

## **I. MELLÉKLET**

**AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSEINEK, GYÓGYSZERFORMÁJÁNAK, HATÁSERŐSSÉGÉNEK, AZ ÁLLATFAJOKNAK, AZ ALKALMAZÁSI MÓDNAK, A KÉRELMEZŐNEK/FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK LISTÁJA A TAGÁLLAMOKBAN**

<b>Tagállam</b>	<b>Kérelmező / forgalomba hozatali engedély jogosultja</b>	<b>A termék törzskönyvezett neve</b>	<b>Gyógyszerforma</b>	<b>Hatáserősség</b>	<b>Állatfaj</b>	<b>Alkalmazás gyakorisága és módja</b>
Hollandia <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Ausztria <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Belgium	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Cseh Köztársaság	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Dánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Németország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval

<sup>1</sup> A forgalomba hozatali engedélyt már kiadták

<b>Tagállam</b>	<b>Kérelmező / forgalomba hozatali engedély jogosultja</b>	<b>A termék törzskönyvezett neve</b>	<b>Gyógyszerforma</b>	<b>Hatáserősség</b>	<b>Állatfaj</b>	<b>Alkalmazás gyakorisága és módja</b>
Magyarország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Írország <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Olaszország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Lengyelország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Portugália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Románia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Spanyolország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granulátum belsőleges oldathoz	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval
Egyesült Királyság <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Belsőleges oldat	100 tömegszázalék	sertés, brojlercsirke, jérce, pulyka és borjú	Szájon át történő adagolás ivóvízzel, tejjel vagy tejpótlóval

## **II. MELLÉKLET**

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ÚJ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY  
KIADÁSÁNAK ELUTASÍTÁSÁVAL ÉS A MÁR KIADOTT FORGALOMBA HOZATALI  
ENGEDÉLYEK VISSZAVONÁSÁVAL KAPCSOLATOS INDOKLÁS**

## A TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉS ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

### 1. Bevezetés

A Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules és kapcsolódó nevek, a tilozin-tartarát nevű makrolid antibiotikumot tartalmazó, vízdékony granulátum formájában kerülnek forgalomba. A termék a Tylan W.O. referenciakészítmény generikuma, az alábbi rendeltetésszerű alkalmazási területekkel:

- sertések esetében: a *Lawsonia intracellularis*hoz társuló sertés intestinalis adenomatosis (ileitis) kezelésére és megelőzésére, valamint a *Mycoplasma hyopneumoniae* és a *Mycoplasma hyorhinis* által okozott enzootikus tüdőgyulladás kezelésére és megelőzésére;
- borjak esetében: a *Mycoplasma spp.* által okozott tüdőgyulladás kezelésére és megelőzésére;
- csirkék esetében (brojlercsirkék, jércék): a *Mycoplasma gallisepticum* és a *Mycoplasma synoviae* által okozott krónikus légzőszervi betegség kezelésére és megelőzésére, valamint a *Clostridium perfringens* által okozott nekrotizáló enteritis kezelésére és megelőzésére;
- pulykák esetében a *Mycoplasma gallisepticum* által okozott fertőzőes sinusitis kezelésére és megelőzésére.

A decentralizált eljárás során aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent az algákra és a szárazföldi növényekre nézve. Különösen a vízi és szárazföldi élőlényekre gyakorolt hatásokkal (A. rész) kapcsolatosan benyújtott adatok megfelelőségét kérdőjelezték meg, mivel ezek az adatok nem teszik lehetővé a megfelelő következtetések levonását a környezeti kockázatértékelés során.

A CVMP 2008. december 10-én kelt véleményének értelmében, a benyújtott nitrogéntranszformációs vizsgálat nem volt megfelelő, így *nem lehetett jól megalapozott következtetéseket levonni belőle, aminek következtében* a benyújtott vizsgálati eredmények nem zárták ki a talaj mikroorganizmusaival kapcsolatos kockázatot. Hasonlóképpen, a szárazföldi növényekkel végzett vizsgálat sem volt megfelelő, és a vizsgálatból származó NOEC-értékek bizonytalansága miatt a növényekkel kapcsolatos kockázatot nem lehetett kizárni.

