

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
DYREARTER, INDGIVELSESVej, ANSØGER/INDEHAVER AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	Lægemiddel-form	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Nederlandene ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Østrig ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Den Tjekkiske Republik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning

¹ Markedsføringstilladelse udstedt

Medlemsstat	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	Lægemiddel-form	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Tyskland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Irland ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Tylmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Rumænien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning

Medlemsstat	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelse	Særnavn	Lægemiddel-form	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Granulat til oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning
Det Forenede Kongerige ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat	Oral opløsning	100 % w/w	Svin, slagtekyllinger, unghøns, kalkuner og kalve	Oral indgivelse i drikkevand, mælk eller mælkeerstatning

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR AFSLAG PÅ UDSTEDELSE AF NYE
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER OG FOR TILBAGEKALDELSE AF EKSISTERENDE
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER**

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING

1. Indledning

Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat og tilknyttede navne præsenteres som vandopløseligt granulat indeholdende tylosintartrat, der er et makrolidantibiotikum. Produktet er en generisk form af referenceproduktet Tylan W.O og skal anvendes på følgende måder:

- Svin: behandling og forebyggelse af Porcin Intestinal Adenomatose (Ileitis) forbundet med *Lawsonia intracellularis* og behandling og forebyggelse af enzootisk lungebetændelse forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoni* og *Mycoplasma hyorhini*
- Kalve: behandling og forebyggelse af lungebetændelse forårsaget af *Mycoplasma spp*
- Kyllinger (slagtekyllinger, unghøns): behandling og forebyggelse af kroniske åndedrætslidelser (CRD) forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae* og behandling og forebyggelse af nekrotisk enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens*
- Kalkuner: behandling og forebyggelse af smitsom sinusitis forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*.

Under den decentraliserede procedure blev der ytret betænkeligheder med hensyn til, om Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat kan udgøre en potentielt alvorlig fare for folkesundheden med hensyn til risikoen for alger og terrestriske planter. Der blev i særdeleshed sat spørgsmålstegn ved, om de fremlagte data var tilstrækkelige med hensyn til virkningerne på vandlevende og terrestriske organismer (trin A), da disse data ikke gør det muligt at drage en konklusion af vurderingen af miljørisikoen.

I sin udtalelse af 10. december 2008 fandt Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP), at den fremlagte undersøgelse af kvælstofomdannelsen var utilstrækkelig, at der ikke kunne drages nogen konkrete konklusioner på grundlag af undersøgelsen, og at de fremlagte forsøgsresultater derfor ikke udelukkede en risiko for mikroorganismene i jorden. Tilsvarende blev undersøgelsen af terrestriske planter anset for at være utilstrækkelig, og på grund af usikkerheden med hensyn til de NOEC-værdier, der blev udledt af undersøgelsen, kunne en risiko for planter ikke udelukkes.

I den detaljerede begrundelse for en revurdering af udtalelsen hævdede Huvepharma NV, at dataene fra undersøgelsen af nitrifikation i jorden og undersøgelsen af plantevækst er i overensstemmelse med de aktuelle retningslinjer og bør anses for at være fyldestgørende. Beslutningen om acceptabiliteten af dataene fra disse undersøgelser var af afgørende betydning for revurderingen, så begge undersøgelser har været genstand for en kritisk revurdering.

2. Vurdering af miljørisikoen

Huvepharma NV fremlagde en miljørisikovurdering for Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat, som i store træk fulgte de fastlagte retningslinjer og anbefalinger. CVMP er dog ikke enig i fremgangsmåden og konklusionerne med hensyn til bestemte dele af vurderingen og dermed i de overordnede konklusioner på vurderingen af miljørisikoen.

Ved fase I-miljørisikovurderingen efter VICH-retningslinjerne fremkommer PEC-værdier (Predicted Environmental Concentrations) i jord for Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat for alle dyrearter produktet er bestemt for over 100 µg/kg, hvorfor en fase II-vurdering er påkrævet. Værdierne for PEC_{jord} er: kalve: 3.199 µg/kg, svin: 1.738 µg/kg, slagtekyllinger: 4.435 µg/kg og kalkuner 2.210 µg/kg.

De aspekter af fase II-vurderingen, der tages i betragtning i denne procedure, er virkningerne på det terrestriske miljø og virkningerne på vandmiljøet.

