

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
MEDICAMENTULUI, SPECIILE DE ANIMALE, CALEA DE ADMINISTRARE, SOLICITANTUL/
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul membru	Solicitantul/titularul I autorizației de introducere pe piață	Numele inventat	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Frecvența și calea de administrare
Jările de Jos ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Austria ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Republica Cehă	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Danemarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte

¹ A fost acordată autorizația de introducere pe piață

Statul membru	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Numele inventat	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Frecvența și calea de administrare
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Ungaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Irlanda ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte

Statul membru	Solicitantul/titularul I autorizației de introducere pe piață	Numele inventat	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Frecvența și calea de administrare
România	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Spania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granule pentru soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte
Regatul Unit1	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Soluție orală	100% m/m	Porcine, pui de carne, puicuțe, curcani și viței	Administrare orală prin apa de băut, lapte sau înlocuitor de lapte

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU REFUZUL DE ACORDARE A UNEI NOI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI PENTRU REVOCAREA AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ EXISTENTE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE

1. Introducere

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules și denumirile asociate se prezintă sub formă de granule solubile în apă care conțin tartrat de tilozină, un antibiotic macrolid. Produsul este un medicament generic al produsului de referință Tylan W.O și are următoarele indicații de utilizare:

- la porcine: pentru tratarea și prevenirea adenomatozei intestinale porcine (ileita) asociată cu *Lawsonia intracellularis* și pentru tratarea și prevenirea pneumoniei enzootice cauzate de *Mycoplasma hyopneumoniae* și *Mycoplasma hyorhinis*;
- la viței: pentru tratamentul și prevenirea pneumoniei cauzate de *Mycoplasma spp*;
- la pui (pui de carne, puicuțe): pentru tratamentul și prevenirea bolilor respiratorii cronice (BRC) cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și *Mycoplasma synoviae* și pentru tratamentul și prevenirea enteritei necrotice cauzate de *Clostridium perfringens*;
- la curcani pentru tratamentul și prevenirea sinuzitei infecțioase cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*.

În timpul procedurii descentralizate au fost prezentate preocupări cu privire la posibilitatea ca Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules să prezinte potențiale riscuri grave pentru sănătatea publică în ceea ce privește riscul pentru alge și plantele terestre. A fost adusă în discuție în special adecvarea datelor furnizate în legătură cu efectele asupra organismelor acvatice și terestre (nivelul A), deoarece aceste date nu permit formularea unei concluzii cu privire la evaluarea riscurilor de mediu.

În avizul său din 10 decembrie 2008, CVMP a considerat că studiul furnizat privind transformarea azotului este inadecvat și că nu pot fi formulate concluzii ferme în urma studiului respectiv și, prin urmare, rezultatele de testare furnizate nu exclud un risc pentru microorganismele din sol. În mod similar, studiul referitor la plantele terestre a fost considerat inadecvat și, din cauza incertitudinii cu privire la NOEC (concentrații fără efect observat) calculate în cadrul studiului, nu a putut fi exclus un risc pentru plante.

În motivele detaliate pentru reexaminarea avizului, Huvepharma NV a susținut că datele din studiul cu privire la nitrificarea solului și din studiul privind creșterea plantelor sunt în concordanță cu orientările actuale și trebuie considerate elemente de probă irefutabile. Decizia cu privire la acceptabilitatea datelor din aceste studii a avut o importanță esențială pentru reexaminare și, astfel, ambele studii au fost reevaluate critic.

2. Evaluarea riscului de mediu

Huvepharma NV a furnizat o evaluare a riscului de mediu pentru Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules care a urmărit, în general, orientările și recomandările existente. Cu toate acestea, CVMP nu este de acord cu abordarea și concluziile din anumite părți ale evaluării și, prin urmare, cu concluziile generale privind evaluarea riscului de mediu.

Evaluarea riscului de mediu faza I, urmărind orientările VICH, a avut ca rezultat concentrații previzibile în mediu (PEC) în sol pentru Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules pentru toate speciile țintă de peste 100 µg/kg, necesitând astfel o evaluare faza II. Rezultatele PEC_{sol} sunt: viței: 3199 µg/kg; porcine: 1738 µg/kg; pui de carne: 4435 µg/kg și curcani 2210 µg/kg.

Aspectele evaluării faza II luate în considerare în această sesizare sunt efectele asupra sectorului terestru și efectele asupra sectorului acvatic.