A Huvepharma NV a felülvizsgálat iránti kérelem részletes indoklását tartalmazó véleményében azzal érvelt, hogy a talajnitrikációs-vizsgálat és a növények növekedésével kapcsolatos vizsgálat összhangban van az aktuális iránymutatással, ezért ezeket bizonyító erejűnek kell tekintetni. Az ezen vizsgálatokból származó adatok elfogadhatóságára vonatkozó döntés kulcsfontosságú volt a felülvizsgálat szempontjából, ezért mindkét vizsgálatot kritikusan újraértékeltek.

### 2. A környezeti kockázat értékelése

A Huvepharma NV benyújtott egy, a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules termékre vonatkozó környezeti kockázatértékelést, amely összhangban volt az általánosan lefektetett iránymutatásokkal és ajánlásokkal. A CVMP ugyanakkor nem ért egyet az értékelés számos pontjának megközelítésével és azok következtetéseivel, éppen ezért a környezeti kockázatértékelés átfogó következtetéseivel sem.

A VICH iránymutatást követő, I. fázisú környezeti kockázatértékelés értelmében a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules talajra vonatkozó előre jelzett környezeti koncentrációértékei (PEC) minden célállatfaj esetében magasabbnak bizonyultak, mint 100 µg/kg, amelynek következtében II. fázisú értékelés szükséges. A PEC<sub>talaj</sub>-értékek az alábbiak: borjú: 3199 µg/kg; sertés: 1738 µg/kg; brojlercsirke: 4435 µg/kg és pulyka: 2210 µg/kg.

A II. fázisú értékelés azon szempontjai, amellyel a jelen beterjesztés foglalkozik a következők: a szárazföldi közegre gyakorolt hatások, illetve a vízi közegre gyakorolt hatások.

## **2.1. A szárazföldi közegre vonatkozó kockázat**

### **2.1.1. A talajban élő gerinctelenekre gyakorolt hatások**

A Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules talajban élő gerinctelenekre gyakorolt hatásának értékelése egy közzétett vizsgálaton alapult. A kísérletek lefedik a tilozin ugróvillásokra, földigilisztákra és televényférgekre gyakorolt hatását a 0 és 5000 mg/kg talaj (száraztömeg) közötti koncentrációtartományban, de azokat nem standardizált módszerekkel végezték.

A legalacsonyabb közölt EC10-érték alapján, amely 149 mg/kg (száraztömeg) volt, valamint 10-es értékelési tényező alkalmazásával, a talajban élő gerinctelenekre vonatkozóan 14,9 mg/kg-os PNEC-érték számítható ki.

Az eredményül kapott PEC/PNEC-hányadosok mind a négy célállatfaj esetében kisebbek voltak, mint 1, ezért arra lehet következtetni, hogy a talajban élő gerinctelenekre vonatkozó kockázat alacsony.

### **2.1.2. A talaj mikroorganizmusai általi nitrátermelésre gyakorolt hatás**

Benyújtottak egy talajnitrogén-transzformációval kapcsolatos vizsgálatot, amelyet ugyan az OECD 216-os iránymutatása alapján végeztek el, de nem a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) előírásainak megfelelően, továbbá a vizsgálati protokollon is változtattak. Az eredményközlés, valamint ez eredmények elemzése nem követte az OECD iránymutatást. A vizsgálatot a tilozin 7264 µg/kg-os talajbeli koncentrációjával végezték, amely értéket más Pharmasin termékek használata során, a tilozin talajra vonatkozó maximális PEC-értékéből származtattak, valamint ezen maximális PEC-érték 5-szörösével, 10-szeresével, 25-szörösével és 125-szörösével.

Úgy vélik, hogy a vizsgálat problémái közé tartoznak az alább felsorolt eltérések.

A talajnitrikációs vizsgálat érvényességéhez a kontrollmérések közötti különbségnek kisebbnek kell lennie, mint 15%. A vizsgálat nem felel meg teljesen ennek a kritériumnak, mivel a kontrolltalajjal végzett két kontrollmérés közötti különbség 15% felett volt a 14. napon.

