

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS DEL MEDICAMENTO,
ESPECIES DE DESTINO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y SOLICITANTE O TITULAR DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración
Países Bajos ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Austria ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 1 g/g Granulat zur Herstellung	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos Terneros y	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y t Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Alemania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Hungría	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche

¹ Autorización de comercialización concedida.

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración
Irlanda ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Tylmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Rumanía	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral	Granulado para solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche
Reino Unido ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Bélgica	Pharmasin 100% W/W Water Soluble Granules	Solución oral	100% p/p	Cerdos, pollos de carne, pollitas, pavos y Terneros	Por vía oral en el agua, la leche o el sustitutivo de la leche

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN DE LA CONCESIÓN DE NUEVAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y DE LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN YA CONCEDIDAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA

1. Introducción

Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral y sus nombres asociados se presenta como un granulado soluble en agua que contiene tartrato de tilosina, un antibiótico macrólido. Se trata de un genérico del producto de referencia Tylan W.O, con las indicaciones siguientes:

- En cerdos: tratamiento y prevención de la adenomatosis intestinal porcinal (ileítis) asociada a *Lawsonia intracellularis* y tratamiento y prevención de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* y *Mycoplasma hyorhinis*;
- En terneros: tratamiento y prevención de la neumonía causada por especies de *Mycoplasma*;
- En pollos de carne y pollitas: tratamiento y prevención de las enfermedades crónicas respiratorias causadas por *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae* y tratamiento y prevención de enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*;
- En pavos, tratamiento y prevención de la sinusitis infecciosa causada por *Mycoplasma gallisepticum*.

Durante el procedimiento descentralizado, se plantearon cuestiones relacionadas con el grave riesgo para la salud pública que podía presentar Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral por su posible efecto sobre las algas y las plantas terrestres. En concreto, se cuestionó la idoneidad de los datos presentados en relación con sus efectos en los organismos acuáticos y terrestres (nivel A), señalando que no era posible obtener ninguna conclusión sobre la evaluación del riesgo medioambiental.

En su dictamen de 10 de diciembre de 2008, el CVMP consideró que el estudio presentado sobre la transformación del nitrógeno era inadecuado y que no permitía obtener conclusiones definitivas, ya que los resultados presentados no excluían la existencia de un riesgo para los microorganismos del suelo. Asimismo, se consideró que el estudio sobre las plantas terrestres era inadecuado y que, debido a la incertidumbre sobre las NOEC obtenidas, no podía excluirse la existencia de un riesgo para las plantas.

En los motivos aducidos para la revisión del dictamen, Huvepharma NV alegó que los datos del estudio de nitrificación del suelo y del estudio de crecimiento de las plantas cumplían las directrices actuales y, debían considerarse concluyentes. La decisión sobre la aceptabilidad de los datos de estos dos estudios tiene una importancia clave para la revisión del dictamen, por lo que ambos estudios se han evaluado de nuevo de forma crítica.

2. Evaluación del riesgo medioambiental

Huvepharma NV presentó una evaluación del riesgo medioambiental de Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral que, en general, seguía las directrices y recomendaciones establecidas. Sin embargo, el CVMP no está de acuerdo con el enfoque ni con las conclusiones de determinadas partes de la evaluación y, por tanto, tampoco lo está con las conclusiones generales de la misma.

La evaluación del riesgo medioambiental en fase I según la Directriz VICH da como resultado unas concentraciones ambientales previstas (PEC) en el suelo de Pharmasin 1g/g granulado para solución oral, para todas las especies de destino, que superan 100 µg/kg, lo que exige llevar a cabo una evaluación en fase II. En concreto, las PEC_{suelo} son: terneros: 3.199 µg/kg; cerdos: 1.738 µg/kg; pollos para carne: 4.435 µg/kg y pavos: 2.210 µg/kg.

En este arbitraje se consideran los aspectos de la evaluación en fase II relativos a los efectos sobre el ecosistema terrestre y sobre el ecosistema acuático.

