

## **ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC WETERYNARYJNEGO PRODUKTU  
LECZNICZEGO, GATUNKI ZWIERZĄT, DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCA/PODMIOT  
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W  
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

| <b>Państwo członkowskie</b> | <b>Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny</b>                        | <b>Nazwa własna</b>                                | <b>Postać farmaceutyczna</b>                | <b>Moc</b>         | <b>Gatunki zwierząt</b>                                | <b>Częstość i droga podania</b>                                      |
|-----------------------------|---|--|---|--------------------|--|--|
| Holandia <sup>1</sup>       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Austria <sup>1</sup>        | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>1g/g Granulat zur<br>Herstellung      | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Belgia                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Bułgaria                    | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Czechy                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Dania                       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |

<sup>1</sup> Przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

| <b>Państwo członkowskie</b> | <b>Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny</b>                        | <b>Nazwa własna</b>                                | <b>Postać farmaceutyczna</b>                | <b>Moc</b>         | <b>Gatunki zwierząt</b>                                | <b>Częstość i droga podania</b>                                      |
|-----------------------------|---|--|---|--------------------|--|--|
| Niemcy                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Węgry                       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Irlandia <sup>1</sup>       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Włochy                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Tylmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules  | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Polska                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Portugalia                  | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |

| <b>Państwo członkowskie</b>  | <b>Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny</b>                        | <b>Nazwa własna</b>                                     | <b>Postać farmaceutyczna</b>                | <b>Moc</b>         | <b>Gatunki zwierząt</b>                                | <b>Częstość i droga podania</b>                                      |
|------------------------------|---|---|---|--------------------|--|--|
| Rumunia                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules      | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Hiszpania                    | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>1g/g<br>granulado<br>para solucióń<br>oral | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |
| Wielka Brytania <sup>1</sup> | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpia<br>Belgia | Pharmasin<br>100% W/W<br>Water Soluble<br>Granules      | Roztwór doustny                             | 100% udział masowy | Trzoda chlewna, broilery, młode kury, indyki i cielęta | Do stosowania doustnego z wodą pitną, mlekiem lub mlekiem zastępczym |

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ODMOWY PRZYZNANIA NOWYCH POZWOLEŃ NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU I UNIEWAŻNIENIA ISTNIEJĄCYCH POZWOLEŃ NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ

### 1. Wprowadzenie

Preparat Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules pod różnymi nazwami występuje w postaci granulatu rozpuszczalnego w wodzie zawierającego winian tylozyny, który jest antybiotykiem makrolidowym. Produkt jest lekiem generycznym produktu referencyjnego o nazwie Tylan W.O i jest przeznaczony do stosowania w następujących wskazaniach:

- u świń: w leczeniu i profilaktyce gruczolakowatości jelit świń (zapalenie jelita krętego) wywołanej przez *Lawsonia intracellularis* oraz w leczeniu i profilaktyce enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae* i *Mycoplasma hyorhinis*;
- u cieląt: w leczeniu i profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma spp*;
- u kurcząt (broilerów, młodych kur): w leczeniu i profilaktyce chronicznego zapalenia dróg oddechowych (CRD) wywołanego przez *Mycoplasma gallisepticum* i *Mycoplasma synoviae* oraz w leczeniu i profilaktyce martwiczego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium perfringens*;
- u indyków w leczeniu i profilaktyce zakaźnego zapalenia zatok wywołanego przez *Mycoplasma gallisepticum*.

Podczas procedury zdecentralizowanej zgłoszono obawy, że preparat Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules może stanowić potencjalne zagrożenie dla zdrowia publicznego z powodu ryzyka dla glonów i roślin lądowych. W szczególności zakwestionowano adekwatność przedstawionych danych dotyczących wpływów na organizmy wodne i lądowe (Stopień A), ponieważ na podstawie tych danych nie można wyciągnąć wniosków w odniesieniu do oceny ryzyka dla środowiska.

W opinii wydanej w dniu 10 grudnia 2008 r. CVMP uznał, że przedstawione badanie dotyczące przemiany azotu jest nieodpowiednie i nie umożliwi wyciągnięcia rzetelnych wniosków, dlatego na podstawie przedstawionych wyników nie można wykluczyć ryzyka dla mikroorganizmów żyjących w glebie. Podobnie uznano, że badanie dotyczące roślin lądowych było nieodpowiednie i z powodu niepewności co do uzyskanych w badaniu wskaźników NOEC nie można wykluczyć ryzyka dla roślin.

