

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO, ESPÉCIES-ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E REQUERENTE/TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Frequência e via de administração</b>
Países Baixos <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Áustria <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Alemanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite

<sup>1</sup> Autorização de Introdução no Mercado concedida

<b>Estado-Membro</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Frequência e via de administração</b>
Hungria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Irlanda <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Itália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Roménia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Grânulos para solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite

<b>Estado-Membro</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Frequência e via de administração</b>
Reino Unido <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antuérpia Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Solução oral	100% p/p	Suínos, frangos, perus e vitelos	Administração oral através de água de beber, leite ou substituto do leite

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA DA CONCESSÃO DE NOVAS  
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E PARA A REVOGAÇÃO DE  
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EXISTENTES**

## RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA

### 1. Introdução

O Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, e as suas denominações associadas são apresentados sob a forma de grânulos solúveis em água, que contêm tartarato de tilosina (um antibiótico macrólido). O medicamento é um genérico do medicamento de referência Tylan W.O e destina-se a ser utilizado do seguinte modo:

- Em suínos: no tratamento e na prevenção da adenomatose intestinal porcina (ileíte) associada a *Lawsonia intracellularis* e no tratamento e na prevenção da pneumonia enzoótica provocada por *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Mycoplasma hyorhinis*,
- Em vitelos: no tratamento e na prevenção da pneumonia provocada por *Mycoplasma spp*,
- Em frangos: no tratamento e na prevenção de doenças respiratórias crónicas (CRD) provocadas por *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* e no tratamento e na prevenção de enterite necrótica provocada por *Clostridium perfringens*,
- Em perus: no tratamento e na prevenção de sinusite infecciosa provocada por *Mycoplasma gallisepticum*.

Durante o procedimento descentralizado, foram manifestadas preocupações relativamente à possibilidade do Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, representar um potencial risco grave para a saúde pública, nomeadamente para as algas e para as plantas terrestres. Foi questionada, em especial, a adequação dos dados fornecidos relativos aos efeitos em organismos aquáticos e terrestres (Parte A), uma vez que estes dados não permitem retirar conclusões sobre a avaliação de risco ambiental.

No seu parecer de 10 de Dezembro de 2008, o CVMP considerou que o estudo disponibilizado relativo à transformação do azoto não era adequado e que não era possível retirar conclusões seguras do estudo em questão. Por conseguinte, os resultados dos ensaios fornecidos não excluíram a existência de risco para os microrganismos do solo. Do mesmo modo, o estudo efectuado com plantas terrestres foi considerado inadequado e, devido a incertezas relacionadas com os valores de CSEO obtidos no estudo, não foi possível excluir a existência de risco para as plantas.

Nos fundamentos detalhados para o reexame do parecer, a Huvepharma NV argumentou que os dados dos estudos de nitrificação do solo e de crescimento das plantas se encontram em conformidade com as orientações actuais e que deveriam ser considerados conclusivos. A decisão relativa à aceitabilidade dos dados destes estudos era fundamental para o reexame, pelo que ambos os estudos foram reavaliados minuciosamente.

### 2. Avaliação de risco ambiental

A Huvepharma NV forneceu uma avaliação de risco ambiental do Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água que, em geral, respeita as orientações e recomendações estabelecidas. No entanto, o CVMP não concorda com a abordagem seguida e com as conclusões retiradas em determinados pontos da avaliação e, por conseguinte, não concorda com as conclusões gerais sobre a avaliação de risco ambiental.

A avaliação de risco ambiental de Fase I, realizada em conformidade com a orientação da VICH, teve como resultado Concentrações Ambientais Previstas (CAP) no solo acima de 100 µg/kg para o Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, relativamente a todas as espécies-alvo. Deste modo, foi necessário realizar uma avaliação de Fase II. Os valores de CAP<sub>solo</sub> são: vitelos: 3199 µg/kg; suínos: 1738 µg/kg; frangos: 4435 µg/kg e perus 2210 µg/kg.

Os aspectos da avaliação de Fase II considerados neste procedimento de consulta são os efeitos no compartimento terrestre e os efeitos no compartimento aquático.