2.1 Riesgo para el ecosistema terrestre

2.1.1 Efectos en los invertebrados del suelo

La evaluación de los efectos de Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral en los invertebrados del suelo se basó en un estudio ya publicado. En este estudio se examinaron los efectos de la tilosina en concentraciones entre 0 y 5.000 mg/kg de suelo (peso en seco) en colémbolos, lombrices de tierra y enquistreidos, aunque no se utilizaron métodos normalizados.

Considerando el valor más bajo declarado de la CE10, 149 mg/kg (peso en seco), y aplicando un factor de valoración de 10, se obtiene una PNEC de 14,9 mg/kg para los invertebrados del suelo.

Los cocientes PEC/PNEC así obtenidos no llegan a 1 para las cuatro especies animales de destino, por lo que puede concluirse que el riesgo para los invertebrados del suelo es bajo.

2.1.2 Efecto en la producción de nitratos por los microorganismos del suelo

Se presentó un estudio de transformación del nitrógeno en el suelo realizado de conformidad con la Directriz 216 de la OCDE, aunque no con las especificaciones de BPL, y que presentaba algunas modificaciones respecto al protocolo del ensayo. En la presentación y el análisis de los resultados no se siguió la Directriz de la OCDE. El estudio se realizó con concentraciones de tilosina en el suelo de 7.264 µg/kg, obtenidas a partir de la PEC máxima de tilosina en el suelo que se había obtenido con otros productos de Pharmasin, y con 5, 10, 25 y 125 veces ese valor máximo de la PEC.

Se consideró que el estudio presentaba algunas desviaciones, que se describen a continuación.

Para que el estudio de nitrificación del suelo sea válido, la diferencia entre los replicados de control debe ser menor del ±15%. El estudio no cumplía plenamente este criterio, ya que las diferencias entre dos replicados del suelo de control en el día 14 eran mayores del 15%.

Se observaron algunas desviaciones con respecto a la Directriz de la OCDE: la biomasa en el suelo de ensayo era menor que la exigida en el día 0; no estaba claro que el suelo se hubiera conservado durante más de 3 meses antes de la realización del estudio; y tampoco se indicaba la capacidad máxima de retención de agua, por lo que no se podía saber si el suelo cumplía o no durante el estudio los requisitos relativos al contenido de humedad. Estas desviaciones con respecto a la Directriz de la OCDE pudieron contribuir a las altas desviaciones observadas en la producción de nitrato en todos los momentos y con todas las concentraciones probadas.

No se indicaba la tasa de producción de nitrato, como se exige en la Directriz de la OCDE; en su lugar, se indicaba la concentración de nitrato en cada uno de los momentos. En una fecha posterior, se presentaron datos en un formato que permitía comparar la producción de nitrato en los suelos de control y de tratamiento.

La producción de nitratos fue muy pequeña en el suelo de control entre los días 0 y 7, pero este fenómeno no se observó en momentos posteriores. La elección de 7.264 µg/kg como PEC mínima es criticable, ya que es 1,6 veces mayor que la PEC_{suelo} máxima obtenida con el uso de este producto, si bien esa decisión se justificaba en el informe como planteamiento conservador.

La diferencia en la producción de nitrato entre la PEC de control y la PEC mínima (1X) a los 28 días era del 23%, ligeramente por debajo del 25% máximo permitido por la Directriz de la OCDE. A la vista de todos estos problemas con el estudio presentado, preocupaba que el valor se aproximase a la diferencia máxima permitida.

Después de examinar en profundidad toda la información aportada, se considera que los datos presentados son insuficientes y no permiten obtener conclusiones firmes. Los resultados del estudio no pueden utilizarse en la evaluación del riesgo medioambiental.

2.1.3 Efecto en el brote y el crecimiento de las plantas

Se presentó un estudio de toxicidad vegetal, basado en la Directriz 208 de la OCDE, pero que no cumplía las BPL. En dicho estudio, realizado en cinco especies de plantas, una monocotiledónea (trigo) y cuatro dicotiledóneas (calabacín, judía común, rábano y girasol), se determinaron los efectos del tartrato de tilosina en concentraciones que, eran múltiples de la PEC máxima de 7.264,2 µg/kg establecida para otros productos de Pharmasin, en el brote y el crecimiento inicial de plantas superiores, tras la exposición a la sustancia de ensayo en un suelo arcilloso arenoso. Sólo en el caso del calabacín, una de las concentraciones estuvo por debajo de esa PEC (0,25 PEC).

