

ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI , DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO DEL MEDICINALE VETERINARIO, DELLE SPECIE ANIMALI , DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE/TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI

Stato Membro	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Paesi Bassi ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Austria ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Belgio	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Repubblica ceca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte

¹ Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata

Stato Membro	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Ungheria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Irlanda ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Romania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granuli per soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte
Regno Unito ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Soluzione orale	100% g/g	Suini, polli da carne, pollastre, tacchini e vitelli	Somministrazione orale in acqua potabile, latte o sostituti del latte

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL RIFIUTO DI CONCEDERE NUOVE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DELLA REVOCA DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO ESISTENTI**

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA

1. Introduzione

Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili e denominazioni associate si presenta sotto forma di granuli idrosolubili contenenti tilosina tartrato, un antibiotico macrolide. È un farmaco generico del prodotto di riferimento Tylan W.O., indicato per:

- Suini: il trattamento e la prevenzione dell'adenomatosi intestinale suina (ileite) associata a *Lawsonia intracellularis* e il trattamento e la prevenzione della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- Vitelli: il trattamento e la prevenzione della polmonite causata da *Mycoplasma spp*;
- Polli (polli da carne, pollastre): il trattamento e la prevenzione della patologia respiratoria cronica (CRD) causata da *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* e il trattamento e la prevenzione dell'enterite necrotica causata da *Clostridium perfringens*;
- Tacchini: il trattamento e la prevenzione della sinusite infettiva causata da *Mycoplasma gallisepticum*.

Nel corso della procedura decentralizzata è emersa la preoccupazione che Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili potesse costituire un potenziale grave rischio per la salute pubblica con riferimento specifico al rischio per le alghe e le piante terrestri. In particolare, è stata messa in discussione l'adeguatezza dei dati presentati per quanto riguarda gli effetti su organismi acquatici e terrestri (livello A), perché tali dati non permettono di trarre conclusioni sulla valutazione del rischio ambientale.

Nel suo parere del 10 dicembre 2008 il CVMP ha ritenuto che lo studio di trasformazione dell'azoto presentato dal richiedente fosse inadeguato e che non si potessero trarre conclusioni definitive; pertanto i risultati presentati non escludevano un rischio per i microrganismi del suolo. Si è giudicato parimenti inadeguato lo studio sulle piante terrestri e, a causa dell'incertezza sulle concentrazioni senza effetto osservato (NOEC, *no observed effect concentrations*) determinate nello studio, non si è potuto escludere un rischio per le piante.

Nella motivazione dettagliata per il riesame del parere Huvepharma NV ha sostenuto che i dati provenienti dallo studio sulla nitrificazione del terreno e da quello sulla crescita delle piante sono in linea con il documento di orientamento attualmente in vigore e devono essere ritenuti conclusivi. La decisione sull'accettabilità o meno dei dati presentati in questi studi era di importanza vitale per il riesame ed entrambi gli studi sono stati sottoposti a rivalutazione critica.

2. Valutazione del rischio ambientale

Huvepharma NV ha presentato una valutazione del rischio ambientale per Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili generalmente conforme alle raccomandazioni e linee guida stabilite. Il CVMP non concorda però con l'approccio e con le conclusioni di alcune parti specifiche della valutazione e, di conseguenza, con le conclusioni complessive sulla valutazione del rischio ambientale.

La valutazione del rischio ambientale di fase I, condotta in base alle linee guida della VICH, porta a concentrazioni ambientali previste (PEC, *Predicted Environmental Concentrations*) nel terreno di Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili pari a più di 100 µg/kg per tutte le specie bersaglio, il che richiede una valutazione di fase II. I valori di PEC_{terreno} sono: vitelli: 3 199 µg/kg; suini: 1 738 µg/kg; polli da carne: 4 435 µg/kg e tacchini 2 210 µg/kg.

Gli aspetti della valutazione di fase II oggetto del presente deferimento sono gli effetti sul comparto terrestre e gli effetti sul comparto acquatico.

2.1 Rischio per il comparto terrestre

2.1.1 Effetti sugli invertebrati del suolo

La valutazione degli effetti di Pharmasin 100% P/P Granuli Idrosolubili sugli invertebrati del suolo si è basata su uno studio pubblicato. Gli esperimenti riguardano gli effetti della tilosina, a concentrazioni varianti da 0 a 5 000 mg/kg terreno (peso secco), su collembole, lombrichi ed enchitreidi, senza tuttavia usare metodi standardizzati.