2.1 Risikoen for det terrestriske miljø

2.1.1 Virkninger på hvirvelløse dyr i jorden

Vurderingen af virkningerne af Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat på hvirvelløse dyr i jorden var baseret på en offentliggjort undersøgelse. Forsøgene omfatter virkningerne af tylosin i koncentrationer på mellem 0 og 5.000 mg/kg jord (tørvægt) på springhaler (collembola), regnorme og enchytræer, men der blev ikke anvendt standardiserede metoder.

På grundlag af den lavest indberettede EC10 på 149 mg/kg (tørvægt) og anvendelse af en vurderingsfaktor på 10, når man frem til en PNEC-værdi på 14,9 mg/kg for hvirvelløse dyr i jord.

Det PEC/PNEC-forhold, der følger heraf, er under 1 for alle fire måldyrearter, og det kan derfor konkluderes, at risikoen for hvirvelløse dyr i jorden er lav.

2.1.1 Virkning på nitratproduktionen hos mikroorganismer i jorden

Der blev fremlagt en undersøgelse af kvælstofomdannelsen i jorden. Undersøgelsen blev gennemført på grundlag af OECD's retningslinje 216, men ikke i henhold til GLP-specifikationerne og med visse ændringer af forsøgsprotokollen. Indberetningen og analysen af resultaterne fulgte ikke OECD's retningslinje. Undersøgelsen blev gennemført med koncentrationer af tylosin i jorden på 7264 µg/kg, hvilket blev udledt at den maksimale PEC-værdi for tylosin i jord som følge af brugen af andre Pharmasin-produkter, og ved 5 gange, 10 gange, 25 gange og 125 gange denne maksimale PEC-værdi.

Undersøgelsen anses for at være behæftet med følgende afvigelser.

Hvis undersøgelsen af nitrifikationen i jorden skal være gyldig, skal forskellene mellem kontrolprøverne være mindre end ±15%. Undersøgelsen lever ikke fuldt ud op til dette kriterium, da forskellen mellem to kontrolprøver af jord på dag 14 var over 15 %.

Der var visse afvigelser fra OECD's retningslinje: Biomassen i forsøgsjorden var lavere end krævet på dag 0. Det var uklart, om jorden havde været opbevaret i over 3 måneder forud for gennemførelsen af undersøgelsen. Den maksimale vandbindingsevne var ikke angivet, så det var ikke muligt at fastslå, om jorden opfyldte kravene til vandindhold under undersøgelsen. Disse afvigelser fra OECD's retningslinje kan have bidraget til de høje standardafvigelser, der ses i nitratproduktionen på alle tidspunkter og ved alle de afprøvede koncentrationer.

Nitratproduktionshastigheden blev ikke opgivet som krævet i OECD's retningslinje. I stedet var koncentrationen af nitrat på hvert tidspunkt angivet. På et senere tidspunkt blev dataene fremlagt i en form, der muliggjorde sammenligning af nitratproduktionen mellem kontroljord og jord med prøvestoffet.

Der var en meget lav nitratproduktion i kontroljorden mellem dag 0 og dag 7, men dette fænomen blev ikke observeret på senere tidspunkter. Valget af 7.264 µg/kg som den laveste PEC-værdi er kritisabel, da den er 1,6 gange højere end den maksimale PEC_{jord}, som anvendelsen af dette produkt resulterer i, men valget var begrundet i rapporten som en konservativ fremgangsmåde.

Forskellen i nitratproduktionen mellem kontrollen og den laveste (1X) PEC-værdi på dag 28 er 23 %, hvilket kun lige er under den maksimale forskel på 25 %, der tillades i OECD's retningslinje. På grund af alle de ovenfor anførte problemer med undersøgelsen giver den omstændighed, at værdien nærmer sig den maksimale tilladte forskel, anledning til bekymring.

Efter en omhyggelig evaluering af alle oplysningerne blev det fastslået, at der ikke kunne drages nogen konkrete konklusioner af denne undersøgelse som følge af dataenes utilstrækkelighed. Resultaterne af undersøgelsen kan ikke anvendes i vurderingen af miljørisikoen.

2.1.3 Virkning på fremkomsten og væksten af planter

Der blev fremlagt en undersøgelse af plantetoksiciteten baseret på OECD's retningslinje 208, som dog ikke blev gennemført i henhold til GLP-specifikationerne. Der blev gennemført en undersøgelse af fem plantearter, en enkimbladet (hvede) og fire tokimbladede (courgette, havebønne, radise og solsikke), for at vurdere virkningerne af tylosintartrat ved koncentrationer, der var et multiplum af den maksimale PEC-værdi for andre Pharmasin-produkter beregnet til 7.264,2 µg/kg, på kimplanternes fremkomst og tidlig vækst af højerestående planter efter eksponering for prøvestoffet i sandholdig lerjord. Kun for courgette lå en enkelt koncentration under denne PEC-værdi (0,25 PEC).