Se consideró que el estudio de toxicidad vegetal presentaba algunas deficiencias graves. En el informe presentado, la germinación (brote) se expresaba como un porcentaje del control, por lo que no se puede concluir que se cumpliera el criterio de una germinación de al menos el 70%. Las plántulas no deben mostrar signos visibles de efectos fitotóxicos (como clorosis, necrosis, marchitamiento, deformaciones de las hojas y los tallos) y deben presentar sólo una variación en el crecimiento y la morfología normal de las especies en cuestión. Con todas las especies de plantas se observó clorosis parcial, clorosis extendida y clorosis extendida con marchitamiento de las hojas por lo menos con una de las concentraciones probadas; sin embargo, al no presentarse información sobre la fitotoxicidad en los controles, se concluyó que este criterio no se cumplía. Como tampoco se presentaban los resultados de las plántulas de control, no se puede concluir que la supervivencia media de los brotes de plántulas de control fuera al menos de un 90% durante todo el período de ensayo, como se requiere en la Directriz de la OCDE. En el estudio principal, el ensayo con trigo, rábano y judía común se realizó 3 semanas antes del ensayo con calabacín y girasol. En el informe no se proporcionaban registros detallados de las condiciones del invernadero, salvo la temperatura, por lo que no se puede concluir que las condiciones ambientales fueran idénticas. Puesto que los ensayos se realizaron con tres semanas de diferencia, es poco probable que las condiciones fueran las mismas.

Muchas de las limitaciones antes descritas se deben a la deficiente presentación del estudio, que no cumple los requisitos de la Directriz de la OCDE y que puede ser consecuencia del uso de un laboratorio que no cumplía las BPL. La omisión principal en el informe es la ausencia de tablas para todos los criterios de valoración determinados en el estudio; por ejemplo, no se indicaban el número de semillas germinadas ni la biomasa (crecimiento) para los grupos de control de ninguna de las plantas del ensayo.

Con la información aportada, no se puede saber si se cumplieron dos de los criterios: un brote de plántulas de por lo menos el 70% y una supervivencia media de las plántulas de control brotadas de por lo menos el 90% durante todo el período de estudio. Los otros dos criterios de aceptabilidad, plántulas sin signos visibles de fitotoxicidad y condiciones ambientales idénticas, no se cumplieron. Con la información aportada, no se puede demostrar el cumplimiento de los criterios de aceptación requeridos para este tipo de estudio.

El estudio de toxicidad vegetal no cumplía los requisitos de la Directriz VICH correspondiente a la fase II con respecto a la evaluación del riesgo para las plantas. El primer experimento principal se realizó con trigo, rábano y judía común. Esta parte del experimento puede considerarse como un estudio de nivel A en tres especies. Para cumplir la Directriz VICH, al pasar al nivel B tendría que haberse realizado un ensayo con la especie más sensible en el anterior experimento, es decir, el rábano, y con otras dos especies de la misma categoría. Pero no se hizo así. En su lugar, se realizó un segundo experimento utilizando únicamente otras dos especies: el calabacín y el girasol. Este experimento se inició tres semanas después del primero. En consecuencia, se considera que el diseño del segundo experimento presenta una grave deficiencia, ya que tendría que haber incluido el rábano. No se cumplieron, por tanto, los requisitos de las directrices VICH.

La CE50 más baja determinada en el estudio fue la del rábano, con un valor de 149,9 mg/kg, y las NOEC y LOEC más bajas fueron las del calabacín, con un valor de 45,4 mg/kg y de 90,8 mg/kg, respectivamente.

Huvepharma NV presentó el análisis estadístico de las LOEC y las NOEC propuestas para las tres especies (calabacín, rábano y girasol). No se justificó la omisión de las LOEC y las NOEC para el trigo y la judía común. Huvepharma NV insistió en el uso de las NOEC del estudio y de un factor de valoración de 10 para mejorar el cálculo en el nivel B. Sin embargo, la NOEC propuesta no puede aceptarse, porque sólo se presentó información sobre el análisis estadístico correspondiente a tres especies. Por lo tanto, se estableció una PNEC de 1,499 mg/kg, basada en la CE50 más baja de 149,9 mg/kg y en la aplicación de un factor de valoración de 100. La mejora del cálculo en el nivel B no es factible.