W szczegółowych podstawach do ponownego rozpatrzenia opinii firma Huvepharma NV utrzymywała, że dane z badania dotyczące przemiany azotu w glebie i badania wzrostu roślin są zgodne z obecnymi wytycznymi i należy je uznać za przekonujące. Decyzja o uznaniu dopuszczalności wyników tych badań miała kluczowe znaczenie przy ponownej ocenie i ostatecznie oba badania zostały ponownie ocenione krytycznie.

### 2. Ocena ryzyka dla środowiska

Huvepharma NV przedstawiła ocenę ryzyka dla środowiska dla preparatu Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules, która zasadniczo spełniała ustalone wytyczne i zalecenia. Jednakże CVMP nie zgadza się z podejściem i wnioskami dotyczącymi pewnych punktów oceny i - w związku z tym - także z ogólnymi wnioskami z oceny ryzyka dla środowiska.

Przewidywane stężenia w środowisku (PEC) w odniesieniu do gleby dla preparatu Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules ustalone w fazie I oceny ryzyka dla środowiska, zgodnej z wytycznymi VICH, dla wszystkich docelowych gatunków wyniosły ponad 100 µg/kg, dlatego potrzebna była ocena fazy II. Wartości wskaźników PEC<sub>gleba</sub> są następujące: cielęta: 3199 µg/kg; świnię: 1738 µg/kg; broilery: 4435 µg/kg i indyki: 2210 µg/kg.

Podczas tej procedury arbitrażu rozpatrzono następujące aspekty oceny fazy II: wpływy na przedział lądowy i wpływy na przedział wodny środowiska.

## **2.1 Ryzyko dla przedziału lądowego**

### **2.1.1 Wpływ na bezkręgowce żyjące w glebie**

Oceny wpływu preparatu Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules na bezkręgowce żyjące w glebie dokonano na podstawie opublikowanego badania. W doświadczeniach oceniono wpływ tylozyny w stężeniach od 0 do 5000 mg/kg gleby (masa sucha) na skoczkonogi, dżdżownice i białe robaki, ale nie zastosowano standardowych metod.

Na podstawie najniższego określonego EC10 równego 149 mg/kg (masa sucha) z zastosowaniem współczynnika oceny (AF) 10, wartość PNEC dla bezkręgowców żyjących w glebie wynosi 14,9 mg/kg.

Wynikające wartości stosunku PEC/PNEC dla wszystkich docelowych czterech gatunków zwierząt wynoszą poniżej 1. Można zatem stwierdzić, że ryzyko dla bezkręgowców żyjących w glebie jest niskie.

### **2.1.2 Wpływ na wytwarzanie azotu przez mikroorganizmy żyjące w glebie**

Przedstawiono badanie dotyczące przemiany azotu w glebie; badanie przeprowadzono w oparciu o wytyczne OECD 216, lecz niezgodnie z zasadami GLP i z pewnymi modyfikacjami w protokole badania. W sposobie przedstawiania wyników i analizach wyników nie przestrzegano wytycznych OECD. Badanie przeprowadzono ze stężeniem tylozyny w glebie wynoszącym 7264 µg/kg, które zostało określone na podstawie maksymalnego PEC dla tylozyny w glebie wynikającego ze stosowania innych produktów Pharmasin i 5-krotności, 10-krotności, 25-krotności maksymalnego wskaźnika PEC.

W badaniu stwierdzono wiele odchyłeń, które opisano poniżej.

Aby badanie przemiany azotu w glebie było ważne, różnice pomiędzy kontrolnymi powtórzeniami powinny być mniejsze niż  $\pm 15\%$ . Badanie nie jest w pełni zgodne z tym kryterium, ponieważ różnice pomiędzy 2 powtórzeniami w kontrolnej glebie w dniu 14. wyniosły ponad 15%.