Der blev påvist nogle alvorlige mangler ved planteundersøgelsen. Da spiring (fremkomst) var udtrykt som en procentdel af kontrollen i rapporten, er det ikke muligt at konkludere, at kriteriet om, at fremkomsten af kimplanter skal være mindst 70 %, var opfyldt. Kimplanterne burde ikke fremvise synlige fytotoksiske virkninger (f.eks. klorose, nekrose, visnen, blad og stilkdeformationer), og planterne burde kun udvise normale variationer i vækst og morfologi for den pågældende art. Delvis klorose, omfattende klorose og omfattende klorose med bladvisnen sås hos alle plantearter ved mindst en testkoncentration, men der blev ikke fremlagt information om fytotoksicitet for kontrolgruppen, så det blev konkluderet, at kriteriet ikke var opfyldt. Da resultaterne for kontrolkimplanterne ikke blev indberettet, er det ikke muligt at konkludere, om den gennemsnitlige overlevelse af de fremkomne kontrolkimplanter er mindst 90 % i hele undersøgelsens varighed som krævet i OECD's retningslinje. I hovedundersøgelsen blev testen af hvede, radise og havebønne gennemført 3 uger før testen af courgette og solsikke. Der anføres ikke nogen detaljerede oplysninger om forholdene i drivhuset bortset fra temperaturen i rapporten, så det er umuligt at afgøre, om miljøforholdene var identiske. Da forsøgene blev gennemført med 3 ugers mellemrum, er det usandsynligt at forholdene var de samme.

Mange af de ovenfor beskrevne mangler skyldes dårlig indberetning af undersøgelsen, der ikke følger kravene i OECD's retningslinje og kan være en konsekvens af, at der er anvendt et laboratorium, der ikke opfylder GLP-specifikationerne. Den vigtigste udeladelse i rapporten er de manglende tabeller for alle slutpunkter fastlagt i undersøgelsen, f.eks. er antallet af frø, der spirede, og biomassen (vækst) ikke indberettet for kontrolgrupperne for nogen af de testede planter.

Det er ikke muligt på grundlag af de fremlagte oplysninger at afgøre, om to af kriterierne, nemlig fremspiring af mindst 70 % af kimplanterne og en gennemsnitlig overlevelse af fremspirede kontrolkimplanter på 90 % i løbet af hele undersøgelsens varighed, var opfyldt. De øvrige to acceptabilitetskriterier, nemlig kimplanter, der ikke fremviser synlig fytotoksicitet, og identiske miljøforhold var ikke opfyldt. Det kan ikke på grundlag af de fremlagte oplysninger påvises, at nogen af de krævede acceptabilitetskriterier for denne type undersøgelse er blevet opfyldt.

Planteundersøgelsen opfyldte ikke kravene i VICH's retningslinjer for fase II-undersøgelser med hensyn til vurdering af risikoen for planter. Det første hovedforsøg blev gennemført på hvede, radise og havebønne. Denne del af forsøget kan betragtes som trin A-undersøgelsen af tre arter. Hvis VICH's retningslinje skulle være fulgt ved trin B-forsøget, skulle de mest følsomme arter fra ovenstående forsøg, dvs. radise, have været testet igen sammen med to andre arter fra samme kategori. Dette var ikke tilfældet. I stedet blev der indledt et andet hovedforsøg med kun to nye arter, nemlig courgette og solsikke. Dette forsøg blev indledt tre uger senere end det første forsøg. Som følge heraf anses udformningen af det andet forsøg for at være alvorligt fejlbehæftet, da radise skulle have været medtaget i dette forsøg. Kravene i VICH's retningslinjer var ikke opfyldt.

Den laveste EC50-værdi, der blev fundet i undersøgelsen, var for radise, og den lå på 149,9 mg/kg, og den laveste NOEC- og LOEC-værdi blev bestemt for courgette og lå på henholdsvis 45,4 mg/kg og 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV fremlagde statistiske analyser for de foreslåede LOEC- og NOEC-værdier for de tre arter (courgette, radise og solsikke). Der blev ikke givet nogen begrundelse for, at man ikke havde fastlagt LOEC- og NOEC-værdier for hvede og havebønne. Huvepharma NV insisterede på at anvende undersøgelsen af NOEC-værdier og en vurderingsfaktor på 10 til en trin B-forfining. Den foreslåede NOEC-værdi kan dog ikke accepteres, da der kun blev fremlagt information om den statistiske analyse for tre arter. Derfor blev der fastsat en PNEC-værdi på 1.499 mg/kg på grundlag af den laveste EC50-værdi på 149,9 mg/kg justeret med en vurderingsfaktor på 100. Trin B-forfiningen kan derfor ikke gennemføres.