Az OECD iránymutatástól való eltéréseket is észleltek. A vizsgált talajban található biomasza a 0. napon kisebb volt, mint a megkövetelt; nem tették egyértelművé, hogy a talajt több mint 3 hónapon keresztül tárolták-e a vizsgálat elvégzése előtt; a maximális víztároló kapacitást nem közölték, így nem lehetett megállapítani azt, hogy a talaj a vizsgálat során megfelelt-e a nedvességtartalomra vonatkozó követelményeknek. Az OECD iránymutatástól történő fenti eltérések hozzájárulhattak a nitrátermeléssel kapcsolatban minden időpontban és minden vizsgált koncentráció esetében megfigyelt magas szórás jelentkezéséhez.

A nitrátermelés sebességét nem adták meg olyan formában, ahogy az OECD iránymutatás megköveteli, helyette a nitrátkoncentrációt közölték minden egyes időpontban. Egy későbbi időpontban olyan formátumú adatokat mutattak be, amelyek lehetővé tették a nitrátermelés összehasonlítását a kontroll- és a kezelt talajok között.

A 0. és 7. napok között a nitrátermelés nagyon alacsonynak mutatkozott a kontrolltalajban, ám ezt a jelenséget nem figyelték meg a későbbi időpontok során. A döntés, hogy a legalacsonyabb PEC-értéknek 7264 µg/kg-ot választottak vitatható, mivel ez 1,6-szor nagyobb, mint a jelen termék használatából fakadó maximális PEC<sub>talaj</sub>-érték, ám ezt a döntést a konzervatív megközelítéssel indokolták a jelentésben.

A nitrátermelésben mérhető különbség a 28. napon, a kontroll és a legalacsonyabb (1X) PEC-értékkel bíró talajok között 23% volt, amely épphogy csak alatta marad az OECD iránymutatás által maximálisan megengedett 25%-nak. A vizsgálattal kapcsolatos, fent említett problémákat látva aggodalomra ad okot az a tény, hogy az érték megközelíti a megengedett maximális különbséget.

Az összes információ körültekintő értékelése után úgy ítélték meg, hogy a benyújtott adatok nem megfelelő volta miatt nem lehet megalapozott következtetéseket levonni ebből a vizsgálatból. A vizsgálat eredményeit nem lehet felhasználni a környezeti kockázatértékeléshez.

### **2.1.3. A növények csírázására és növekedésére gyakorolt hatás**

Benyújtottak egy növényekkel kapcsolatos toxicitásvizsgálatot, amelyet ugyan a 208-as OECD iránymutatás alapján végeztek, de nem a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelően. A tilozin-tartarát hatásainak értékelésére a vizsgálatot öt növényfajjal, egy egyszikűvel (búza) és négy kétszikűvel (cukkini, zöldbab, retek és napraforgó) végezték. A vizsgálat során más Pharmasin készítmények maximális PEC-értékeként kiszámított 7264,2 µg/kg-os koncentrációt, illetve ennek többszöröseit alkalmazták, továbbá a kísérleteket homokos termőföldben végezték és azt vizsgálták, hogy miképpen változik a csírák megjelenése, illetve a magasabb növények korai növekedése akkor, ha azokat előzőleg kitették a vizsgálati szer hatásainak. Csak a cukkini esetében volt az egyik koncentráció kisebb, mint ez a PEC-érték (0,25 PEC).