Stwierdzono kilka odchyłeń od wytycznych OECD: w dniu 0. biomasa w badanej glebie była mniejsza niż wymagana; nie jest jasne, czy gleba była przechowywana przez ponad 3 miesiące przed przeprowadzeniem badania; nie podano maksymalnej zdolności utrzymywania wody, nie można więc wywnioskować, czy podczas badania gleba spełniała wymogi zawartości wilgotności. Te odchylenia od wytycznych OECD mogą składać się na duże odchylenia standardowe obserwowane w wytwarzaniu azotu w każdym ocenianym punkcie czasowym i stężeniu.

Nie przedstawiono wielkości wytwarzania azotanów w sposób zgodny z wytycznymi OECD; zamiast tego podano stężenie azotanów w każdym punkcie czasowym. W późniejszym terminie dane przedstawiono w postaci umożliwiającej porównania wytwarzania azotanów pomiędzy glebą badaną a kontrolną.

Pomiędzy dniem 0. i 7. wytwarzanie azotanów w glebie kontrolnej było bardzo niskie, lecz nie zaobserwowano już tego zjawiska w późniejszych punktach czasowych. Można również skrytykować wybór wartości 7264 µg/kg jako najniższego PEC, ponieważ jest ono 1,6 razy większe niż maksymalne  $PEC_{gleba}$  wynikające ze stosowania tego produktu, jednak ten wybór został uzasadniony w raporcie badania jako podejście zachowawcze.

Różnica w wytwarzaniu azotanów pomiędzy kontrolnym i najniższym (1X) PEC w 28. dniu wynosi 23%, czyli tuż poniżej granicy maksymalnie dozwolonych w wytycznych OECD 25%. Biorąc pod uwagę wszystkie powyżej wymienione problemy związane z badaniem, wartość, osiągająca maksymalną dozwoloną różnicę, może stanowić powód do obaw.

Po dokładnej ocenie wszystkich informacji uznaje się, że z powodu nieadekwatności przedstawionych danych nie można wyciągnąć rzetelnych wniosków z badania. Wyników badania nie można wykorzystać do oceny ryzyka dla środowiska.

### **2.1.3 Wpływ na wschodzenie i wzrost roślin**

Przedstawiono badanie toksycznego wpływu na rośliny przeprowadzone w oparciu o wytyczne OECD 208, ale niezgodnie z zasadami GLP. Badanie przeprowadzono na pięciu gatunkach roślin: jednej jednoliściennej (pszenica) i czterech dwuliściennych (cukinia, fasola szparagowa, rzodkiew, słonecznik) w celu oceny wpływu winianu tylozyny w stężeniach będących wielokrotnością maksymalnego PEC, określonego dla innych produktów Pharmasin jako 7264,2 µg/kg, na wschodzenie nasion i wczesny wzrost wyższych roślin po ekspozycji na testowaną substancję w piaszczystej gliniastej glebie. Tylko dla cukinii jedno stężenie było niższe niż ten wskaźnik PEC (0,25 PEC).

Stwierdzono kilka poważnych nieprawidłowości w odniesieniu do badania roślin. Ponieważ w raporcie badania kiełkowanie (wschodzenie) wyrażono jako procent w stosunku do kontroli, niemożliwe jest wywnioskowanie, czy spełniono kryterium wschodzenia co najmniej 70% sadzonek. Sadzonki nie powinny wykazywać widocznych wpływów fitotoksycznych (np. chloroza, martwica, więdnienie, zniekształcenia liści i łodygi), a rośliny powinny wykazywać tylko normalne dla poszczególnych gatunków odchylenia we wzroście i morfologii. U wszystkich gatunków roślin w co najmniej jednym testowanym stężeniu obserwowano częściową chlorozę, intensywną chlorozę i intensywną chlorozę z więdnieniem liści, natomiast nie podano informacji dotyczących wpływów fitotoksycznych w roślinach kontrolnych. Dlatego uznano, że nie spełniono tego kryterium. Ponieważ nie podano wyników dla kontrolnych sadzonek, nie można wnioskować, czy średnie przetrwanie podczas badania sadzonek, które weszły, wynosi co najmniej 90%, co jest wymagane w wytycznych OECD. W głównym badaniu test z pszenicą, rzodkiewką i fasolą szparagową został przeprowadzony na 3 tygodnie przed testem z cukinią i słonecznikiem. W raporcie badania nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących warunków w cieplarni poza temperaturą, a więc niemożliwe jest wywnioskowanie, czy warunki środowiska były identyczne. Ponieważ testy przeprowadzono w odstępie trzytygodniowym, prawdopodobnie warunki te były różne.