2.1 Riscul asupra sectorului terestru

2.1.1 Efecte asupra nevertebratelor din sol

Evaluarea efectelor Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules asupra nevertebratelor din sol s-a bazat pe un studiu publicat. Experimentele acoperă efectele tilozinei la concentrații între 0 și 5000 mg/kg sol (masă uscată) asupra colembolilor, râmelor și enchitreidelor, însă nu au folosit metode standardizate.

Pe baza celui mai scăzut EC10 raportat de 149 mg/kg (masă uscată) și aplicând un factor de evaluare (AF) de 10, poate fi calculat un PNEC de 14,9 mg/kg pentru nevertebratele din sol.

Raporturile PEC/PNEC rezultate sunt subunitare pentru toate cele patru specii țintă de animale și, prin urmare, se poate trage concluzia că riscul pentru nevertebratele din sol este scăzut.

2.1.2 Efectul microorganismelor din sol asupra producerii de nitrați

A fost furnizat un studiu privind transformarea azotului din sol; studiul a fost efectuat pe baza ghidului OECD 216, însă nu și în conformitate cu specificațiile GLP și cu anumite modificări aduse protocolului de testare. Raportarea și analiza rezultatelor nu au respectat ghidul OECD. Studiul a fost efectuat cu concentrații de tilozină în sol de 7264 μg/kg, valoare calculată din PEC maxim de tilozină în sol rezultat din utilizarea altor produse Pharmasin și la valori de 5, 10, 25 și 125 de ori mai mari decât această valoare maximă a PEC.

S-a considerat că studiul prezintă unele deficiențe rezultând din abaterile de mai jos.

Pentru ca studiul privind nitrificarea solului să fie valabil, diferența dintre probele de control trebuie să fie mai mică de ±15%. Studiul nu respectă în totalitate acest criteriu, deoarece diferența dintre două probe de sol de control în ziua a 14-a a fost peste 15%.

Au existat anumite abateri de la ghidul OECD: biomasa din solul de testat a fost mai scăzută decât necesarul în ziua 0; nu a fost clar dacă s-a efectuat stocarea solului pe o perioadă de peste trei luni înainte de studiu; nu a fost comunicată capacitatea maximă de reținere a apei și astfel nu s-a putut evalua dacă solul a respectat în timpul studiului cerințele privind conținutul de umiditate. Este posibil ca aceste abateri de la ghidul OECD să fi contribuit la abaterile mari de la standard în ceea ce privește producerea de nitrați în fiecare dintre punctele de măsurare și concentrațiile testate.

Rata producerii de nitrați nu a fost furnizată conform cerințelor din ghidul OECD; a fost furnizată, în schimb, concentrația de nitrați în fiecare punct de măsurare. Ulterior, au fost prezentate date într-o formă care a permis compararea producției de nitrați între solul de referință și solul de testare.

În solul de referință a existat o producție foarte scăzută de nitrați între ziua 0 și ziua 7, însă acest fenomen nu a fost observat în momente ulterioare de măsurare. Opțiunea pentru valoarea de 7264 μg/kg ca cel mai scăzut PEC poate fi criticată, deoarece este de 1,6 ori mai mare decât valoarea maximă PEC_{sol} produsă prin utilizarea acestui produs, însă opțiunea a fost justificată în raport ca fiind o abordare prudentă.

Diferența în privința producerii de nitrați între solul de referință și cel mai scăzut (1X) PEC la 28 de zile este 23%, ceea ce înseamnă foarte puțin sub maximul permis de 25%, conform ghidului OECD. Având în vedere toate problemele legate de studiu înregistrate mai sus, faptul că valoarea se apropie de diferența maximă permisă este un motiv de preocupare.

În urma evaluării atente a tuturor informațiilor, se consideră că, din cauza inadecvării datelor furnizate, nu se pot trage concluzii ferme în urma acestui studiu. Rezultatele studiului nu pot fi utilizate în evaluarea riscului de mediu.

2.1.3 Efectul asupra răsării și creșterii plantelor

A fost furnizat un studiu privind toxicitatea plantelor bazat pe ghidul OECD 208, dar care nu a fost efectuat în conformitate cu GLP. A fost efectuat un studiu pe cinci specii de plante, o monocotiledonată (grâu) și patru dicotiledonate (dovlecel, fasole verde, ridiche și floarea soarelui), în vederea evaluării efectului tartratului de tilozină la concentrații multiplu al valorii maxime PEC pentru alte produse Pharmasin calculate la 7264,2 μg/kg, asupra germinării semințelor și creșterii inițiale a unor plante superioare în urma expunerii la substanța de testat într-un sol argilo-nisipos. Numai în cazul dovlecelului a fost observată o concentrație mai mică decât acest PEC (0,25 PEC).