Basandosi sul valore più basso di EC10, pari a 149 mg/kg (peso secco), e applicando un fattore di valutazione (AF) di 10, si può ricavare per gli invertebrati del suolo una concentrazione prevista priva di effetti (PNEC, *Predicted No Effect Concentration*) di 14,9 mg/kg.

I rapporti PEC/PNEC che ne derivano sono minori di 1 per tutte e quattro le specie animali bersaglio; si può concludere pertanto che il rischio per gli invertebrati del suolo sia modesto.

2.1.2 Effetto sulla produzione di nitrato da parte dei microrganismi del suolo

È stato presentato uno studio sulla trasformazione dell'azoto nel terreno; lo studio è stato condotto in base alla linea guida dell'OCSE n. 216, e tuttavia non secondo le regole di una buona pratica di laboratorio (GLP, *Good Laboratory Practice*), oltre che con alcune modifiche rispetto al protocollo di prova. I risultati non sono stati riportati e analizzati in conformità alla linea guida dell'OCSE. Lo studio è stato eseguito usando concentrazioni di tilosina nel terreno pari a 7 264 µg/kg, ottenute dalla PEC massima di tilosina nel terreno connessa all'uso di altri prodotti Pharmasin, e a 5 volte, 10 volte, 25 volte e 125 volte tale valore massimo di PEC.

Si ritiene che lo studio presenti un certo numero di incongruenze, che vengono di seguito descritte.

La validità dello studio sulla nitrificazione del terreno richiede che la differenza tra le repliche del controllo sia minore di ±15%. Lo studio non si attiene pienamente a questo criterio, visto che le differenze tra 2 repliche del terreno di controllo al giorno 14 erano superiori al 15%.

Ci sono alcuni scostamenti dalla linea guida dell'OCSE: la biomassa nel terreno di prova era minore di quanto richiesto al giorno 0; non era chiaro se il terreno fosse stato conservato per più di 3 mesi prima di intraprendere lo studio; non veniva data la capacità massima di ritenzione idrica, cosicché non si può concludere se il terreno fosse conforme ai requisiti di contenuto di umidità durante lo studio. Questi scostamenti dalla linea guida dell'OCSE possono aver contribuito a produrre le alte deviazioni standard osservate per la produzione di nitrato in tempi diversi e a tutte le concentrazioni testate.

Non è stato fornito, come richiederebbe la linea guida dell'OCSE, il tasso di produzione di nitrato; è stata invece fornita la concentrazione di nitrato per ciascun momento temporale. Solo in un secondo momento sono stati presentati dati in una forma che permetteva il confronto tra la produzione di nitrato nel terreno di controllo e in quello sperimentale.

La produzione di nitrato nel terreno di controllo dal giorno 0 al giorno 7 era molto bassa, ma questo fenomeno non è stato osservato in tempi successivi. Si potrebbe criticare la scelta di 7 264 µg/kg come valore più basso di PEC, perché si tratta di un valore 1,6 volte maggiore della massima PEC_{terreno} risultante dall'uso di questo prodotto, ma la scelta è stata giustificata nella relazione come un approccio prudente.

La differenza nella produzione di nitrato tra il controllo e la PEC più bassa al giorno 28 era pari al 23%, appena sotto la soglia massima del 25% consentita dalla linea guida dell'OCSE. Considerati tutti i problemi posti dallo studio descritto, il fatto che tale valore si avvicini alla differenza massima consentita costituisce motivo di preoccupazione.

Dopo aver valutato attentamente tutte le informazioni si ritiene che, per l'inadeguatezza dei dati forniti, non si possano trarre conclusioni definitive da questo studio. I risultati dello studio non possono quindi essere usati nella valutazione del rischio ambientale.

2.1.3 Effetto sulla germinazione e crescita delle piante

È stato presentato uno studio di tossicità per le piante basato sulla linea guida dell'OCSE 208, ma non condotto in conformità ai principi di una buona pratica di laboratorio. Lo studio su cinque specie di piante, una monocotiledone (frumento) e quattro dicotiledoni (zucchino, fagiolino, ravanello e girasole), è stato intrapreso per valutare gli effetti di tilosina tartrato a concentrazioni pari a multipli della PEC massima (7 264,2 µg/kg) per altri prodotti Pharmasin, sulla germinazione delle piantine e la prima crescita di piante superiori dopo esposizione alla sostanza testata in un terreno limoso argilloso. Solo nel caso dello zucchino si riscontrava una concentrazione inferiore a questo valore di PEC (0,25 PEC).

