pour la coordination des modèles de pesticides et leur utilisation (FOCUS - *Forum for Co-*

*ordination of Pesticide Models and their Use*), comme recommandé dans la version révisée de la note explicative du CVMP sur l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Pour la majorité des scénarios de climat et d'étendue d'eau étudiés, les concentrations en tylosine étaient inférieures à 0,001 µg/l. La concentration maximale prédite dans les eaux de surface était de 4,44 µg/l.

Une comparaison des concentrations dans les eaux de surface, obtenue en utilisant les modèles FOCUS, avec la PNEC établie (4,2 µg/l) a démontré que, pour tous les scénarios étudiés sauf un, les concentrations de tylosine prévisibles étaient inférieures aux concentrations prévues sans effet. Cependant, en utilisant la concentration maximale prévisible dans les eaux de surface pour Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules (4,44 µg/l), le rapport PEC/PNEC était de 1,1.

En se fondant sur le fait que les concentrations estimées en utilisant la modélisation FOCUS représentent des valeurs maximales et surestiment ainsi les risques, Huvepharma NV a calculé la concentration moyenne pondérée en fonction du temps (TWA PEC - *time weighted average* PEC) et a recalculé le rapport PEC/PNEC pour le scénario dans lequel la valeur avait indiqué un risque. La TWA PEC a été calculée sur 3 jours, car cela correspond à la durée de l'étude portant sur les algues bleu-vert (cyanobactéries). En utilisant cette méthode, Huvepharma NV a conclu que la concentration maximale prévisible dans les eaux de surface pouvait être révisée et abaissée de 4,44 µg/l à 1,77 µg/l, ce qui donne un rapport TWA PEC/PNEC de 0,42, indiquant, selon le demandeur, que Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ne présente pas de risque pour les algues bleu-vert (cyanobactéries).

Huvepharma NV a également considéré qu'il était possible d'affiner davantage l'évaluation pour prendre en compte la dégradation au cours du stockage du fumier, comme discuté ci-dessus en ce qui concerne la phytotoxicité. Cela aurait pour effet d'abaisser la TWA PEC de 1,77 µg/l à 0,40 µg/l et donnerait un rapport PEC/PNEC de 0,10.

Le CVMP a toutefois considéré que les affinements des PEC générées en utilisant la modélisation FOCUS suscitent des inquiétudes, notamment en ce qui concerne l'utilisation des moyennes pondérées en fonction du temps dans l'étude portant sur les cyanobactéries et l'utilisation d'une valeur de DT<sub>50</sub> de 19,15 jours dans les modèles FOCUS, alors que la moyenne géométrique des DT<sub>50</sub> présentée par Huvepharma NV était de 51 jours. De plus, l'affinement pour la dégradation dans le fumier ne peut être accepté et, par conséquent, sur la base des données disponibles, le comité a jugé qu'il n'était pas approprié d'abandonner la méthode des résidus totaux dans l'évaluation de Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules.

Le comité a également fait remarquer qu'en ce qui concerne l'étude portant sur les cyanobactéries (algues bleu-vert), un affinement conformément aux recommandations pour le niveau II-B, utilisant la NOEC de l'étude avec un facteur d'évaluation de 10, constituerait une approche plus logique.

### **2.2.3 Effets sur les invertébrés aquatiques**

Les effets sur *Daphnia magna* ont été déterminés sur la base de données issues de la littérature publiée. La valeur de l'EC50 pour la survie à 48 heures de *Daphnia magna* exposées au tartrate de tylosine était de 680 mg/l. Il a donc été conclu que la PNEC (EC50/1 000) était de 680 µg/l; le facteur d'évaluation de 1 000 est conforme à la note explicative GL38 du VICH.

En utilisant ces données et les valeurs estimées de la PEC<sub>eaux de surface</sub>, tous les rapports PEC/PNEC étaient inférieurs à 1, indiquant un risque faible pour les invertébrés aquatiques.

### **2.2.4 Effets sur les poissons**

Une étude réalisée pour évaluer la toxicité aiguë du tartrate de tylosine sur la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) a été présentée. L'étude a été menée conformément à la ligne directrice 203 de l'OCDE. Les poissons tests ont été exposés à une solution aqueuse de tartrate de tylosine à

une concentration unique de 100 mg/l pendant une période de 96 heures, à une température d'environ 14 °C, dans des conditions d'essai semi-statiques. La LC50 à 96 heures, basée sur la concentration nominale d'essai, était supérieure à 100 mg/l et la NOEC correspondante était de 100 mg/l. Il a été conclu que l'EC50 générée par cette étude était supérieure à 100 mg/l et que la PNEC (EC50/1 000) était supérieure à 100 µg/l; le facteur d'évaluation de 1 000 étant conforme à la note explicative GL38 du VICH.

En utilisant les données de l'étude ci-dessus et les valeurs estimées de la PEC<sub>eaux de surface</sub>, tous les rapports PEC/PNEC étaient inférieurs à 1, indiquant un risque faible pour les poissons.

### **2.2.5 Résumé de l'évaluation du risque pour les organismes aquatiques**

Un risque faible pour les poissons et les invertébrés aquatiques est attendu. Cependant, sur la base des informations fournies, un risque pour les cyanobactéries ne peut être exclu. Sans une évaluation de niveau II-B, aucune autre conclusion ne peut être tirée concernant le risque pour les cyanobactéries.

### **3. Mesures d'atténuation des risques**

Envisager de limiter le RCP en retirant soit des indications seules, soit des espèces cibles et des indications, est actuellement inapproprié, dans la mesure où il est impossible de réaliser une évaluation concluante du risque pour les compartiments terrestre et aquatique, pour les raisons exposées ci-dessus. L'absence de données fiables sur les effets pour les plantes et les micro-organismes signifie que la réduction de l'exposition, c'est-à-dire la diminution de la PEC<sub>sol</sub> par une limitation des indications et des espèces, ne modifie pas la possibilité d'un risque inacceptable.

## **MOTIFS DU REFUS ET DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Considérant que:

- aucune conclusion ne peut être tirée sur l'influence à long terme sur la transformation de l'azote par les microbes du sol;
- aucune conclusion ne peut être tirée quant aux effets sur les plantes terrestres;
- un risque pour les cyanobactéries ne peut être exclu sur la base des données disponibles;
- limiter le RCP en retirant soit des indications seules, soit des espèces cibles et des indications, s'avère actuellement inapproprié, puisqu'une évaluation concluante du risque pour les compartiments terrestre et aquatique ne peut être réalisée.

Le CVMP estime que la demande pour Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules et les dénominations associées ne répond pas aux critères exigés pour une autorisation au regard du risque pour l'environnement, conformément à ce qui est établi dans l'Article 12(3)(j) de la directive 2001/82/EC, modifiée par la Directive 2004/28/EC.