De PEC/PNEC-forhold, som dette resulterer i, er 1,16 (svin), 2,986 (slagtekyllinger), 1,47 (kalkuner) og 2,13 (kalve), hvilket resulterer i en risikokvotient på over 1, og der er således en potentiel risiko.

Huvepharma NV tilbød ligeledes at forfine risikovurderingen for planter ved at undersøge nedbrydningen under opbevaring af strøelse. Der blev fremlagt en ny undersøgelse og adskillige offentliggjorte undersøgelser, hvor nedbrydningen af tylosin i kvæg-, svine- og fjerkrægødning og blandinger af jord/fjerkrægødning undersøges. Det fremgik dog af nedbrydningsundersøgelsen, at tylosin A ikke kunne påvises. Det kan skyldes, at stoffet er blevet nedbrudt, men det kan også skyldes, at der dannes bundne restkoncentrationer, der kan blive frigivet i jorden.

I en undersøgelse af kalkunstrøelse beskrives en hurtig nedbrydning af tylosin under aerobe og sterile forhold med en halveringstid (DT_{50}) på 4,9 dage. Andre undersøgelser af nedbrydningen i gødning tyder på, at bionedbrydningen spiller en væsentlig rolle, hvilket resulterer i forskelle mellem sterile og ikke sterile forhold, som ikke observeres i denne bestemte undersøgelse. Oplysninger om DT_{50} i gødning i litteraturen og fra nedbrydningsundersøgelsen var stort set ens. DT_{50} -værdien på 7,6 dage for hønseekscrementer kan accepteres som en realistisk konservativ værdi. På grundlag af de fremlagte oplysninger om nedbrydning i gødning mener CVMP dog ikke, at metoden med samlet restkoncentration kan opgives for tylosin.

Selv med den foreslåede forfining med hensyn til nedbrydning i gødning opnås der en risikokvotient på over 1, når vurderingen af virkningen på planter baseres på EC50-værdien justeret med en vurderingsfaktor på 100.

Risikoen for planter kan ikke bestemmes på grundlag af de fremlagte data.

Undersøgelsesresultaterne kan derfor ikke betragtes som pålidelige, og de kan ikke anvendes i vurderingen af miljørisikoen.

2.1.4 Sammenfatning af risikovurderingen for det terrestriske miljø

De fremlagte data tydede ikke på en risiko for hvirvelløse dyr i jorden.

På grund af upålideligheden af de fremlagte data om virkningerne af tylosin på nitrifikationen i jorden kan der ikke drages nogen konklusioner om virkningerne af Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat på mikroorganismene i jorden. Der er behov for en ny undersøgelse med en vurdering af nitratproduktionen til efter dag 28, hvis der skal drages en konklusion om risikoen for mikroorganismene i jorden.

Da undersøgelsen af plantefremkomst og plantevækst ikke opfylder nogen af gyldighedskriterierne for en sådan undersøgelse, findes der ingen PNEC-værdier for planter, og der kan derfor ikke drages nogen konklusion om virkningerne af Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat på terrestriske planter. Der er behov for en ny undersøgelse, hvis der skal drages en konklusion om risikoen for planter.

I øjeblikket kan en risiko for det terrestriske miljø ikke udelukkes.

2.2 Risiko for vandlevende organismer

2.2.1 Forudsigelse af koncentrationer i overfladevand

Koncentrationerne af tylosin i overfladevand og grundvand blev skønnet ved anvendelse af metoder beskrevet i CVMP's "Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). $PEC_{\text{grundvand}}$ for svin, slagtekyllinger, kalkuner og kalve blev beregnet til henholdsvis 6,43, 16,4, 8,17 og 11,8 $\mu\text{g/l}$. $PEC_{\text{overfladevand}}$ for de samme arter blev beregnet til henholdsvis 2,14, 5,47, 2,72 og 3,93 $\mu\text{g/l}$.

Disse PEC-værdier blev anset for at være acceptable.