Wiele niedoskonałości opisanych powyżej wynika ze złego sposobu przedstawienia wyników badania, które nie jest zgodne z wytycznymi OECD i może być konsekwencją korzystania z laboratorium niespełniającego zasad GLP. Głównym błędem raportu jest brak tabel dla wszystkich punktów końcowych określonych w badaniu; na przykład dla żadnej grupy kontrolnej testowanych roślin nie podano liczby nasion kiełkujących i biomasy (wzrostu).

Na podstawie przedstawionych informacji nie można stwierdzić, czy spełniono dwa kryteria: wzejście co najmniej 70% sadzonek i średnie przetrwanie podczas trwania badania co najmniej 90% sadzonek kontrolnych, które weszły. Dwa pozostałe kryteria dopuszczalności: sadzonki bez widocznych wpływów fitotoksycznych i identyczne warunki środowiska, nie zostały spełnione. Na podstawie przedstawionych informacji nie można wykazać, że spełnione zostały którekolwiek z wymaganych kryteriów akceptacji dla tego typu badań.

Badanie roślin nie spełniło wymogów wytycznych VICH dla fazy II w odniesieniu do oceny ryzyka dla roślin. Pierwszy główny eksperyment przeprowadzono na pszenicy, rzodkiewce i fasoli szparagowej. Tę część eksperymentu można uznać za badanie stopnia A na trzech gatunkach. Aby postępować zgodnie z wytycznymi VICH, podczas przechodzenia do stopnia B należałoby przeprowadzić ponowną ocenę najbardziej wrażliwych gatunków z ww. eksperymentu (to jest gatunków rzodkiewki) wraz z dwoma dodatkowymi gatunkami z tej samej kategorii. Nie zostało to wykonane. Zamiast tego rozpoczęto drugi główny eksperyment z zastosowaniem tylko dwóch dodatkowych gatunków cukinii i słonecznika. Ten eksperyment rozpoczął się trzy tygodnie po rozpoczęciu pierwszego eksperymentu. W konsekwencji uznano, że projekt drugiego eksperymentu



jest w dużym stopniu błędny, ponieważ należało włączyć do niego rzodkiewkę. Wymagania określone w wytycznych VICH nie zostały spełnione.

Najniższe EC50 określone w badaniu odnosiło się do rzodkiewki i wyniosło 149,9 mg/kg, a najniższe wskaźniki NOEC i LOEC ustalono dla cukinii, na odpowiednio: 45,4 mg/kg i 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV przedstawiła analizy statystyczne dla proponowanych LOEC i NOEC dla trzech gatunków (cukinia, rzodkiewka i sonecznik). Nie podano wyjaśnienia, dlaczego nie ustalono wskaźników NOEC i LOEC dla pszenicy i fasoli szparagowej. Podczas udoskonalenia stopnia B firma Huvepharma NV nalegała na zastosowanie wskaźników NOEC z badania i AF 10. Jednak proponowane NOEC nie mogą zostać zaakceptowane, ponieważ informacje dotyczące analiz statystycznych przedstawiono jedynie dla trzech gatunków. Dlatego PNEC o wartości 1,499 mg/kg ustalono na podstawie najniższego EC50 równego 149,9 mg/kg i współczynnika AF równego 100, tak więc weryfikacja stopnia B nie jest możliwa do wykonania.

Wynikające wartości stosunku PEC/PNEC wynoszą: 1,16 (świnie), 2,986 (broilery), 1,47 (indyki) i 2,13 (cielęta), co daje wskaźnik ryzyka (RQ) powyżej 1, wskazujący na potencjalne ryzyko.

Huvepharma NV także zaproponowała udoskonalenie oceny ryzyka dla roślin z uwzględnieniem degradacji podczas pozostawiania w podściółce. Przedstawiono nowe badanie i wiele innych już opublikowanych badań, w których oceniono degradację tylozyny w nawozie naturalnym bydła, świń i drobiu oraz w mieszankach gleba/drób. Jednakże w badaniu degradacji wykazano jedynie, że tylozyna A nie została wykryta. Mogło to wynikać z degradacji substancji, lecz także mogło być wynikiem tworzenia się związanych pozostałości, które mogły stać się dostępne w glebie.