Néhány súlyos hiányosságot észleltek a növényvizsgálattal kapcsolatban. Mivel a csírázást a kontrollhoz viszonyított százalékos értékben adták meg a jelentésben, így nem lehet azt megállapítani, hogy a legalább 70%-os csírázásra vonatkozó kritériumok teljesültek-e. A csírák nem mutathatnak látható fitotoxikus hatásokat (pl. klorózis, elhalás, hervadás, levél- és szárdeformációk), továbbá csak az adott fajra jellemző normális növekedésbeli és morfológiai változatok fordulhatnak elő. Részleges klorózis, és kiterjedt klorózis levélhervadással volt megfigyelhető minden növényfajnál, legalább egy vizsgált koncentráció esetében, ugyanakkor a fitotoxicitással kapcsolatos információt nem mutatták be a kontrollokra vonatkozóan, így az a megállapítás született, hogy ezt a kritériumot nem teljesítették. Mivel a kontrollcsírázás eredményeit nem jelentették, nem lehet megállapítani, hogy a kicsírázott kontrollok átlagos túlélése elérte-e a legalább 90%-os értéket a vizsgálat teljes időtartama alatt, amint azt az OECD iránymutatás megköveteli. A fővizsgálatban a búzával, a retekkel és a zöldbabbal végzett kísérletet három héttel hamarabb végezték, mint a cukkinivel és a napraforgóval. A hőmérséklet kivételével nincsenek részletes adatok a jelentésben a meglegházi körülményekre vonatkozóan, így lehetetlen megítélni, hogy a környezeti körülmények megegyeztek-e. Mivel a vizsgálatokat 3 hét különbséggel végezték, valószínűtlen, hogy a körülmények megegyeztek volna.

A fenti hibák jelentős része a vizsgálat alacsony színvonalú eredményközléséből fakad, amely nem követi az OECD iránymutatás által támasztott követelményeket, és talán annak a következménye, hogy a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) nem megfelelő laboratóriumot alkalmaztak a vizsgálat végzésére. A jelentés legfőbb hiányossága az, hogy hiányzik a vizsgálatban meghatározott összes végpontra vonatkozó táblázat. A csírázó magvak számára és a biomasszára (növekedés) vonatkozó adatok például egyik vizsgált növényfaj esetében sem kerültek jelentésre.

A bemutatott információ birtokában lehetetlen megállapítani, hogy a kritériumok közül kettő teljesült-e, nevezetesen az, hogy legalább 70%-ban megfigyeltek-e kicsírázást, valamint, hogy a már kicsírázott kontroll csírák legalább 90%-a túlélte-e a vizsgálat teljes időtartama alatt. A másik két kritérium, miszerint a csírák nem mutathatták látható fitotoxicitás jeleit, illetve az azonos környezeti körülmények, nem teljesült. A benyújtott információ alapján nem lehet igazolni, hogy az ilyen típusú vizsgálatokra vonatkozó elfogadási kritériumok közül akár egy is teljesült volna.

A növényvizsgálat a növényekkel kapcsolatos kockázatértékelés tekintetében nem felelt meg a VICH II. fázis iránymutatásában foglalt követelményeknek. Az első főkísérletet búzán, reteken és zöldbabon végezték. A kísérlet ezen részét a vizsgálat három fajon végzett A. részének lehet tekinteni. A VICH iránymutatás betartása érdekében a B. részben a fenti kísérlet legérzékenyebb fajtát, azaz a retket kellett volna újvizsgálni két további, ugyanebből a kategóriából származó fajjal együtt. Nem így történt. Ehelyett a második főkísérletet csak két másik fajjal, a cukkinivel és a napraforgóval kezdték meg. Ez a kísérlet három héttel később kezdődött, mint az első. Ennek eredményeképpen arra a következtetésre juthatunk, hogy a második kísérlet elrendezése

alapjaiban hibás, mivel a retket be kellett volna vonni ebbe a kísérletbe. A VICH iránymutatások által támasztott követelményeknek nem sikerült megfelelni.

A vizsgálat során meghatározott legalacsonyabb EC50-érték a retekre vonatkozott, számszerűleg 149,9 mg/kg, míg a legalacsonyabb NOEC- és LOEC-értékeket a cukkinivel kapcsolatban határozták meg, számszerűleg 45,4 mg/kg és 90,8 mg/kg.