Au fost identificate mai multe deficiențe grave ale studiului plantelor. Deoarece germinația (răsărirea) a fost exprimată ca procent din control în raport, nu se poate trage concluzia că a fost îndeplinit criteriul de cel puțin 70% răsărire a semințelor. Răsadurile nu trebuie să prezinte efecte fitotoxice vizibile (de exemplu, cloroză, necroză, ofilire, deformări ale frunzelor și tulpinilor) iar plantele trebuie să prezinte numai variații de creștere și morfologie normale pentru specia respectivă. Cloroza parțială, cloroza extinsă și cloroza extinsă însoțită de ofilirea frunzelor au fost observate la toate speciile de plante la cel puțin o concentrație de testare. Însă, nu au fost prezentate informații referitoare la toxicitatea celor de referință și, astfel, s-a tras concluzia că acest criteriu nu a fost îndeplinit. Deoarece nu au fost raportate rezultatele privind răsadurile de referință, nu se poate trage concluzia că media de supraviețuire a răsadurilor de referință este de cel puțin 90%, pe durata studiului, conform ghidului OECD. În studiul principal, testul pe grâu, ridiche și fasole verde a fost efectuat cu trei săptămâni înainte de testul pe dovlecel și floarea soarelui. În raport nu au fost prezentate dovezi detaliate referitoare la condițiile de seră, cu excepția temperaturii, fiind astfel imposibil de stabilit dacă condițiile de mediu au fost identice. Deoarece testele au fost desfășurate la interval de trei săptămâni unul de celălalt, este puțin probabil ca respectivele condiții să fi fost aceleași.

Multe dintre deficiențele descrise mai sus provin din raportarea necorespunzătoare a studiului, care nu respectă cerințele ghidului OECD și poate fi o consecință a utilizării unui laborator care nu este conform GLP. Omisiunea esențială din raport este absența tabelor pentru toate criteriile de evaluare determinate în studiu. De exemplu, numărul de semințe germinate și biomasa (creșterea) nu sunt raportate pentru grupele de referință ale niciuneia dintre plantele testate.

Pe baza informațiilor prezentate nu se poate stabili dacă două dintre criterii, răsărirea a cel puțin 70% din semințe și media de supraviețuire de cel puțin 90% a răsadurilor de referință apărute pe durata studiului au fost îndeplinite. Celelalte două criterii de acceptabilitate, răsaduri care nu prezintă fitotoxicitate vizibilă și condițiile identice de mediu nu au fost îndeplinite. Din informațiile furnizate nu se poate dovedi că vreunul dintre criteriile de acceptare pentru acest studiu a fost îndeplinit.

Studiul asupra plantelor nu a îndeplinit cerințele orientării VICH privind faza II în ceea ce privește evaluarea riscului pentru plante. Primul experiment principal a fost efectuat pe grâu, ridiche și fasole verde. Această parte a experimentului poate fi considerată nivelul A al studiului pe trei specii. Pentru a respecta orientarea VICH la trecerea la nivelul B ar fi trebuit retestată cea mai sensibilă specie din experimentul de mai sus, respectiv ridichea, împreună cu două specii suplimentare din aceeași categorie. Studiul în cauză nu a respectat acest criteriu. În schimb, a fost inițiat un al doilea studiu principal, utilizând doar două specii suplimentare, dovlecelul și floarea soarelui. Experimentul a început cu trei săptămâni mai târziu decât primul experiment. Ca urmare, se consideră că proiectarea celui de-al doilea experiment este grav afectată, deoarece ridichea ar fi trebuit inclusă în experiment. Cerințele din orientările VICH nu au fost îndeplinite.

Cea mai scăzută valoare EC50 determinată în studiu a fost pentru ridiche, respectiv 149,9 mg/kg, iar cele mai mici valori NOEC și LOEC au fost determinate pentru dovlecel - 45,4 mg/kg și, respectiv, 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV a furnizat analiza statistică pentru valorile LOEC și NOEC propuse pentru cele trei specii (dovlecel, ridiche și floarea soarelui). Nu s-au prezentat explicații pentru omiterea determinării valorilor LOEC și NOEC pentru grâu și fasole verde. Huvepharma NV a insistat asupra utilizării valorilor NOEC de studiu și a unui AF de 10 pentru o analiză perfecționată nivel B. Cu toate acestea, NOEC-ul propus nu poate fi acceptat ca informație pentru analiza statistică deoarece a fost prezentat numai pentru trei specii. Prin urmare, a fost determinat un PNEC de 1,499 mg/kg, pe baza celei mai mici EC50 de 149,9 mg/kg aplicându-se un AF de 100. Analiza de perfecționare de nivel B nu este, prin urmare, fezabilă.