Sono state individuate alcune gravi mancanze nello studio sulle piante. Poiché la germinazione (emergenza) era espressa nella relazione come percentuale del controllo, non è possibile concludere che fossero soddisfatti i criteri secondo cui l'emergenza delle piantine deve essere almeno del 70%. Inoltre, le piantine non devono mostrare effetti fitotossici visibili (quali clorosi, necrosi, avvizzimento, deformazioni delle foglie e dello stelo) e le piante devono presentare solo variazioni normali di crescita e morfologia della specie. Clorosi parziale, clorosi estesa e clorosi estesa unita ad avvizzimento delle foglie sono state osservate in tutte le specie di piante ad almeno una concentrazione sperimentale, ma non è stato presentato alcun dato sulla fitotossicità dei controlli; si può quindi concludere che questo criterio non è stato soddisfatto. Poiché non sono stati riportati i risultati per le piantine di controllo, non si può stabilire se la sopravvivenza media delle piantine di controllo emerse fosse almeno pari al 90% per la durata dello studio, come richiesto dal documento orientativo dell'OCSE. Nello studio principale il test su frumento, ravanello e fagiolino è stato eseguito 3 settimane prima del test su zucchino e girasole. La relazione non fornisce trascrizioni dettagliate delle condizioni all'interno della serra, eccezion fatta per la temperatura, cosicché è impossibile concludere se le condizioni ambientali fossero identiche. Poiché i test sono stati eseguiti a tre settimane di distanza, è improbabile che le condizioni fossero le stesse.

Molte delle suddette carenze derivano da un'insoddisfacente presentazione dello studio, che non segue i requisiti della linea guida dell'OCSE, e potrebbero essere dovute all'uso di un laboratorio non in linea con i principi delle buone pratiche di laboratorio. La principale omissione nella relazione consiste nell'assenza di tabelle per tutti gli endpoint determinati dallo studio, per esempio il numero di semi germinanti; inoltre, la biomassa (crescita) dei gruppi di controllo non è riferita per nessuna delle piante esaminate.

In base ai dati presentati non è possibile stabilire se sono stati soddisfatti due dei criteri richiesti: un'emergenza delle piantine pari almeno al 70%, e una sopravvivenza media delle piantine di controllo emerse pari almeno al 90% per tutta la durata dello studio. Gli altri due criteri di accettabilità, cioè piantine senza segni visibili di fitotossicità e condizioni ambientali identiche, non sono stati soddisfatti. Dai dati forniti si può affermare che nessuno dei criteri di accettazione richiesti per questo tipo di studio è stato soddisfatto.

Lo studio sulle piante non ha rispettato i requisiti della linea guida di fase II stabilita dalla VICH per la valutazione del rischio nelle piante. Il primo esperimento principale è stato condotto su frumento, ravanelli e fagiolini. Questa parte dell'esperimento può essere considerata come uno studio di livello A su tre specie. Per aderire al documento orientativo della VICH nel passaggio al livello B le specie più sensibili dell'esperimento di cui sopra, come il ravanello, avrebbero dovuto essere testate nuovamente assieme ad altre due specie della stessa categoria. Questo non è stato fatto. Invece, si è proceduto con un secondo esperimento principale usando due sole altre specie: zucchino e girasole. Questo secondo esperimento è iniziato tre settimane dopo il primo. Si ritiene pertanto che il disegno del secondo esperimento fosse seriamente viziato perché il ravanello

avrebbe dovuto essere incluso in questo esperimento. Le condizioni poste dalle linee guida della VICH non sono state soddisfatte.

L'EC50 più bassa determinata nello studio, pari a 149,9 mg/kg, era quella del ravanello, e i valori più bassi di NOEC e LOEC (*Lowest Observed Effective Concentration*, minima concentrazione con effetto) sono risultati rispettivamente pari a 45,4 mg/kg e a 90,8 mg/kg per lo zuchino.