A Huvepharma NV benyújtotta a mindhárom fajra (cukkini, retek és napraforgó) vonatkozó, javasolt LOEC- és NOEC-értékekkel kapcsolatos statisztikai elemzését. Nem indokolták meg, hogy miért mulasztották el a búzára és a zöldbabra vonatkozó LOEC- és NOEC-értékek meghatározását. A Huvepharma NV a B. rész finomítása során ragaszkodott a vizsgálat NOEC-értékeinek alkalmazásához, valamint 10-es értékelési tényező használatához. Ugyanakkor a javasolt NOEC-érték nem elfogadható, mivel a statisztikai elemzéssel kapcsolatos információ csak három fajra vonatkozóan került bemutatásra. Éppen ezért a legalacsonyabb, 149,9 mg/kg-os EC50-érték alapján, 100-as értékelési tényező alkalmazásával, 1,499 mg/kg-os PNEC-értéket állapítottak meg. Ennek következményeként a B. rész finomításának nincs értelme.

Az eredményül kapott PEC/PNEC-hányadosok: 1,16 (sertés), 2,986 (brojlercsirke), 1,47 (pulyka) és 2,13 (borjú), azaz az eredményül kapott kockázati hányados nagyobb, mint 1, amely így potenciális kockázatot jelez.

A Huvepharma NV javasolta továbbá a növényekkel kapcsolatos kockázatértékelés finomítását úgy, hogy figyelembe veszik az ürüléktárolás során bekövetkező bomlást. Egy új vizsgálatot és számos már közölt vizsgálatot nyújtottak be, amelyek a tilozin bomlását vizsgálták szarvasmarha-, sertés- és baromfitrágyában és talaj-/baromfitrágya-keverékekben. A bomlási vizsgálatból ugyanakkor az derült ki, hogy a tilozin A-t nem tudták kimutatni. Ez lehetett az anyag bomlása miatt, de ugyanolyan valószínűséggel lehetett az oka olyan kötött maradékanyagok képződése is, amelyek a talajban ismét hozzáférhetővé válnak.

Egy pulykaürülékkel végzett vizsgálat a tilozin gyors disszipációját mutatta aerob és steril körülmények között, 4,9 napos felezési idővel ( $DT_{50}$ ). Trágyával végzett más bomlási vizsgálatok azt sugallják, hogy a biológiai lebontás fontos szereppel bír, ezért vannak különbségek a steril és nem steril körülmények között, amelyet ennél a konkrét vizsgálatnál nem sikerült megfigyelni. Az irodalomban közölt, valamint a disszipációs vizsgálatban meghatározott, trágyára vonatkozó  $DT_{50}$ -érték nagyjából hasonló volt. A csirkeürülékre meghatározott 7,6 napos  $DT_{50}$ -érték reális konzervatív értéként fogadható el. A trágyában történő bomlással kapcsolatos benyújtott adatok alapján azonban a CVMP úgy ítéli meg, hogy a teljes maradékanyag megközelítést nem lehet mellőzni a tilozin esetében.

Még a trágyában történő bomlással kapcsolatosan javasolt finomítás ellenére is, a kockázati hányadosok nagyobbak maradnak, mint 1, ha a növényekre gyakorolt hatás értékelése a 100-as értékelési tényezővel számított EC50-értéken alapul.

A benyújtott adatok alapján a növényekre vonatkozó kockázatot nem lehet meghatározni.

A vizsgálat eredményei nem tekinthetők megbízhatónak, ezért nem lehet azokat felhasználni a környezeti kockázatértékeléshez.

#### **2.1.4. A szárazföldi közegre vonatkozó kockázatértékelés összefoglalása**

A benyújtott adatok nem jeleztek kockázatot a talajban élő gerinctelenekre vonatkozóan.

Mivel a tilozinnak a talaj nitrifikációjára gyakorolt hatásával összefüggő adatok megbízhatatlanok voltak, nem vonható le következtetés a Pharmsin 100% W/W Water Soluble Granules termék talajban élő mikroorganizmusokra kifejtett hatásával kapcsolatban. Egy olyan új, a nitrátermelés értékelését is tartalmazó vizsgálat lenne szükséges, amely a 28. nap utáni folytatódna azért, hogy



a talajban élő mikroorganizmusokkal kapcsolatos kockázatra vonatkozó megfelelő következtetést le lehessen vonni.