Los cocientes PEC/PNEC resultantes son de 1,16 (cerdos), 2,986 (pollos para carne), 1,47 (pavos) y 2,13 (terneros); es decir, en todos los casos el cociente de riesgo (RQ) está por encima de 1, lo que indica un riesgo potencial.

Huvepharma NV propuso también mejorar la evaluación del riesgo para las plantas considerando la degradación durante el almacenamiento del estiércol. A tal efecto, presentó un nuevo estudio y varios estudios ya publicados en los que se investigaba la degradación de la tilosina en estiércol de vacuno, porcino y aviar, así como en mezclas de suelo y aviar. No obstante, lo que se demostraba en el estudio de la degradación era la imposibilidad de detectar tilosina A. Eso puede deberse a la degradación de la sustancia, pero también a la formación de residuos fijos que podrían pasar al suelo.

En un estudio del estiércol de pavo se describía una rápida disipación de la tilosina en condiciones aerobias y estériles, con una vida media (TD_{50}) de 4,9 días. Otros estudios de degradación en estiércol sugerían una importante contribución de la biodegradación, que producía diferencias entre condiciones estériles y no estériles, no observadas en dicho estudio. En estudios ya publicados en la literatura científica y en el estudio de disipación, la TD_{50} en estiércol fue muy similar. La TD_{50} de 7,6 días en purines de explotaciones avícolas puede aceptarse como un valor conservador realista. Ahora bien, tras examinar la información presentada sobre la degradación en estiércol, el CVMP considera que no se puede abandonar el método de residuos totales para la tilosina.

Incluso con la mejora propuesta para determinar la degradación en estiércol, se obtienen cocientes de riesgo (RQ) por encima de 1 cuando la evaluación del efecto en las plantas se basa en la CE50 con un factor de valoración de 100.

Con la información aportada, no se puede determinar el riesgo para las plantas.

Los resultados del estudio no se consideran fiables, ni pueden utilizarse en la evaluación del riesgo medioambiental.

2.1.4 Resumen de la evaluación del riesgo para el ecosistema terrestre

La información aportada no demuestra que exista riesgo para los invertebrados del suelo.

Dada la falta de fiabilidad de los datos presentados sobre los efectos de la tilosina en la nitrificación del suelo, no se puede obtener ninguna conclusión sobre los efectos de Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral en los microorganismos del suelo. Sería necesario un nuevo estudio que evaluara la producción de nitrato hasta después del día 28 para alcanzar una conclusión sobre el riesgo para los microorganismos del suelo.

Debido a que el estudio sobre el brote y el crecimiento de plantas no cumple ninguno de los criterios de validez exigidos para este tipo de estudios, no se dispone de ninguna PNEC en plantas y, por tanto, no se puede obtener ninguna conclusión sobre los efectos de Pharmasin 1 g/g

granulado para solución oral sobre las plantas terrestres. Sería necesario un nuevo estudio para poder alcanzar alguna conclusión sobre el riesgo para las plantas.

En la actualidad, no puede excluirse un cierto riesgo para el ecosistema terrestre.

2.2 Riesgo para los organismos acuáticos

2.2.1 Predicción de las concentraciones en aguas superficiales

Las concentraciones de tilosina en aguas superficiales y subterráneas se estimaron utilizando métodos descritos en la Directriz del CVMP (*Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products*, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). Los valores de la PEC_{agua subterránea} para cerdos, pollos para carne, pavos y terneros se calcularon en 6,43, 16,4, 8,17 y 11,8 µg/l, respectivamente. Los valores de la PEC_{agua superficial} para las mismas especies se calcularon en 2,14, 5,47, 2,72 y 3,93 µg/l, respectivamente.

Estas PEC se consideraron aceptables.