2.2.2 Virkninger på alger (cyanobakterier)

Der blev fremlagt en undersøgelse, som var blevet gennemført for at vurdere virkningen af tylosintartrat på fremvæksten af ferskvandscyanobakterier *Anabaena flos-aquae*. Undersøgelsen blev gennemført i henhold til OECD's retningslinje 201. *Anabaena flos-aquae* blev udsat for en vandig opløsning af tylosintartrat i forskellige koncentrationer i 72 timer. Testkoncentrationerne faldt i løbet af testperioden, og det blev derfor anset for at være berettiget at basere resultaterne på det geometriske gennemsnit af de målte testkoncentrationer. EC_{50} -værdier baseret på det geometriske gennemsnit af testkoncentrationen var 1,5 mg/l for hæmning af vækstraten og 0,42 mg/l for hæmning af produktiviteten. På grundlag af denne EC_{50} -værdi blev der beregnet en PNEC på 4,2 $\mu\text{g/l}$ (PNEC svarende til $EC_{50}/100$). Vurderingsfaktoren på 100 er i overensstemmelse med VICH's GL38 retningslinje.

Et tidligere indberettet slutpunkt for *Microcystis aeruginosa* blev ikke anvendt i vurderingen, da det ikke var i overensstemmelse med OECD's retningslinje 201.

Anvendes ovennævnte PNEC-værdi og de skønnede værdier for $PEC_{\text{overfladevand}}$, er alle de afledte PEC/PNEC-forhold for svin, kalkuner og kalve under 1. Det PEC/PNEC-forhold, der blev afledt ved at anvende PEC for slagtekyllinger (5,47 $\mu\text{g/l}$), var 1,30, hvilket indikerer, at der er en risiko for toksicitet for cyanobakterier (blågrønner).

På grund af denne tilsyneladende miljörisiko gennemførte Huvepharma NV yderligere undersøgelser med det formål at forfine PEC-skønnene ved at anvende modellering på et højere trin og data for nedbrydning i gødning.

Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat blev vurderet ved hjælp af de modeller, der er udviklet af Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use (FOCUS) som anbefalet i CVMP's "Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). For størstedelen af de undersøgte klima- og vandområdescenarier var tylosinkoncentrationerne under 0,001 $\mu\text{g/l}$. Den maksimale forventede koncentration i overfladevand var 4,44 $\mu\text{g/l}$.

En sammenligning af koncentrationerne i overfladevand opnået ved anvendelse af FOCUS-modeller med en fast PNEC-værdi (4,2 $\mu\text{g/l}$) viste for alle de undersøgte scenarier bortset fra et, at de forventede koncentrationer af tylosin lå under de forventede nuleffektkoncentrationer. Anvendes den maksimale forventede koncentration i overfladevand for Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat (4,44 $\mu\text{g/l}$), er PEC/PNEC-forholdet imidlertid 1,1.

Da de koncentrationer, der skønnes ved anvendelse af FOCUS-modellering repræsenterer maksimalværdier og dermed overvurderer risiciene, beregnede Huvepharma NV den tidsvægtede gennemsnitskoncentration (TWA PEC) og genbereggede PEC/PNEC-forholdet for det scenario, hvor der var en risiko. TWA PEC blev beregnet over 3 dage, da dette svarer til varigheden af undersøgelsen af blågrønner (cyanobakterier). Ved hjælp af denne fremgangsmåde konkluderede Huvepharma NV, at den maksimale forventede koncentration i overfladevandet kunne ændres fra 4,44 $\mu\text{g/l}$ til 1,77 $\mu\text{g/l}$, hvilket førte til et TWA PEC/PNEC-forhold på 0,42. Ifølge ansøgeren viser

dette, at Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat ikke indebærer nogen risiko for blågrønalger (cyanobakterier).

Huvepharma NV mente også, at der kunne foretages en yderligere forfining for at tage højde for nedbrydningen under opbevaring af gødning som drøftet ovenfor i forbindelse med fytotoksicitet. Dette ville resultere i, at TWA PEC nedbringes fra 1,77 µg/l til 0,40 µg/l, hvilket fører til et PEC/PNEC-forhold på 0,10.

CVMP mente dog, at de forfininger af PEC, der var foretaget ved anvendelse af FOCUS-modellering, gav anledning til bekymring, navnlig anvendelsen af det tidsvægtede gennemsnit i tilknytning til den følsomme undersøgelse af cyanobakterier og anvendelsen af en DT₅₀-værdi på 19,15 dage i FOCUS-modellerne, når det geometriske gennemsnits-DT₅₀ fremlagt af Huvepharma NV var 51 dage. Endvidere kan forfiningen for nedbrydning i gødning ikke accepteres, og udvalget mente derfor ikke på grundlag af de tilgængelige data, at det var hensigtsmæssigt at opgive metoden med den samlede restkoncentration i vurderingen af Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat.