W badaniu podściółki indyków opisano szybkie rozpraszanie tylozyny w warunkach tlenowych i sterylnych z czasem półtrwania ( $DT_{50}$ ) wynoszącym 4,9 dni. Inne badania degradacji w nawozie naturalnym sugerują ważną rolę biodegradacji odpowiadającej za różnice pomiędzy sterylnymi i niesterylnymi warunkami, które nie występują w tym badaniu. Czasy półtrwania w nawozie naturalnym, wykazane w opublikowanych badaniach i badaniu rozproszenia, były bardzo zbliżone. Czas półtrwania równy 7,6 dni dla wydaliny kurczaków można zaakceptować jako realistyczną zachowawczą wartość. Na podstawie przedstawionych informacji dotyczących rozpadu w nawozie naturalnym CVMP uważa jednak, że nie można pominąć oceny całkowitych pozostałości dla tylozyny.

Ocena wpływu na rośliny w oparciu o EC50 i AF 100, nawet z proponowanym udoskonaleniem uwzględniającym degradację w nawozie naturalnym, daje wskaźniki RQ powyżej 1.

Na podstawie przedstawionych danych nie można określić ryzyka dla roślin.

Wyniki badania nie można uznać za rzetelne i nie można ich wykorzystać do oceny ryzyka dla środowiska.

#### **2.1.4 Podsumowanie oceny ryzyka dla działu lądowego**

Przedstawione wyniki nie wskazują na ryzyko dla bezkręgowców żyjących w glebie.

Z uwagi na niewiarygodność przedstawionych danych dotyczących wpływów tylozyny na nityfikację gleby nie można wyciągnąć wniosków odnośnie do wpływu preparatu Pharmsin 100% W/W Water Soluble Granules na mikroorganizmy żyjące w glebie. Aby wyciągnąć wniosek odnośnie do ryzyka dla mikroorganizmów żyjących w glebie, należałoby przeprowadzić nowe badanie z oceną wytwarzania azotu kontynuowaną po dniu 28.

Z powodu niepowodzenia badania dotyczącego wschodzenia i wzrostu roślin w spełnieniu któregośkolwiek z kryteriów wiarygodności dla tego rodzaju badania brak jest wartości PNEC dla roślin i dlatego nie można wyciągnąć żadnych wniosków odnośnie do wpływu preparatu Pharmsin 100% W/W Water Soluble Granules na rośliny lądowe. Aby określić ryzyko dla roślin, należałoby przeprowadzić nowe badanie.

W chwili obecnej nie można wykluczyć ryzyka dla przedziału lądowego.

## 2.2 Ryzyko dla organizmów wodnych

### 2.2.1 Przewidywane stężenia w wodach powierzchniowych

Stężenia tylozyny w wodach powierzchniowych i gruntowych oceniono z zastosowaniem metod opisanych w uzupełniających wytycznych CVMP w sprawie oceny wpływu produktów leczniczych weterynaryjnych na środowisko (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Wartości  $PEC_{\text{wody gruntowe}}$  dla świń, broilerów, indyków i cieląt oszacowano na odpowiednio: 6,43, 16,4, 8,17 i 11,8  $\mu\text{g/l}$ . Wartości  $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$  dla tych samych gatunków obliczono na odpowiednio: 2,14, 5,47, 2,72, 3,93  $\mu\text{g/l}$ .

Te wartości PEC uznano za dopuszczalne.

### 2.2.2 Wpływ na glony (sinice)

Przedstawiono badanie przeprowadzone w celu oceny wpływu winianu tylozyny na wzrost sinic słodkowodnych *Anabaena flos-aquae*. Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi 201 OECD. *Anabaena flos-aquae* została poddana działaniu roztworu wodnego winianu tylozyny o różnych stężeniach przez 72 godziny. Podczas badania obserwowano spadek testowanych stężeń, dlatego uznano za zasadne oparcie wyników na średniej geometrycznej wymierzonych testowanych stężeń. Wartości EC50 oszacowane na podstawie średniej geometrycznej testowanego stężenia wyniosły: 1,5 mg/l dla zahamowania stopnia wzrostu i 0,42 mg/l dla zahamowania wzrostu plonu. Na podstawie wartości EC50 wartość wskaźnika PNEC wyniosła 4,2  $\mu\text{g/l}$  (PNEC równy EC50/100); współczynnik oceny 100 jest zgodny z wytycznymi VICH GL38.