2.2.2 Efectos en las algas (cianobacterias)

Se presentó un estudio realizado para evaluar el efecto del tartrato de tilosina en el crecimiento de la cianobacteria de agua dulce *Anabaena flos-aquae*. El estudio se había realizado de conformidad con la Directriz 201 de la OCDE. En él, se expone la bacteria *Anabaena flos-aquae* a distintas concentraciones de una solución acuosa de tartrato de tilosina durante 72 horas. Se observó que las concentraciones probadas disminuían durante el período de ensayo y, en consecuencia, se consideró justificado que los resultados se basaran en la media geométrica de las concentraciones de ensayo medidas. Los valores CE50 basados en la media geométrica de la concentración de ensayo fueron de 1,5 mg/l para la inhibición de la tasa de crecimiento y de 0,42 mg/l para la inhibición de la productividad. Basándose en este valor de la CE50, se calculó una PNEC de 4,2 µg/l (la PNEC es igual a la CE50/100); el factor de valoración de 100 se corresponde con la Directriz VICH GL38.

El criterio de valoración que se uso anteriormente para *Microcystis aeruginosa* no fue usado en este caso al no corresponderse con la Directriz 201 de la OCDE aplicable.

Utilizando el anterior valor de la PNEC y los valores estimados de la PEC_{agua superficial}, los valores obtenidos del cociente PEC/PNEC para cerdos, pavos y terneros estuvieron todos ellos por debajo de 1. Sin embargo, el cociente PEC/PNEC obtenido con la PEC para pollos para carne (5,47 µg/l) fue de 1,30, lo que indica un riesgo de toxicidad para las cianobacterias (algas verde-azules).

Debido a este aparente riesgo ambiental, Huvepharma NV realizó otras investigaciones con el objetivo de mejorar las estimaciones de la PEC, utilizando modelos de más alto nivel y datos sobre la degradación en estiércol.

Pharmasin 1g/g granulado para solución oral se evaluó utilizando modelos creados por el Foro para la Coordinación de Modelos de Plaguicidas y su Uso (*Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use*, FOCUS), como se recomienda en la Directriz del CVMP (*Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products*, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005). En la mayoría de los escenarios de climas y masas de agua investigados, las concentraciones de tilosina fueron inferiores a 0,001 µg/l. La concentración máxima prevista en aguas superficiales fue de 4,44 µg/l.

La comparación entre las concentraciones en aguas superficiales obtenidas con modelos FOCUS y la PNEC establecida (4,2 µg/l) demostró que, para todos los escenarios investigados menos uno, las concentraciones previstas de tilosina eran inferiores a las concentraciones previstas sin efecto. Ahora bien, cuando se utilizó la concentración máxima prevista en aguas superficiales para Pharmasin 1g/g granulado para solución oral (4,44 µg/l), el cociente PEC/PNEC fue de 1,1.

Considerando que las concentraciones estimadas con los modelos FOCUS representan valores máximos y, por tanto, sobreestiman los riesgos, Huvepharma NV calculó la concentración media ponderada en el tiempo (TWA PEC) y volvió a calcular el cociente PEC/PNEC para el escenario en el que se había identificado un riesgo. La TWA PEC se calculó durante un período de 3 días, por ser ésa la duración del estudio de las algas verde-azules (cianobacterias). Utilizando este método de cálculo, Huvepharma NV concluyó que la concentración máxima prevista en aguas superficiales podía revisarse de 4,44 µg/l a 1,77 µg/l, obteniéndose así un cociente TWA PEC/PNEC de 0,42, lo que, según el solicitante, indicaba que Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral no supone riesgo alguno para las algas verde-azules (cianobacterias).

Huvepharma NV consideró también que el cálculo podía mejorarse más aún si se tenía en cuenta la degradación durante el almacenamiento del estiércol, como se veía antes en relación con la fitotoxicidad. Con ello se reducía la TWA PEC de 1,77 µg/l a 0,40 µg/l, y resultaba un cociente PEC/PNEC de 0,10.

No obstante, el CVMP cuestionó la posibilidad de mejorar el cálculo de las PEC usando modelos de FOCUS, en particular empleando medias ponderadas en el tiempo en relación con el estudio a corto plazo de cianobacterias y usando una TD₅₀ de 19,15 días en modelos de FOCUS cuando la media geométrica de la TD₅₀ presentada por Huvepharma NV era de 51 días. También cuestionó que el cálculo fuera a mejorar si se consideraba la degradación en estiércol, por lo que, tras examinar los datos disponibles, el Comité no consideró oportuno abandonar la determinación de los residuos totales para la evaluación de Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral.