Mivel a növények csírázásával és növekedésével kapcsolatos vizsgálatnak nem sikerült teljesítenie az ilyen típusú vizsgálatokra vonatkozó egyik érvényességi kritériumot sem, ezért nincsenek növényekre vonatkozó PNEC-értékek és ennek eredményeképpen nem vonható le következtetés a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules termék szárazföldi növényekre gyakorolt hatásával kapcsolatban. Egy új vizsgálat lenne szükséges ahhoz, hogy a növényekkel kapcsolatos kockázatra vonatkozó következtetéseket le lehessen vonni.

A szárazföldi közeggel kapcsolatos kockázatot jelenleg nem lehet kizárni.

## **2.2. A vízi élőlényekre vonatkozó kockázat**

### **2.2.1. A felszíni vizekben mérhető koncentráció előrejelzése**

A felszíni és talajvízben mérhető tilozinkoncentrációt a CVMP állatgyógyászati készítményekre vonatkozó környezeti hatásvizsgálattal kapcsolatos felülvizsgált iránymutatásában (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) leírt módszer segítségével számították ki. A sertésre, brojlercsirkére, pulykára és borjúra vonatkozó  $PEC_{\text{talajvíz}}$ -értékek számítása során az alábbi értékeket kapták: 6,43, 16,4, 8,17 és 11,8  $\mu\text{g/l}$ . Ugyanezen fajokra vonatkozó  $PEC_{\text{felszíni víz}}$ -értékekre az alábbi eredményeket kapták: 2,14, 5,47, 2,72 és 3,93  $\mu\text{g/l}$ .

Ezen PEC-értékeket elfogadhatónak találták.

### **2.2.2. Algákra (cianobaktériumok) gyakorolt hatások**

Egy olyan vizsgálatot nyújtottak be, amely a tilozin-tartarát az *Anabaena flos-aquae* édesvízi cianobaktériumra gyakorolt hatását értékeli. A vizsgálatot az OECD 201-es iránymutatásával összhangban végezték. Az *Anabaena flos-aquae* cianobaktériumot a tilizon-tartarát különböző koncentrációjú vizes oldatainak tették ki 72 órán keresztül. A vizsgálati koncentrációértékek csökkentek a vizsgálat ideje alatt ezért indokoltnak tartották, hogy az eredményeket a mért vizsgálati koncentrációk mértani középértékére alapozzák. Az EC50-értékek a vizsgálati koncentráció mértani középértékén alapultak, amely számszerűleg 1,5 mg/l volt a növekedési sebesség gátlásával kapcsolatban és 0,42 mg/l a hozam gátlásával kapcsolatban. Ezen EC50-érték alapján 4,2  $\mu\text{g/l}$ -es PNEC-értéket számítottak ki (a PNEC megegyezik az EC50/100 hányadossal) - a 100-as értékelési tényező összhangban van a VICH GL38 iránymutatással.

A korábban jelentett *Microcystis aeruginosa*-ra vonatkozó végpontot nem alkalmazták az értékelésben, mivel az nem volt összhangban a vonatkozó 201-es OECD iránymutatással.

A fenti PNEC-érték és a számított  $PEC_{\text{felszíni víz}}$ -értékek alkalmazásával kiszámított sertésre, pulykára és borjúra vonatkozó PEC/PNEC-hányadosok mind kisebbek voltak mint 1. A brojlerre vonatkozó PEC-érték (5,47  $\mu\text{g/l}$ ) használatával számított PEC/PNEC-hányados ugyanakkor 1,30-nak adódott, amely a cianobaktériumokat (kék-zöld algák) érintő toxicitással kapcsolatos kockázatot jelez.

Ezen látszólagos környezeti kockázat miatt a Huvepharma NV további vizsgálatokat végzett azzal a céllal, hogy finomítsa a PEC-értékekkel kapcsolatos számításokat, magasabb szintű modellezés és a trágyában történő lebomlással kapcsolatos adatok alkalmazásával.

A Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules terméket a Peszticidmodellek Koordinálásának és Felhasználásának Fóruma (FOCUS) által kidolgozott modellek segítségével értékelték, amint az a CVMP állatgyógyászati készítményekre vonatkozó környezeti hatásvizsgálattal kapcsolatos felülvizsgált iránymutatásában (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) javasolt. A vizsgált éghajlati és víztest forgatókönyvek döntő többségében a tilozinkoncentráció 0,001  $\mu\text{g/l}$  alatt volt. A legmagasabb előre jelzett felszíni vízre vonatkozó koncentráció 4,44  $\mu\text{g/l}$  volt.

A felszíni vizekre vonatkozó, FOCUS modellel nyert koncentrációk összehasonlítása, amelynek során a megállapított PNEC-értéket (4,2 µg/l) alkalmazták, a vizsgált forgatókönyvek mindegyike esetén egy kivételével azt mutatta, hogy a tilozin előre jelzett koncentrációja alatta maradt az előre jelzett „nincs hatás” koncentrációnál. A Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules legnagyobb előre jelzett, felszíni vízre vonatkozó koncentrációjának (4,4 µg/l) alkalmazása esetén azonban a PEC/PNEC-hányados 1,1-nek adódott.

Az alapján, hogy a FOCUS modellek alkalmazásával számított koncentrációk kiugró értékeket képviselnek és ezáltal túlbecsülik a kockázatokat, a Huvepharma NV kiszámította a koncentráció időszűlyozott átlagértékét (TWA PEC) és újraszámolta a PEC/PNEC-hányadost azon forgatókönyvek esetében, amelyeknél kockázatot jeleztek. A TWA PEC-értéket három napra vonatkozóan számították ki, mivel ez felelt meg a kék-zöld algákkal (cianobaktériumok) végzett vizsgálat időtartamának. Ezt a megközelítést alkalmazva a Huvepharma NV arra a következtetésre jutott, hogy a legmagasabb előre jelzett felszíni vízre vonatkozó koncentrációt 4,44 µg/l-ről 1,77 µg/l-re kell módosítani, ami így a TWA PEC/PNEC-hányadosának 0,42-es értékét eredményezi, amelyből a kérelmező szerint az következik, hogy a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules nem jelent kockázatot a kék-zöld algákra (cianobaktériumok) nézve.

A Huvepharma NV továbbá úgy ítélte meg, hogy a trágyatárolás során fellépő lebomlás miatt – mint az a fenti fitotoxicitással kapcsolatos részben megvitatásra került – további finomítást lehetne végezni. Ennek az lenne a hatása, hogy a TWA PEC-értéke 1,77 µg/l-ről 0,40 µg/l-re csökken, amelynek következtében a PEC/PNEC-hányados 0,10 lenne.

A CVMP azonban arra a megállapításra jutott, hogy a FOCUS modellezés kapcsán nyert PEC-értékeken végzett finomítások aggodalomra adnak okot, különösen az, hogy időszűlyozott átlagértékeket alkalmaztak az akut cianobaktériumokon végzett kísérletekben, valamint az, hogy 19,15 napos DT<sub>50</sub>-értéket használtak a FOCUS modellekben, miközben a Huvepharma NV által bemutatott DT<sub>50</sub> mértani középértéke 51 nap volt. Továbbá a trágyában történő lebomlással kapcsolatos finomítást nem lehet elfogadni, és ennek eredményeképpen, a rendelkezésre álló adatok alapján a Bizottság úgy ítélte meg, hogy nem volna helyes mellőzni a teljes maradékanyag megközelítést a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules értékelése során.

A Bizottság továbbá megállapította a cianobaktériumokkal (kék-zöld algák) kapcsolatos vizsgálatra vonatkozóan, hogy egy logikusabb megközelítést képviselne az, hogy ha a finomítást a II-B. rész ajánlásainak megfelelően végeznék, a vizsgálat NOEC-értékét és 10-es értékelési tényezőt alkalmazva.

### **2.2.3. A vízben élő gerinctelenekre gyakorolt hatások**

A közölt irodalomban fellelhető adatok alapján a *Daphnia magna*ra gyakorolt hatásokat határozták meg. A tilozin-tartarát hatásának kitett *Daphnia magna* 48-órás túlélésre vonatkozó EC50-értéke 680 mg/l volt. A PNEC-értéket (EC50/100) ez alapján 680 µg/l-nek állapították meg, míg az értékelési tényező, a VICH GL38 iránymutatásával összhangban, 1000 volt.