Z uwagi na brak zgodności z odpowiednimi wytycznymi 201 OECD nie zastosowano wcześniej wykazanego punktu końcowego dla *Microcystis aeruginosa*.

Przy zastosowaniu powyższej wartości PNEC i ustalonych wartości  $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$ , wartości stosunku PEC/PNEC dla świń, indyków i cieląt wyniosły poniżej 1. Jednakże stosunek PEC/PNEC obliczony z zastosowaniem PEC dla broilerów (5,47  $\mu\text{g/l}$ ) wyniósł 1,30, co wskazuje na ryzyko toksycznego wpływu na sinice (niebieskozielone glony).

Z powodu tego ewidentnego ryzyka dla środowiska firma Huvepharma przeprowadziła dalsze badania mające na celu udoskonalenie ustalonych PEC poprzez zastosowanie modeli wyższego stopnia i wyników badań degradacji w nawozie naturalnym.

Preparat Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules oceniono przy wykorzystaniu modeli opracowanych przez Forum Koordynacji Modeli Pestycydów i ich Zastosowania (FOCUS) zgodnie z zaleceniami uzupełniających wytycznych CVMP w sprawie oceny wpływu produktów leczniczych weterynaryjnych na środowisko (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). W większości zbadanych scenariuszy klimatycznych i wodnych stężenia tylozyny wyniosły poniżej 0,001  $\mu\text{g/l}$ . Maksymalne przewidywane stężenie w wodach powierzchniowych wyniosło 4,44  $\mu\text{g/l}$ .

Porównanie stężeń w wodach powierzchniowych uzyskanych na modelach FOCUS z ustalonym PNEC (4,2  $\mu\text{g/l}$ ) wykazało, że we wszystkich badanych scenariuszach - z wyjątkiem jednego - przewidywane stężenia tylozyny były niższe od przewidywanych stężeń niewywierających wpływu. Jednakże przy zastosowaniu maksymalnego przewidywanego stężenia w wodach powierzchniowych dla preparatu Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules (4,44  $\mu\text{g/l}$ ), stosunek PEC/PNEC wyniósł 1,1.

Biorąc pod uwagę, że stężenia ocenione przy zastosowaniu modeli FOCUS przedstawiają szczytowe wartości i w związku z tym zawyżają ryzyko, Huvepharma obliczyła czasową średnią ważoną stężenia (TWA PEC) i ponownie obliczyła stosunek PEC/PNEC dla scenariusza, w którym stwierdzono ryzyko. Wskaźnik TWA PEC obliczono przez trzy dni, co odpowiada czasowi badania niebieskozielonych glonów (sinic). Stosując takie podejście firma Huvepharma NV uznała, że

maksymalne przewidywane stężenie w wodach powierzchniowych może zostać poprawione z 4,44 µg/l na 1,77 µg/l, w wyniku czego wartość stosunku TWA PEC/PNEC wyniosła 0,42, co zdaniem wnioskodawcy oznacza, że preparat Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules nie stanowi ryzyka dla niebieskozielonych glonów (sinic).

Huvepharma NV uznała również, że można dokonać dalszego udoskonalenia poprzez uwzględnienie degradacji w nawozie naturalnym, jak omówiono powyżej, w odniesieniu do fitotoksyczności. Doprowadziłoby to do zmniejszenia wskaźnika TWA PEC z 1,77 µg/l do 0,40 µg/l i stosunku PEC/PNEC równego 0,10.

Jednakże CVMP uznał, że istnieją obawy dotyczące udoskonalenia wskaźników PEC wygenerowanych na modelach FOCUS; w szczególności dotyczy to stosowania czasowych średnich ważonych w odniesieniu do czułych badań na sinicach i stosowania wartości  $DT_{50}$  równej 19,15 dni w modelach FOCUS, podczas gdy średnia geometryczna  $DT_{50}$  przedstawiona przez Huvepharma NV wynosiła 51 dni. Ponadto nie można zaakceptować weryfikacji uwzględniającej degradację w nawozie naturalnym, dlatego też na podstawie dostępnych danych Komitet uznał za niewłaściwe pominięcie oceny całkowitych pozostałości podczas oceny preparatu Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules.