Udvalget bemærkede ligeledes med hensyn til undersøgelsen af cyanobakterier (blågrønalger), at en forfining i henhold til anbefalingerne i trin II-B, der anvender undersøgelsen af NOEC sammen med en vurderingsfaktor på 10, ville være en mere logisk fremgangsmåde.

2.2.3 Virkninger på hvirvelløse vanddyr

Virkningerne på *Daphnia magna* blev bestemt på grundlag af data fra den offentliggjorte litteratur. EC50-værdien for 48 timers overlevelse af *Daphnia magna* udsat for tylosintartrat var 680 mg/l. PNEC (EC50/1000) blev derfor fastsat til 680 µg/l. Vurderingsfaktoren på 1000 er i overensstemmelse med VICH's GL38 retningslinje.

På grundlag af disse data og de anslåede værdier for PEC_{overfladevand} var PEC/PNEC-forholdet under 1, hvilket tyder på en lav risiko for hvirvelløse vanddyr.

2.2.4 Virkninger på fisk

Der blev fremlagt en undersøgelse, der havde til formål at vurdere den akutte toksicitet af tylosintartrat på regnbueørred (*Oncorhynchus mykiss*). Undersøgelsen blev gennemført i henhold til OECD's retningslinje 203. Testfisken blev udsat for en vandig opløsning af tylosintartrat ved en enkelt koncentration på 100 mg/l i en periode på 96 timer ved en temperatur på omkring 14 °C under semistatistiske testforhold. LC50-værdien ved 96 timer baseret på den nominelle testkoncentration var højere end 100 mg/l, og NOEC-værdien var tilsvarende 100 mg/l. Det konkluderedes, at EC50-værdien fra denne undersøgelse var højere end 100 mg/l, og PNEC-værdien (EC50/1000) konkluderedes at være højere end 100 µg/l. Vurderingsfaktoren på 1000 er i overensstemmelse med VICH's GL38 retningslinje.

Anvendes data fra ovennævnte undersøgelse og de anslåede værdier for PEC_{overfladevand}, var alle PEC/PNEC-forhold under 1, hvilket tyder på en lav risiko for fisk.

2.2.5 Sammenfatning af risikovurderingen for vandlevende organismer

Der forventes en lav risiko for fisk og hvirvelløse vanddyr. På grundlag af de fremlagte oplysninger kan en risiko for cyanobakterier dog ikke udelukkes. Uden en trin II-B vurdering kan der ikke drages nogen yderligere konklusioner om risikoen for cyanobakterier.

3. Risikobegrænsende foranstaltninger

En begrænsning af produktresuméet ved at fjerne enten indikationer alene eller dyrearter produktet er bestemt for og indikationer er ikke i øjeblikket hensigtsmæssig, da der ikke af ovennævnte årsager kan gennemføres en afgørende vurdering af risikoen for det terrestriske miljø og vandmiljøet. Manglen på pålidelige oplysninger om virkningerne på planter og mikroorganismer

betyder, at en nedbringelse af eksponeringen, dvs. en nedbringelse af PEC_{jord} ved at begrænse indikationerne og arterne ikke ændrer muligheden for en uacceptabel risiko.

BEGRUNDELSER FOR AFSLAG PÅ OG TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Der kan ikke drages nogen konklusioner om den langsigtede indvirkning på jordbakteriernes kvælstofomsætning.
- Der kan ikke drages nogen konklusioner om virkningerne på terrestriske planter.
- En risiko for cyanobakterier kan ikke udelukkes på grundlag af de tilgængelige data.
- En begrænsning af produktresuméet ved at fjerne enten indikationer alene eller dyrearter produktet er bestemt for og indikationer er i øjeblikket uhensigtsmæssig, da der ikke kan gennemføres nogen afgørende vurdering af risikoen for det terrestriske miljø og vandmiljøet -

er CVMP af den opfattelse, at ansøgningen om markedsføringstilladelse for Pharmasin 100 % w/w vandopløseligt granulat og tilknyttede navne ikke opfylder kriterierne for godkendelse for så vidt angår miljørisikoen som nedsat i paragraf 12(3)(j) i direktiv 2001/82/EC, som ændret ved direktiv 2004/28/EC.