Huvepharma NV ha presentato l'analisi statistica delle LOEC e NOEC proposte per le tre specie (zuchino, ravanello e girasole). Non è stata data alcuna giustificazione per aver omesso di stabilire i valori di LOEC e NOEC relativi a frumento e fagiolini. Huvepharma NV ha insistito sull'uso dei valori NOEC forniti nello studio e di un AF pari a 10 per un affinamento di livello B. Tuttavia, la NOEC proposta non può essere accettata, visto che i dati di analisi statistica presentati si riferiscono solo a tre specie. Si è quindi stabilita una PNEC di 1,499 mg/kg in base al valore più basso di EC50, pari a 149,9 mg/kg, applicando un fattore di valutazione 100. La proposta di un affinamento a livello B non è perciò accettabile.

I rapporti PEC/PNEC risultanti sono 1,16 (suini), 2,986 (polli da carne), 1,47 (tacchini) e 2,13 (vitelli), il che porta a un quoziente di rischio (RQ) superiore a 1, indicante un rischio potenziale.

Huvepharma NV ha anche proposto di affinare la valutazione del rischio per le piante prendendo in considerazione i processi degradativi durante la conservazione dello strame. Ha così presentato un nuovo studio e una serie di studi pubblicati i quali esaminano la degradazione di tilosina nel letame di bovini, suini e pollame, e in miscugli di terreno e letame di pollame. Tuttavia, quello che appare evidente nello studio di degradazione è che non è stato possibile identificare la tilosina A. Questo può essere dovuto al fatto che la sostanza è stata degradata, ma può egualmente essere dovuto alla formazione di residui legati che si renderebbero disponibili nel terreno.

Uno studio sugli escrementi di tacchini descrive una rapida dissipazione della tilosina in condizioni aerobiche e sterili, con un'emivita (DT_{50}) di 4,9 giorni. Altri studi di degradazione nel letame suggeriscono un ruolo significativo per i processi di biodegradazione, con risultati differenziali tra condizioni sterili e non sterili che non si osservano in questo particolare studio. I valori di DT_{50} nel letame riportati in letteratura e nello studio sulla dissipazione erano sostanzialmente simili. Si può accettare come prudente e realistico un valore di DT_{50} pari a 7,6 giorni nel caso di escrementi di polli. In base ai dati forniti sulla degradazione nel letame, il CVMP ritiene però che non si possa abbandonare per la tilosina l'approccio del residuo totale.

Anche considerando l'affinamento proposto concernente la degradazione nel letame, se la valutazione dell'effetto sulle piante si basa sull'EC50 con un fattore di valutazione 100, si ottengono valori di RQ maggiori di 1.

Non si può determinare il rischio per le piante sulla base dei dati presentati.

I risultati dello studio non possono essere considerati attendibili e non possono essere usati per una valutazione del rischio ambientale.

2.1.4 Riassunto della valutazione del rischio per il comparto terrestre

I dati presentati non hanno indicato la presenza di rischio per gli invertebrati del suolo.

Data l'inattendibilità dei dati forniti circa gli effetti della tilosina sulla nitrificazione del terreno, non si può arrivare ad alcuna conclusione sugli effetti di Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili sui microrganismi del suolo. Per poter trarre una conclusione sul rischio per i microrganismi del suolo c'è bisogno di un nuovo studio che valuti la produzione di nitrato perdurante fin oltre il giorno 28.

Poiché lo studio sulla germinazione e crescita delle piante non ha soddisfatto alcuno dei criteri di validità per uno studio di questo genere, non si hanno valori di PNEC disponibili per le piante e quindi non si possono trarre conclusioni sugli effetti di Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili

sulle piante terrestri. Per poter raggiungere una conclusione sul possibile rischio per le piante sarebbe necessario un nuovo studio.

Al momento non si può escludere un rischio per il comparto terrestre.

2.2 Rischi per gli organismi acquatici

2.2.1 Concentrazioni previste nelle acque di superficie

Le concentrazioni di tilosina in acque di superficie e acque sotterranee sono state stimate usando i metodi descritti nella linea guida aggiornata del CVMP per la valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). I valori di PEC_{acque sotterranee} per suini, polli da carne, tacchini e vitelli sono risultati pari, rispettivamente, a 6,43, 16,4, 8,17 e 11,8 µg/l. I valori di PEC_{acque di superficie} per le stesse specie sono risultati pari, rispettivamente, a 2,14, 5,47, 2,72 e 3,93 µg/l.

Queste PEC sono state ritenute accettabili.