Ezen adatok és a számított PEC<sub>felszíni víz</sub>-értékek használatával minden PEC/PNEC-hányados kisebb volt mint 1, ami kis kockázatot jelez a vízi gerinctelenekre nézve.

### **2.2.4. Halakra gyakorolt hatások**

Benyújtottak egy olyan vizsgálatot, amely a tilozin-tartarát akut toxicitását értékelte szivárványos pisztrángok (*Oncorhynchus mykiss*) esetében. A vizsgálatot a 203-as OECD iránymutatással összhangban végezték. A vizsgálati halakat 96 órán keresztül, 14 °C hőmérsékleten, félstatikus vizsgálati körülmények között tették ki a tilozin-tartarát egyszeri, 100 mg/l koncentrációjú vizes oldatának. A 96-órás LC50-érték, amely a névleges vizsgálati koncentráción alapult, nagyobb volt, mint 100 mg/l, valamint ennek megfelelően a NOEC-érték 100 mg/l volt. Az ebből a vizsgálatból

következtetett EC50-érték nagyobb volt, mint 100 mg/l, a PNEC-érték (EC50/1000) pedig nagyobb volt, mint 100 µg/l. Az 1000-es értékelési tényező összhangban volt a VICH GL38 iránymutatással.

A fenti vizsgálatból származó adatok és a számított  $PEC_{\text{felszíni víz}}$ -értékek alkalmazásával minden PEC/PNEC hányados kisebb volt mint 1, ami kis kockázatot jelez a halakra nézve.

### **2.2.5. A vízi élőlényekre vonatkozó kockázat összefoglalása**

A halakkal és a vízi gerinctelenekkel kapcsolatban alacsony kockázat várható. A benyújtott információk alapján azonban a cianobaktériumokkal kapcsolatos kockázatot nem lehet kizárni. Egy II-B. rész típusú értékelés nélkül nem lehet további következtetéseket levonni a cianobaktériumokkal kapcsolatos kockázatra vonatkozóan.

### **3. Kockázatcsökkentő intézkedések**

Az a megfontolás, hogy az alkalmazási előírást korlátozzák oly módon, hogy egyes javallatokat önmagukban vagy a célállatfajjal együtt eltávolítsanak abból, jelenleg nem megfelelő, mivel a szárazföldi és vízi közegre vonatkozó, bizonyító erejű kockázatértékelést nem lehet végezni a fenti indokok miatt. A növényekre és a mikroorganizmusokra gyakorolt hatásokkal kapcsolatos megbízható adatok hiánya miatt az expozíció csökkentése, azaz a  $PEC_{\text{talaj}}$ -érték csökkentése oly módon, hogy korlátozzák a javallatokat és az állatfajokat, nem változtatja meg egy elfogadhatatlan kockázat potenciális meglétét.

## **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁS ELUTASÍTÁSÁNAK ÉS A MÁR KIADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK VISSZAVONÁSÁNAK INDOKOLÁSA**

Figyelembe véve azt, hogy

- nem vonható le következtetés a talajmikróbák által végzett nitrogéntranszformációra gyakorolt hosszú távú hatásról;
- nem vonható le következtetés a szárazföldi növényekre gyakorolt hatások tekintetében;
- a cianobaktériumokkal kapcsolatos kockázat nem zárható ki a rendelkezésre álló adatok alapján;
- az alkalmazási előírás korlátozása oly módon, hogy egyes javallatokat önmagukban vagy a célállatfajjal együtt eltávolítanak abból, jelenleg nem megfelelő, mivel a szárazföldi és vízi közegre vonatkozó, bizonyító erejű kockázatértékelést nem lehet végezni.

Mindezek alapján a CVMP azon az állásponton van, hogy a Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules és kapcsolódó nevek a környezettel kapcsolatos kockázat tekintetében nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek, amint ez meghatározott a 2001/82/EK irányelv 12(3)(j) cikkében, valamint a 2004/28/EK irányelv módosításban..