Raporturile PEC/PNEC rezultate sunt 1,16 (porcine), 2,986 (pui de carne), 1,47 (curcani) și 2,13 (viței), respectiv un coeficient de risc (RQ) peste 1, ceea ce indică un risc potențial.

Huvepharma NV a propus, de asemenea, perfecționarea evaluării riscului pentru plante luând în considerare degradarea în timpul depozitării așternutului. Au fost furnizate un studiu nou și mai multe studii publicate care investighează degradarea tilozinei în dejecțiile de bovine, porcine și păsări și în amestecurile de sol-dejecții de păsări. Cu toate acestea, ceea ce a arătat studiul de degradare a fost că tilozina A nu a putut fi detectată. Acest lucru ar putea fi cauzat de degradarea substanței, dar și de formarea unor reziduuri legate care pot fi eliberate în sol.

Un studiu în ceea ce privește așternuturile curcanilor descrie o disipare rapidă a tilozinei în condiții aerobe și sterile cu timp de înjumătățire (DT_{50}) de 4,9 zile. Alte studii privind degradarea asupra dejecțiilor sugerează un rol semnificativ al biodegradării, având ca rezultat diferențe între condițiile sterile și nesterile, care nu sunt observate în acest studiu. DT_{50} pentru dejecții raportat în literatura de specialitate și cel din studiile privind disiparea au fost în mare măsură aceleași. Valoarea DT_{50} de 7,6 zile pentru dejecțiile puilor poate fi acceptată ca o valoare prudentă de referință. Cu toate acestea, pe baza informațiilor furnizate cu privire la degradarea dejecțiilor, CVMP consideră că nu se poate renunța la abordarea referitoare la totalul reziduurilor în ceea ce privește tilozina.

Chiar și în cazul analizei perfecționate propuse privind degradarea dejecțiilor, se obțin RQ supraunitari atunci când evaluarea efectelor pentru plante se bazează pe EC50 cu un AF de 100.

Riscul pentru plante nu poate fi determinat pe baza datelor prezentate.

Rezultatele studiului nu pot fi considerate fiabile și nu pot fi utilizate în evaluarea riscului de mediu.

2.1.4 Rezumatul evaluării riscului pentru sectorul terestru

Datele prezentate nu indică un risc pentru nevertebratele din sol.

Ca urmare a lipsei fiabilității datelor furnizate cu privire la efectele tilozinei asupra nitrificării solului, nu pot fi formulate concluzii cu privire la efectele Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules asupra microorganismelor din sol. Ar fi necesar un nou studiu în care evaluarea producției de nitrați ar continua după ziua 28 pentru a se putea formula o concluzie cu privire la riscul pentru microorganismele din sol.

Din cauza imposibilității studiului privind germinarea și creșterea plantelor de a satisface oricare dintre criteriile de valabilitate pentru un astfel de studiu, nu sunt disponibile valori PNEC pentru plante și, prin urmare, nu poate fi formulată nicio concluzie cu privire la efectele Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules asupra plantelor terestre. Ar fi necesar un nou studiu pentru a se putea formula o concluzie cu privire la riscul pentru plante.

În prezent, nu poate fi exclus un risc pentru sectorul terestru.

2.2 Riscul pentru organismele acvatice

2.2.1 Predicția concentrațiilor în apele de suprafață

Concentrațiile de tilozină în apele de suprafață și apa subterană au fost estimate prin utilizarea metodelor descrise în Orientările revizuite ale CVMP privind evaluarea impactului produselor

medicamentoase de uz veterinar asupra mediului (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Valorile PEC_{apa subterană} în ceea ce privește porcinele, puii de carne, curcanii și vițelii au fost calculate ca 6,43, 16,4, 8,17 și respectiv 11,8 μg/l. Valorile PEC_{apa de suprafață} pentru aceleași specii au fost calculate ca 2,14, 5,47, 2,72 și respectiv 3,93 μg/l.

Aceste valori PEC au fost considerate acceptabile.