## **2.1 Risco para o compartimento terrestre**

### **2.1.1 Efeitos em invertebrados do solo**

A avaliação dos efeitos do Pharmsin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, em invertebrados do solo baseou-se num estudo publicado. As experiências cobrem os efeitos da tilosina em concentrações entre 0 e 5000 mg/kg de solo (peso seco) em colêmbolos, minhocas e enquitraídeos, mas não utilizam métodos padronizados.

Com base no menor valor EC10 registado de 149 mg/kg (peso em seco) e com a aplicação de um factor de avaliação (FA) de 10, pode ser obtido um valor CPSE de 14,9 mg/kg em invertebrados do solo.

As resultantes relações CAP/CPSE são inferiores a 1 nas quatro espécies-alvo, pelo que é possível concluir que o risco para invertebrados do solo é reduzido.

### **2.1.2 Efeito na produção de nitrato por microrganismos do solo**

Foi fornecido um estudo sobre a transformação do azoto no solo. Este estudo foi realizado com base na Orientação 216 da OCDE, mas não foi conduzido em conformidade com as especificações de BPL e com algumas modificações ao protocolo de ensaio. Os relatórios e a análise dos resultados não seguiram a orientação da OCDE. O estudo foi efectuado com concentrações de tilosina no solo de 7264 µg/kg (este valor está relacionado com a CAP máxima de tilosina no solo derivada da utilização de outros medicamentos Pharmsin) e com valores 5, 10, 25 e 125 vezes superiores a este valor máximo de CAP.

Foi considerado que o estudo continha vários desvios, descritos em baixo.

Para que o estudo de nitrificação do solo fosse válido, a diferença entre réplicas de controlo deveria ser inferior a  $\pm 15\%$ . O estudo não está totalmente em conformidade com este critério, dado as diferenças entre 2 réplicas de solo de controlo, no 14.º dia, se encontrarem acima dos 15%.

Foram detectados desvios relativamente à orientação da OCDE: a biomassa no solo de teste era inferior à requerida no dia 0; não ficou claro se o solo esteve armazenado durante mais de 3 meses antes de o estudo ter sido iniciado; não foi fornecida a capacidade máxima de retenção de água, pelo que não foi possível concluir se, durante o estudo, o solo preenchia os requisitos de teor de humidade. Estes desvios relativamente à orientação da OCDE poderão ter contribuído para os desvios padrão relativamente elevados, observados na produção de nitrato em cada um dos pontos temporais e em cada uma das concentrações testadas.

A taxa de produção de nitrato não foi fornecida. Esta informação é considerada obrigatória na orientação da OCDE. Em vez disso, foi fornecida a concentração de nitrato em cada ponto temporal. Posteriormente, os dados foram apresentados num formulário que permitiu a comparação da produção de nitrato entre solos de controlo e de tratamento.

Foi detectada uma produção de nitrato muito reduzida no solo de controlo entre os dias 0 e 7, mas este fenómeno não foi observado em pontos temporais posteriores. A escolha de 7264 µg/kg como o valor CAP mais reduzido pode ser criticada na medida em que é um valor 1,6 vezes superior à CAP<sub>solo</sub> máxima produzida com a utilização deste medicamento. No entanto, esta opção foi justificada no relatório como sendo uma abordagem conservadora.

A diferença a nível da produção de nitrato entre o controlo e o menor valor CAP (1X) após 28 dias é de 23%, o que se encontra logo abaixo do valor máximo de 25% permitido pela orientação da OCDE. Devido a todos os problemas existentes no estudo e acima mencionados, o facto de o valor se aproximar da diferença máxima permitida é um motivo de preocupação.

Depois de uma avaliação minuciosa de todas as informações, considera-se que não foi possível retirar conclusões seguras deste estudo devido aos dados fornecidos não serem adequados. Os resultados do estudo não podem ser utilizados na avaliação de risco ambiental.

### **2.1.3 Efeito no aparecimento e no crescimento das plantas**

Foi fornecido um estudo de toxicidade nas plantas baseado na Orientação 208 da OCDE. Contudo, este estudo não foi realizado de acordo com as BPL. O estudo, que envolveu cinco espécies vegetais, uma monocotiledónea (trigo) e quatro dicotiledóneas (curgete, feijão-verde, rabanete e girassol), foi realizado para avaliar os efeitos do tartarato de tilosina, em concentrações de múltiplos do valor máximo da CAP de outros medicamentos Pharmasin calculada em 7264,2 µg/kg, no aparecimento das plântulas e no crescimento precoce de plantas maiores após a exposição à substância testada num solo argilo-arenoso. Apenas relativamente à curgete se verificou uma concentração abaixo desta CAP (0,25 CAP).