2.2.2 Effetti sulle alghe (cianobatteri)

È stato presentato uno studio intrapreso per valutare l'effetto di tilosina tartrato sulla crescita del cianobatterio d'acqua dolce *Anabaena flos-aquae*. Lo studio è stato condotto in conformità alla linea guida dell'OCSE n. 201. *Anabaena flos-aquae* è stata esposta per 72 ore a concentrazioni diverse di una soluzione acquosa di tilosina tartrato. Si è visto che le concentrazioni della sostanza diminuivano nel tempo durante il periodo di prova e si è quindi ritenuto giustificabile basare i risultati dello studio sulla media geometrica delle concentrazioni sperimentali. I valori di EC50 basati sulla media geometrica di tali concentrazioni erano 1,5 mg/l per l'inibizione del tasso di crescita e 0,42 mg/l per l'inibizione della raccolta. Sulla base di questo valore di EC50 è stata calcolata una PNEC di 4,2 µg/l (PNEC uguale a EC50/100); il fattore di valutazione 100 è conforme alla linea guida VICH GL38.

Un endpoint riportato precedentemente per *Microcystis aeruginosa* non è stato preso in considerazione nella valutazione perché non conforme alla specifica linea guida dell'OCSE n. 201.

Utilizzando il valore di PNEC di cui sopra e i valori stimati per PEC_{acque di superficie} i rapporti PEC/PNEC per suini, tacchini e vitelli sono risultati tutti inferiori a 1. Tuttavia, il rapporto PEC/PNEC ottenuto usando la PEC di polli da carne (5,47 µg/l) era 1,30, indice di un rischio di tossicità per i cianobatteri (alghe blu-verdi).

A causa di questo palese rischio ambientale Huvepharma NV ha intrapreso altri esami allo scopo di affinare le stime PEC, utilizzando modelli di livello più alto e dati di degradazione nel letame.

Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili è stato valutato usando i modelli elaborati dal Forum per il coordinamento di modelli del destino ambientale dei pesticidi e loro uso (Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use, FOCUS), in conformità con le raccomandazioni dell'ultima linea guida del CVMP per la valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Nella maggioranza degli scenari di clima e corpi idrici esaminati le concentrazioni di tilosina erano inferiori a 0,001 µg/l. La concentrazione massima prevista per le acque di superficie era 4,44 µg/l.

Un esame comparativo delle concentrazioni in acque di superficie eseguito con l'aiuto di modelli FOCUS, e usando il valore PNEC stabilito (4,2 µg/l), ha dimostrato che in tutti gli scenari esaminati eccetto uno le concentrazioni previste di tilosina erano inferiori alle concentrazioni previste di non effetto. Utilizzando però la concentrazione massima prevista di Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili (4,44 µg/l) per le acque di superficie, il rapporto PEC/PNEC era pari a 1,1.

Basandosi sul fatto che le concentrazioni stimate con l'uso di modelli FOCUS rappresentano valori di massima, e quindi sovrastimano i rischi, Huvepharma NV ha voluto calcolare la concentrazione

media ponderata nel tempo (TWA PEC) e ricalcolare il rapporto PEC/PNEC per lo scenario dove si era avuta indicazione di rischio. Il valore di TWA PEC è stato calcolato per un periodo di 3 giorni, perché questo corrisponde alla durata dello studio sulle alghe blu-verdi (cianobatteri). Avvalendosi di questo approccio, Huvepharma NV ha concluso che la concentrazione massima prevista nelle acque di superficie potrebbe essere rivista da 4,44 µg/l a 1,77 µg/l, ottenendo un rapporto TWA PEC/PNEC pari a 0,42, il che indica – secondo il richiedente – che Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili non pone rischi per le alghe blu-verdi (cianobatteri).

Huvepharma NV ha anche preso in considerazione la possibilità di affinare ulteriormente i dati tenendo conto dei processi degradativi che si verificano durante la conservazione del letame, come discusso poc'anzi in relazione alla fitotossicità. Ciò avrebbe l'effetto di ridurre la TWA PEC da 1,77 µg/l a 0,40 µg/l e di ottenere un rapporto PEC/PNEC di 0,10.

Tuttavia, il CVMP ha riscontrato qualche problema nell'affinare le PEC generate con l'aiuto di modelli FOCUS, in particolare, nell'usare medie ponderate nel tempo per lo studio di effetti acuti nei cianobatteri e nell'usare un valore di DT₅₀ pari a 19,15 giorni nei modelli FOCUS quando la media geometrica di DT₅₀ presentata da Huvepharma NV era di 51 giorni. Inoltre, l'affinamento connesso alla degradazione nel letame non può essere accettato. Conseguentemente, in base ai dati disponibili, il Comitato non ha ritenuto appropriato abbandonare l'approccio del residuo totale nella valutazione di Pharmasin 100% P/P Granuli idrosolubili.