El Comité consideró asimismo que, para el estudio de las cianobacterias (algas verde-azules), sería más lógico mejorar el cálculo siguiendo las recomendaciones del nivel IIB, usando la NOEC del estudio y un factor de valoración de 10.

2.2.3 Efectos en los invertebrados acuáticos

Los efectos en *Daphnia magna* se determinaron a partir de los datos extraídos de la literatura científica. El valor de la CE50 para la supervivencia a las 48 horas de *Daphnia magna* expuesta a tartrato de tilosina fue de 680 mg/l. Se concluyó, por tanto, que la PNEC (CE50/1000) era de 680 µg/l; el factor de valoración de 1.000 se ajusta a lo previsto en la Directriz VICH GL38.

Utilizando estos datos y los valores estimados de la PEC_{agua superficial}, todos los cocientes PEC/PNEC estuvieron por debajo de 1, lo que indica un bajo riesgo para los invertebrados acuáticos.

2.2.4 Efectos en los peces

Se presentó un estudio de toxicidad aguda del tartrato de tilosina para la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*). El estudio se había realizado de conformidad con la Directriz 203 de la OCDE. En él se expuso a los peces a una solución acuosa de tartrato de tilosina con una concentración única de 100 mg/l durante un período de 96 horas, a una temperatura de aproximadamente 14°C y en condiciones de ensayo semiestáticas. La CL50 a las 96 horas, basada en la concentración de ensayo nominal, fue mayor de 100 mg/l y, en consecuencia, la NOEC fue de 100 mg/l. Se concluyó que la CE50 en el estudio era mayor de 100 mg/l y que la PNEC (CE50/1000) era mayor de 100 µg/l; el factor de valoración de 1.000 se ajusta a lo previsto en la Directriz VICH GL38.

Utilizando los datos del estudio anterior y los valores estimados de la PEC_{agua superficial}, todos los cocientes PEC/PNEC estuvieron por debajo de 1, lo que indica un bajo riesgo para los peces.

2.2.5 Resumen de la evaluación del riesgo para los organismos acuáticos

El riesgo previsto para los peces y los invertebrados acuáticos es bajo. Ahora bien, la información aportada no permite descartar un cierto riesgo para las cianobacterias. Sin una evaluación

correspondiente al nivel II-B, no se pueden obtener más conclusiones sobre el riesgo para las cianobacterias.

3. Medidas para mitigar el riesgo

En este momento no procede considerar la inclusión de restricciones en el RCP, bien sea eliminando sólo indicaciones, bien sea eliminando indicaciones y especies de destino, puesto que no es posible hacer una evaluación concluyente del riesgo para el ecosistema terrestre y para el ecosistema acuático por las razones expuestas. Debido a la ausencia de datos fiables sobre los efectos en las plantas y en los microorganismos, la reducción de la exposición - es decir, la reducción de la PEC_{suelo} mediante la inclusión de restricciones en indicaciones y especies – no excluiría la posibilidad de un riesgo inaceptable.

MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN Y REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

- que no se puede obtener ninguna conclusión sobre la influencia a largo plazo en la transformación del nitrógeno por acción de los microorganismos del suelo;
- que no se puede obtener ninguna conclusión sobre los efectos en las plantas terrestres;
- que, tras examinar los datos disponibles, no se puede excluir la existencia de un riesgo para las cianobacterias;
- que, en la actualidad, no procede considerar la inclusión de restricciones en el RCP, bien sea eliminando sólo indicaciones, bien sea eliminando indicaciones y especies de destino, puesto que no es posible hacer una evaluación concluyente del riesgo para el ecosistema terrestre y para el ecosistema acuático.

Por consiguiente, el CVMP concluye que la solicitud del Pharmasin 1g/g granulos para solución oral y nombres asociados no cumple con los criterios para su autorización en lo que respecta al riesgo medioambiental, tal y como establece el artículo 12(3)(j) de la Directiva 2001/82/EC modificada por la Directiva 2004/28/EU.