Foram identificadas algumas deficiências graves no estudo das plantas. Como a germinação (aparecimento) foi expressa em termos percentuais em relação ao controlo no relatório, não é possível concluir que tenha sido respeitado o critério que estipula que o aparecimento de sementes deve equivaler, pelo menos, a 70%. As sementes não devem apresentar efeitos fitotóxicos visíveis (por exemplo, clorose, necrose, murchidão e deformações no caule e na folha) e as plantas só devem apresentar variações normais a nível do crescimento e da morfologia dessas espécies específicas. A clorose parcial, a clorose extensiva e a clorose extensiva com murchidão da folha foi observada em todas as espécies de plantas em, pelo menos, uma concentração testada. No entanto, as informações relativas à fitotoxicidade não foram apresentadas para os controlos, pelo que se concluiu que este critério não foi cumprido. Como os resultados das sementes de controlo não foram comunicados, não é possível determinar se a sobrevivência média das sementes de controlo desenvolvidas corresponde, no mínimo, a 90% no período de estudo, tal como requerido pela orientação da OCDE. No estudo principal, o ensaio realizado com o trigo, o rabanete e o feijão-verde decorreu 3 semanas antes do ensaio que incidiu sobre a curgete e o girassol. No relatório, não foram disponibilizados registos detalhados sobre as condições da estufa (à excepção da temperatura), pelo que não é possível determinar se as condições ambientais eram idênticas. Como os ensaios foram realizados com um intervalo de 3 semanas, não é provável que as condições fossem as mesmas.

Muitas das falhas acima descritas devem-se à elaboração de relatórios de qualidade insuficiente relativos ao estudo, o que não se encontra em conformidade com a orientação da OCDE e poderá ser uma consequência da utilização de um laboratório que não segue as BPL. A principal omissão do relatório prende-se com a ausência de tabelas para todos os parâmetros de avaliação final determinados no estudo, por exemplo, os números de sementes que germinaram e a biomassa (crescimento) não são apresentados para nenhum dos grupos de controlo das plantas testadas.

Com base nas informações apresentadas, não é possível determinar se dois dos critérios (emergência de sementes de, pelo menos, 70% e sobrevivência média de sementes de controlo desenvolvidas equivalente, no mínimo, a 90% no período do estudo) foram cumpridos. Os outros dois critérios de aceitação (sementes sem fitotoxicidade visível e condições ambientais idênticas) não foram cumpridos. A partir das informações fornecidas, não é possível concluir que qualquer um dos critérios de aceitação para este tipo de estudo tenha sido cumprido.

O estudo que incidiu sobre as plantas não se encontrava em conformidade com os requisitos da orientação da VICH para a Fase II, no que respeita à avaliação do risco para as plantas. A primeira experiência principal envolveu o trigo, o rabanete e o feijão-verde. Esta parte da experiência pode ser considerada um estudo de Parte A relativo às três espécies. A fim de respeitar a orientação da VICH ao prosseguir para a Parte B, a espécie mais sensível da experiência acima mencionada (o rabanete) deveria ter sido novamente testada com outras duas espécies da mesma categoria. Este procedimento não foi realizado. Em vez disso, foi iniciada uma segunda experiência principal



apenas com duas espécies adicionais, a curgete e o girassol. Esta experiência foi iniciada três semanas após a primeira experiência. Consequentemente, considerou-se que, em termos conceptuais, a segunda experiência se encontra fortemente comprometida, uma vez que o rabanete deveria ter sido incluído nesta experiência. Os requisitos das orientações da VICH não foram cumpridos.

O menor valor EC50 determinado no estudo foi o do rabanete (149,9 mg/kg). Os menores valores CSEO e CMEO foram os da curgete: 45,4 mg/kg e 90,8 mg/kg, respectivamente.