Il Comitato ha anche fatto presente che, per quanto riguarda lo studio sui cianobatteri (alghe blu-verdi), un affinamento che segua le raccomandazioni di livello IIB, usando il valore NOEC dello studio con un fattore di valutazione 10, rappresenterebbe un approccio più razionale.

2.2.3 Effetti sugli invertebrati acquatici

Gli effetti su *Daphnia magna* sono stati determinati in base ai dati pubblicati in letteratura. Il valore di EC50 per la sopravvivenza a 48 ore di *Daphnia magna* esposta a tilosina tartrato era 680 mg/l. Se ne concludeva quindi che la PNEC (EC50/1000) era pari a 680 µg/l; il fattore di valutazione 1 000 è conforme alla linea guida VICH GL38.

Utilizzando questi dati e i valori stimati per la PEC_{acque di superficie}, tutti i rapporti PEC/PNEC venivano ad essere inferiori a 1, il che indica un basso rischio per gli invertebrati acquatici.

2.2.4 Effetti sui pesci

È stato presentato uno studio intrapreso allo scopo di valutare la tossicità acuta della tilosina tartrato nella trota iridea (*Oncorhynchus mykiss*). Lo studio è stato condotto in conformità alla linea guida dell'OCSE n. 203. I pesci da sottoporre alla prova sono stati esposti a una soluzione acquosa di tilosina tartrato contenente una singola concentrazione della sostanza, pari a 100 mg/l, per un periodo di 96 ore, a una temperatura di circa 14 °C, in condizioni di prova semistatiche. Il valore di LC50 a 96 ore, basato su una concentrazione di prova nominale, risultava superiore a 100 mg/l e il NOEC corrispondente era 100 mg/l. Si è concluso che l'EC50 relativo a questo studio era maggiore di 100 mg/l e la PNEC (EC50/1000) maggiore di 100 µg/l; il fattore di valutazione 1 000 è conforme alla linea guida VICH GL38.

Utilizzando i dati provenienti dallo studio di cui sopra e i valori stimati per la PEC_{acque di superficie}, tutti i rapporti PEC/PNEC risultavano inferiori a 1, un'indicazione di basso rischio per i pesci.

2.2.5 Riassunto della valutazione del rischio per gli organismi acquatici

Si prevede un basso rischio per pesci ed invertebrati acquatici. Tuttavia, in base alle informazioni fornite, non si può escludere la presenza di rischio per i cianobatteri. Non è possibile trarre ulteriori conclusioni sul rischio per i cianobatteri senza una valutazione di livello II-B.

3. Misure di attenuazione del rischio

L'idea di limitare il riassunto delle caratteristiche del prodotto rimuovendo solo le indicazioni oppure le indicazioni unite alle specie bersaglio al momento non è appropriata, poiché non si può fare una valutazione conclusiva del rischio per i comparti terrestre e acquatico a causa delle ragioni addotte sopra. L'assenza di dati attendibili circa gli effetti su piante e microrganismi significa che ridurre l'esposizione, cioè abbassare la PEC_{terreno} limitando le indicazioni e le specie, non modifica la possibilità di un rischio inaccettabile.

MOTIVI DEL RIFIUTO E DELLA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerando che

- non si possono trarre conclusioni circa l'influenza a lungo termine sulla trasformazione dell'azoto da parte dei microrganismi del suolo;
- non si possono trarre conclusioni per quanto riguarda gli effetti su piante terrestri;
- non si può escludere la presenza di rischio per i cianobatteri sulla base dei dati disponibili;
- limitare il riassunto delle caratteristiche del prodotto rimuovendo solo le indicazioni, oppure le indicazioni unite alle specie bersaglio, al momento non è appropriato perché non si può fare una valutazione conclusiva del rischio per i comparti terrestre e acquatico.

Il CVMP è quindi del parere che la richiesta per Pharmsin 100% P/P Granuli idrosolubili e denominazioni associate non soddisfa i criteri per il rilascio dell'autorizzazione in relazione al rischio ambientale, come stabilito all'art.12(3)(j) della Direttiva 2001/82/EC, come modificata dalla Direttiva 2004/28/EC.