2.2.2 Efecte asupra algelor (cianobacteriilor)

A fost furnizat un test efectuat în vederea evaluării efectului tartratului de tilozină asupra creșterii cianobacteriilor *Anabaena flos-aquae* din apa dulce. Studiul a fost efectuat în conformitate cu Ghidul OECD 201. *Anabaena flos-aquae* a fost expusă timp de 72 ore la diferite concentrații de soluție apoasă de tartrat de tilozină. S-a observat o scădere a concentrațiilor de testare pe parcursul perioadei de testare și, prin urmare, s-a considerat justificată folosirea în sprijinul rezultatelor a unei medii geometrice a concentrațiilor de testare măsurate. Valorile EC50 pe baza mediei geometrice a concentrațiilor de testare au fost 1,5 mg/l pentru inhibarea ratei de creștere și 0,42 mg/l pentru inhibarea producției. Pe baza acestei valori a EC50 a fost calculat un PNEC de 4,2 μg/l (PNEC egal cu EC50/100); factorul de evaluare de 100 este conform cu orientarea VICH GL38.

Un punct de control raportat anterior pentru *Microcystis aeruginosa* nu a fost utilizat în evaluare, deoarece nu era conform cu ghidul OECD 201 corespunzător.

Utilizând valoarea PNEC de mai sus și valorile estimate PEC_{apa de suprafață}, raporturile PEC/PNEC calculate pentru porcine, curcani și vițelii au fost toate subunitare. Cu toate acestea, raportul PEC/PNEC calculat prin utilizarea PEC pentru puii de carne (5,47 μg/l) a fost 1,30, indicând un risc de toxicitate pentru cianobacterii (alge albastre-verzi).

Din cauza acestui risc de mediu vizibil, Huvepharma NV a efectuat investigații suplimentare în scopul perfecționării valorilor PEC estimate, utilizând modelul de nivel superior și datele de degradare a dejectiilor.

Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules a fost evaluat utilizându-se modelele dezvoltate de Forumul pentru coordonarea modelelor de pesticide și utilizarea acestora (FOCUS) în conformitate cu recomandările din ghidul revizuit al CVMP privind evaluarea impactului produselor medicamentoase de uz veterinar asupra mediului (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Pentru majoritatea scenariilor investigate referitoare la climă și corpuri de apă, concentrațiile de tilozină au fost sub 0,001 μg/l. Concentrația maximă prevăzută în apa de suprafață a fost de 4,44 μg/l.

O comparație a concentrațiilor din apa de suprafață obținute utilizându-se modelele FOCUS, cu PNEC (4,2 μg/l) stabilit, a demonstrat că în toate scenariile, cu excepția unuia, concentrațiile prevăzute de tilozină au fost sub concentrațiile prevăzute fără efect. Cu toate acestea, la utilizarea concentrației maxime permise pentru Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules în apa de suprafață (4,44 μg/l), raportul PEC/PNEC a fost 1,1.

Pornind de la premisa că, utilizând modelele FOCUS, concentrațiile estimate reprezintă valori de vârf și, astfel, sunt supraestimate riscurile, Huvepharma NV a calculat media ponderată în timp a concentrațiilor (TWA PEC) și a recalculat raportul PEC/PNEC pentru scenariul în care s-a indicat un risc. TWA PEC a fost calculat pe o perioadă de trei zile, deoarece acest lucru corespunde cu durata studiului algelor albastre-verzi (cianobacterii). Utilizând această abordare, Huvepharma NV a ajuns la concluzia că poate fi revizuită concentrația maximă prevăzută în apa de suprafață de la 4,44 μg/l la 1,77 μg/l, ducând la un raport TWA PEC/PNEC de 0,42, indicând, potrivit solicitantului, că Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules nu prezintă nici un risc pentru algele albastre-verzi (cianobacterii).

Huvepharma NV a considerat, de asemenea, că se mai poate efectua o analiză de perfecționare pentru a se putea explica degradarea în timpul depozitării dejectiilor, conform discuției de mai sus

referitoare la fitotoxicitate. Aceasta ar avea efectul de a reduce TWA PEC de la 1,77 µg/l la 0.40 µg/l și ar duce la un raport PEC/PNEC de 0,10.