A Huvepharma NV forneceu a análise estatística dos valores CSEO e CMEO propostos para as três espécies (curgete, rabanete e girassol). Não foi apresentada qualquer justificação para a falta de determinação dos valores CSEO e CMEO para o trigo e o feijão-verde. A Huvepharma NV insistiu na utilização dos valores de CSEO do estudo e de um factor de avaliação de 10 no processo de aperfeiçoamento da Parte B. No entanto, não é possível aceitar o valor de CSEO proposto, uma vez que foram apresentadas informações de análise estatística relativas a apenas três espécies. Deste modo, foi estabelecido um valor CPSE de 1,499 mg/kg, com base no menor valor EC50 (149,9 mg/kg) aplicando um FA de 100. O processo de aperfeiçoamento da Parte B apresenta-se, assim, inviável.

As resultantes relações CAP/CPSE são de 1,16 (suínos), 2,986 (frangos), 1,47 (perus) e 2,13 (vitelos). Estes valores apresentam um coeficiente de risco superior a 1, apontando para a existência de um potencial risco.

A Huvepharma NV propôs ainda o aperfeiçoamento da avaliação do risco para plantas considerando a degradação durante o armazenamento do lixo. Foram disponibilizados vários estudos publicados e um novo estudo, cuja investigação incidiu na degradação da tilosina no estrume de bovinos, suínos e aves domésticas, bem como na mistura do solo com o estrume de aves domésticas. No entanto, a conclusão retirada do estudo de degradação apontou para não ser possível detectar tilosina A. Isto poderá estar relacionado com a degradação da substância, mas também com a formação de resíduos ligados no solo.

Um estudo da cama do peru descreve uma dissipação rápida da tilosina em condições aeróbicas e estéreis com uma semi-vida ( $DT_{50}$ ) de 4,9 dias. Outros estudos da degradação em estrume sugerem um papel significativo da biodegradação, que resulta em diferenças entre condições estéreis e não-estéreis, não observadas neste estudo. Os valores  $DT_{50}$  em estrume, apresentados na literatura científica e no estudo da dissipação eram, em grande medida, semelhantes. O valor  $DT_{50}$  de 7,6 dias para excrementos de frango pode ser aceite como um valor conservador realista. No entanto, com base nas informações fornecidas sobre a degradação em estrume, o CVMP considera que a abordagem relativa aos resíduos totais não deve ser abandonada no que respeita à tilosina.

Mesmo considerando o aperfeiçoamento proposto relativo à degradação em estrume, são obtidos coeficientes de risco superiores a 1 quando a avaliação dos efeitos em plantas se baseia no valor EC50 com um FA de 100.

Não é possível determinar o risco para as plantas com base nos dados submetidos.

Os resultados do estudo não podem ser considerados fiáveis e não podem ser utilizados na avaliação de risco ambiental.

#### **2.1.4 Resumo da avaliação de risco para o compartimento terrestre**

Os dados fornecidos não indicaram um risco para os invertebrados do solo.

Devido à falta de fiabilidade dos dados fornecidos relativos aos efeitos da tilosina na nitrificação do solo, não pode ser retirada nenhuma conclusão sobre os efeitos de Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, nos microrganismos do solo. Seria necessário elaborar um novo estudo com

uma avaliação contínua da produção de nitrato até após o dia 28 para se poder retirar uma conclusão relativamente ao risco para os microrganismos do solo.

Uma vez que o estudo que incidiu no aparecimento e no crescimento das plantas não satisfaz nenhum dos critérios de validade requeridos para estes tipos de estudos, não existem valores CPSE para plantas e, como tal, não foi possível chegar a uma conclusão relativamente aos efeitos de Pharmsin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, em plantas terrestres. Seria necessário realizar outro estudo para se chegar a uma conclusão quanto à existência de risco para as plantas.

Neste momento, não é possível excluir um potencial risco para o compartimento terrestre.

## **2.2 Risco para organismos aquáticos**

### **2.2.1 Estimativa das concentrações em águas superficiais**

As concentrações de tilosina em águas superficiais e águas subterrâneas foram estimadas recorrendo a métodos descritos na Orientação Revista do CVMP sobre a Avaliação do Impacto Ambiental de Medicamentos Veterinários (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Os valores CAP<sub>águas subterrâneas</sub> para suínos, frangos, perus e vitelos foram calculados como sendo 6,43, 16,4, 8,17 e 11,8 µg/l, respectivamente. Os valores CAP<sub>águas superficiais</sub> para as mesmas espécies foram calculados como sendo 2,14, 5,47, 2,72 e 3,93 µg/l, respectivamente.