Zdaniem Komitetu, w odniesieniu do badania sinic (niebieskozielonych glonów) bardziej logicznym podejściem byłoby udoskonalenie w oparciu o zalecenia Stopnia IIB z zastosowaniem wskaźnika NOEC z badania i współczynnika AF 10.

### **2.2.3 Wpływ na bezkręgowce żyjące w wodzie**

Wpływ na *Daphnia magna* oceniono w oparciu o wyniki opublikowanych badań. Wartość  $EC_{50}$  dla 48 godzinnej przeżywalności *Daphnia magna* narażonej na wpływ winianu tylozyny wyniosła 680 mg/l. Wskaźnik PNEC ( $EC_{50}/1000$ ) wyniósł więc 680 µg/l; współczynnik oceny 1000 jest zgodny z wytycznymi VICH GL38.

Stosując te dane i oszacowaną wartość wskaźnika  $PEC_{wody\ powierzchniowe}$ , wszystkie wartości stosunku PEC/PNEC wyniosły poniżej 1, co oznacza niskie ryzyko dla bezkręgowców wodnych.

### **2.2.4 Wpływ na ryby**

Przedstawiono badanie przeprowadzone w celu dokonania oceny ostrego wpływu toksycznego winianu tylozyny na pstrąga tęczowego (*Oncorhynchus mykiss*). Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi 203 OECD. Badane ryby wystawiano na działanie wodnego roztworu winianu tylozyny w stężeniu 100 mg/l przez okres 96 godzin w temperaturze około 14°C w warunkach semi-statycznych badania. Ustalona w oparciu o stężenia nominalne wartość  $LC_{50}$  w 96 godzinie była większa niż 100 mg/l i odpowiednio wskaźnik NOEC wyniósł 100 mg/l. Wartość  $EC_{50}$  na podstawie tego badania określono na ponad 100 mg/l i PNEC ( $EC_{50}/1000$ ) określono na ponad 100 µg/l; współczynnik oceny 1000 jest zgodny z wytycznymi VICH GL38.

Przy zastosowaniu wyników powyższego badania i ustalonej wartości wskaźnika  $PEC_{wody\ powierzchniowe}$ , wszystkie stosunki PEC/PNEC wyniosą poniżej 1, co wskazuje na niskie ryzyko dla ryb.

### **2.2.5 Podsumowanie oceny ryzyka dla organizmów wodnych**

Przewidywane ryzyko dla ryb i bezkręgowców wodnych jest niskie. Jednakże na podstawie dostarczonych informacji nie można określić ryzyka dla sinic. Bez oceny stopnia II-B nie można wyciągnąć dalszych wniosków w odniesieniu do ryzyka dla sinic.

## **3. Sposoby zmniejszenia ryzyka**

Wprowadzenie ograniczeń do ChPL poprzez usunięcie czy samych wskazań, czy też docelowych gatunków i wskazań, jest obecnie nieodpowiednie, ponieważ z podanych powyżej przyczyn nie można przeprowadzić ostatecznej oceny ryzyka dla przedziału lądowego i wodnego. Brak

odpowiednich danych dotyczących wpływu na rośliny i mikroorganizmy oznacza, że ograniczenie ekspozycji, to jest obniżenie  $PEC_{gleba}$  poprzez ograniczenie wskazań i gatunków, nie wpłynie na możliwość wystąpienia nieoczekiwanego ryzyka.

## **PODSTAWY ODMOWY I COFNIĘCIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zważywszy, że:

- nie można wyciągnąć wniosków odnośnie do długoterminowego wpływu na przemiany azotu przez mikroorganizmy żyjące w glebie;
- nie można wyciągnąć wniosków odnośnie do wpływu na rośliny lądowe;
- na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć ryzyka dla sinic;
- wprowadzenie ograniczeń do ChPL poprzez usunięcie samych wskazań, czy też gatunków docelowych i wskazań, jest obecnie niewłaściwe ponieważ nie można przeprowadzić definitywnej oceny ryzyka dla przedziału lądowego i wodnego.

W związku z tym CVMP uważa, że wniosek o dopuszczenie do obrotu preparatu Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules pod różnymi nazwami nie spełnia wymagań w odniesieniu do ryzyka dla środowiska, określonych w Art. 12(3)(j) Dyrektywy 2001/82/EC zmienionej Dyrektywą 2004/28/EC.