Cu toate acestea, CVMP consideră că există preocupări cu privire la analizele de perfecționare pentru PEC-urile generate prin utilizarea modelului FOCUS; în special în ceea ce privește utilizarea mediilor ponderate în timp în cazul studiului cianobacteriilor și utilizarea unei valori DT_{50} de 19,15 zile în modelele FOCUS atunci când media geometrică DT_{50} prezentată de Huvepharma NV a fost de 51 zile. În plus, analiza de perfecționare în cazul degradării dejectiilor nu poate fi acceptată și, prin urmare, pe baza datelor disponibile Comitetul nu a considerat adecvată abandonarea abordării din perspectiva reziduurilor totale în evaluarea Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules.

Comitetul a observat, de asemenea, că, în ceea ce privește studiul cianobacteriilor (alge albastre-verzi), o analiză de perfecționare cu respectarea recomandărilor pentru nivelul IIB, utilizând studii NOEC cu un AF de 10, ar reprezenta o abordare mai logică.

2.2.3 Efecte asupra nevertebratelor acvatice

Efectele asupra *Daphnia magna* au fost determinate pe baza datelor din literatura de specialitate. Valoarea EC50 pentru durata de supraviețuire de 48 de ore a *Daphnia magna* expusă la tartrat de tilozină a fost de 680 mg/l. Prin urmare, s-a considerat că PNEC-ul (EC50/1000) este 680 µg/l; factorul de evaluare de 1000 este compatibil cu orientarea VICH GL38.

Utilizând aceste date și valorile $PEC_{\text{apa de suprafață}}$ estimate, toate raporturile PEC/PNEC au fost subunitare, indicând un risc scăzut pentru nevertebratele acvatice.

2.2.4 Efecte asupra peștilor

A fost prezentat un studiu efectuat pentru evaluarea toxicității acute a tartratului de tilozină asupra păstrăvului-curcubeu (*Oncorhynchus mykiss*). Studiul a fost efectuat în conformitate cu ghidul OECD 203. Peștii testați au fost expuși la o soluție apoasă de tartrat de tilozină la o singură concentrație de 100 mg/l, pe o perioadă de 96 de ore la o temperatură de aproximativ 14 °C în condiții semistatice de testare. LC50 la 96 de ore pe baza concentrației nominale de testare a fost mai mare decât 100 mg/l și, corespunzător, NOEC a fost 100 mg/l. S-a concluzionat în urma acestui studiu că EC50 este mai mare decât 100 mg/l și PNEC-ul (EC50/1000) mai mare decât 100 µg/l; factorul de evaluare de 1000 este compatibil cu orientările VICH GL38.

Utilizând datele din studiul de mai sus și valorile $PEC_{\text{apa de suprafață}}$ estimate, toate raporturile PEC/PNEC au fost subunitare, indicând un risc scăzut pentru pești.

2.2.5 Rezumatul evaluării riscurilor pentru organismele acvatice

Se estimează un risc scăzut pentru pește și nevertebratele acvatice. Cu toate acestea, pe baza informațiilor furnizate, nu poate fi exclus un risc pentru cianobacterii. Fără o evaluare de nivel II-B, nu pot fi formulate alte concluzii cu privire la riscurile pentru cianobacterii.

3. Măsuri de atenuare a riscurilor

Măsura de restrângere a RCP-ului prin eliminarea fie a indicațiilor, fie a speciilor țintă și a indicațiilor, este în prezent inadecvată, deoarece nu poate fi efectuată o evaluare concludentă a riscurilor pentru sectorul terestru și cel acvatic, din motivele prezentate mai sus. Absența unor date fiabile privind efectele asupra plantelor și microorganismelor înseamnă că reducerea expunerii, respectiv micșorarea PEC_{sol} prin limitarea indicațiilor și a speciilor nu modifică potențialul unui risc inacceptabil.

MOTIVE PENTRU REFUZUL ȘI REVOCAREA AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Având în vedere că:

- nu se pot trage concluzii privind influența pe termen lung a transformării azotului prin microbii din sol;
- nu se pot trage concluzii privind efectele asupra plantelor terestre;
- pe baza datelor disponibile, nu poate fi exclus un risc pentru cianobacterii;
- restrângerea RCP-ului prin eliminarea fie a indicațiilor, fie a speciilor țintă și a indicațiilor, este în prezent neadecvată deoarece nu poate fi efectuată o evaluare concludentă a riscurilor pentru sectorul terestru și pentru cel acvatic.

Prin urmare, CVMP consideră că cererea referitoare la Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules și denumirile asociate nu satisface criteriile de autorizare din punctul de vedere al riscurilor de mediu așa cum sunt acestea prezentate în Articolul 12, paragraful 3, litera j din Directiva 2001/82/EC, modificată de Directiva 2004/28/EC.