Estes valores CAP foram considerados aceitáveis.

### **2.2.2 Efeitos em algas (cianobactérias)**

Foi fornecido um estudo de avaliação do efeito do tartarato de tilosina no crescimento da cianobactéria de água doce *Anabaena flos-aquae*. O estudo foi realizado em conformidade com a orientação 201 da OCDE. A cianobactéria *Anabaena flos-aquae* foi exposta a diferentes concentrações de uma solução aquosa de tartarato de tilosina durante 72 horas. Foi observada a redução das concentrações do ensaio ao longo do mesmo, pelo que se considerou justificável basear os resultados na média geométrica das concentrações de ensaio medidas. Os valores EC50 baseados na média geométrica da concentração de ensaio foram de 1,5 mg/l para a inibição da taxa de crescimento e de 0,42 mg/l para a inibição da produção. Com base neste valor EC50, foi calculado um valor CPSE de 4,2 µg/l (CPSE igual ao valor EC50/100); o factor de avaliação de 100 encontra-se em conformidade com a orientação GL38 da VICH.

Um parâmetro de avaliação final previamente comunicado relativamente à *Microcystis aeruginosa* não foi utilizado nesta avaliação devido ao facto de não estar em conformidade com a orientação 201 relevante da OCDE.

Com o valor CPSE acima indicado e os valores CAP<sub>águas superficiais</sub> estimados, as relações CAP/CPSE obtidas para suínos, perus e vitelos eram todas inferiores a 1. No entanto, a relação CAP/CPSE obtida com a CAP dos frangos (5,47 µg/l) foi de 1,30, indicando um risco de toxicidade para as cianobactérias (algas azuis-verdes).

Devido a este aparente risco ambiental, a Huvepharma NV realizou investigações adicionais com o objectivo de aperfeiçoar as estimativas dos valores CAP, utilizando a modelação de camadas superiores e dados de degradação do estrume.

O Pharmsin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, foi avaliado utilizando os modelos desenvolvidos pelo FOCUS (*Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use*), tal como recomendado na Orientação Revista do CVMP sobre a Avaliação do Impacto Ambiental de Medicamentos Veterinários (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Na maioria dos cenários investigados relativos à massa de água e ao clima, as concentrações de tilosina foram inferiores a 0,001 µg/l. A concentração máxima estimada em águas superficiais foi de 4,44 µg/l.

Uma comparação das concentrações em águas superficiais obtida utilizando os modelos do FOCUS, com o valor CPSE estabelecido (4,2 µg/l) demonstrou que, em todos os cenários investigados, à excepção de um, as concentrações estimadas de tilosina eram inferiores às concentrações sem efeitos observados previstas. No entanto, utilizando a concentração máxima prevista em águas superficiais para o Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água (4,44 µg/l), a relação CAP/CPSE foi de 1,1.

Assumindo que as concentrações estimadas com os modelos do FOCUS representam valores máximos e que, portanto, sobrestimam os riscos, a Huvepharma NV calculou uma concentração média ponderada no tempo (CAP MPT) e recalculou a relação CAP/CPSE para o cenário onde foi detectada a existência de risco. O valor CAP MPT foi calculado durante 3 dias, na medida em que este período corresponde à duração do estudo que envolveu algas azuis-verdes (cianobactérias). Com esta abordagem, a Huvepharma NV concluiu que a concentração máxima estimada em águas superficiais poderia ser revista de 4,44 µg/l para 1,77 µg/l, resultando numa relação CAP MPT/CPSE de 0,42. Segundo o requerente, isto indica que o Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água, não representa um risco para as algas azuis-verdes (cianobactérias).

A Huvepharma NV considerou que ainda poderá ser efectuado um aperfeiçoamento adicional que considere a degradação durante o armazenamento de estrume, conforme analisado acima relativamente à fitotoxicidade. Este procedimento reduziria o valor CAP MPT de 1,77 µg/l para 0,40 µg/l e resultaria numa relação CAP/CPSE de 0,10.

No entanto, o CVMP considerou que os aperfeiçoamentos efectuados aos valores CAP, gerados utilizando os modelos do FOCUS, levantam preocupações, nomeadamente no que respeita à utilização das médias ponderadas no tempo em relação ao estudo intensivo das cianobactérias e à utilização de um valor  $DT_{50}$  de 19,15 dias nos modelos do FOCUS, quando a média geométrica de  $DT_{50}$  apresentada pela Huvepharma NV era de 51 dias. Além disso, o aperfeiçoamento efectuado no âmbito da degradação em estrume não pode ser aceite e, conseqüentemente, com base nos dados disponíveis, o Comité não considera adequado o abandono da abordagem relativa aos resíduos totais na avaliação do Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água.

O Comité salientou ainda que, relativamente ao estudo das cianobactérias (algas azuis-verdes), um aperfeiçoamento em conformidade com as recomendações relativas à Parte IIB, utilizando os valores CSEO do estudo com um FA de 10, representaria uma abordagem mais lógica.

### **2.2.3 Efeitos em invertebrados aquáticos**

Foram determinados efeitos em *Daphnia magna* com base em dados da literatura científica publicada. O valor EC50 para a sobrevivência às 48 horas de *Daphnia magna* expostos a tartarato de tilosina foi de 680 mg/l. Conclui-se, assim, que o valor CPSE (EC50/1000) foi de 680 µg/l; o factor de avaliação de 1000 encontra-se em conformidade com a orientação GL38 da VICH.

Com estes dados e os valores CAP<sub>águas superficiais</sub> estimados, todas as relações CAP/CPSE foram inferiores a 1, indicando um risco reduzido para invertebrados aquáticos.

### **2.2.4 Efeitos em peixes**

Foi fornecido um estudo de avaliação da toxicidade aguda do tartarato de tilosina na truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*). O estudo foi efectuado em conformidade com a orientação 203 da OCDE. Os peixes testados foram expostos a uma solução aquosa de tartarato de tilosina numa concentração única de 100 mg/l, durante um período de 96 horas, a uma temperatura aproximada de 14 °C, em condições de ensaio semi-estáticas. O valor LC50 de 96 horas baseado na concentração nominal de ensaio foi superior a 100 mg/l e, em conformidade, o valor CSEO foi de 100 mg/l. Concluiu-se que o valor EC50 deste estudo foi superior a 100 mg/l e que o valor CPSE (EC50/1000) foi superior a 100 µg/l. O factor de avaliação de 1000 encontra-se em conformidade com a orientação GL38 da VICH.

Com os dados do estudo acima apresentado e os valores  $CAP_{\text{águas superficiais}}$  estimados, todas as relações CAP/CPSE foram inferiores a 1, indicando um risco reduzido para peixes.

### **2.2.5 Resumo da avaliação de risco para organismos aquáticos**

Espera-se um risco reduzido para peixes e invertebrados aquáticos. No entanto, com base nas informações fornecidas, não pode ser excluída a existência de risco para as cianobactérias. Sem uma avaliação de parte II-B, não é possível retirar conclusões adicionais no que respeita ao risco para as cianobactérias.

### **3. Medidas de mitigação do risco**

A possibilidade de restringir o RCM removendo apenas as indicações ou as indicações e as espécies-alvo não é de momento adequada, uma vez que não é possível efectuar uma avaliação conclusiva do risco para os compartimentos terrestre e aquático pelos motivos expressos em cima. A ausência de dados fiáveis sobre os efeitos em plantas e microrganismos significa que a redução da exposição, ou seja, a redução da  $CAP_{\text{solo}}$  restringindo as indicações e as espécies não altera o potencial de risco inaceitável.

## **FUNDAMENTOS PARA A RECUSA E PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Considerando que:

- não se pode retirar qualquer conclusão relativamente à influência a longo prazo na transformação do azoto por micróbios do solo,
- não se pode retirar qualquer conclusão quanto aos efeitos nas plantas terrestres,
- não se pode excluir a existência de um risco para as cianobactérias com base nos dados disponíveis,
- a restrição do RCM removendo apenas as indicações ou as espécies-alvo e as indicações não é considerada, neste momento, apropriada devido ao facto de não se conseguir efectuar uma avaliação conclusiva do risco para os compartimentos terrestre e aquático.

O CVMP considera que o pedido relativo ao Pharmasin 100% p/p, Grânulos Solúveis em Água e denominações associadas não satisfaz os critérios para autorização no que respeita ao risco ambiental Como descrito no Artigo 12(3)(j) da Directiva 2001/82/EC, modificado pela Directiva 2004/28/EC.