

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKE DES TIERARZNEIMITTELS, DER TIERARTEN, DER ART DER ANWENDUNG UND DES ANTRAGSTELLERS/INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

| <b>Mitgliedstaat</b>     | <b>Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b> | <b>Phantasiebezeichnung</b>                          | <b>Darreichungsform</b>                                     | <b>Stärke</b> | <b>Tierarten</b>  | <b>Häufigkeit und Art der Anwendung</b>                                 |
|--------------------------|---|--|---|---------------|---|---|
| Niederlande <sup>1</sup> | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Österreich <sup>1</sup>  | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 1g/g<br>Granulat zur<br>Herstellung        | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Belgien                  | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Bulgarien                | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Tschechische Republik    | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Dänemark                 | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |

<sup>1</sup> Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt

| <b>Mitgliedstaat</b> | <b>Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b> | <b>Phantasiebezeichnung</b>                          | <b>Darreichungsform</b>                                     | <b>Stärke</b> | <b>Tierarten</b>  | <b>Häufigkeit und Art der Anwendung</b>                                 |
|----------------------|---|--|---|---------------|---|---|
| Deutschland          | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Ungarn               | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Irland <sup>1</sup>  | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Italien              | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Tylmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat  | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Polen                | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Portugal             | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Rumänien             | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |

| <b>Mitgliedstaat</b>                   | <b>Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b> | <b>Phantasiebezeichnung</b>   | <b>Darreichungsform</b>                                     | <b>Stärke</b> | <b>Tierarten</b>  | <b>Häufigkeit und Art der Anwendung</b>                                 |
|--|---|---|---|---------------|---|---|
| Spanien                                | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 1g/g<br>Granulat zur<br>Herstellung einer<br>Lösung zum<br>Eingeben | Granulat zur<br>Herstellung<br>einer Lösung<br>zum Eingeben | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |
| Vereinigtes<br>Königreich <sup>1</sup> | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgien    | Pharmasin 100 %<br>W/W Wasser-<br>lösliches Granulat                          | Lösung zum<br>Eingeben                                      | 100 % w/w     | Schweine, Masthähnchen,<br>Junghennen, Truthühner und<br>Kälber | Orale Verabreichung über<br>Trinkwasser, Milch oder<br>Milchaustauscher |

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE  
VERWEIGERUNG DER ERTEILUNG NEUER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN UND FÜR DEN WIDERRUF BESTEHENDER GENEHMIGUNGEN FÜR  
DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **GESAMTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG**

### **1. Einleitung**

Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat und damit verbundene Bezeichnungen ist ein wasserlösliches Granulat, welches Tylosintartrat, ein Makrolidantibiotikum, enthält. Das Arzneimittel ist ein Generikum des Referenzarzneimittels Tylan W.O und soll folgendermaßen angewendet werden:

- Bei Schweinen: zur Behandlung und Vorbeugung der porcinen intestinalen Adenomatose (Ileitis) im Zusammenhang mit *Lawsonia intracellularis* sowie zur Behandlung und Vorbeugung der enzootischen Pneumonie, verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* und *Mycoplasma hyorhinis*;
- Bei Kälbern: zur Behandlung und Vorbeugung der durch *Mycoplasma spp* verursachten Pneumonie;
- Bei Hühnern (Masthähnchen, Junghennen): zur Behandlung und Vorbeugung von chronischen Atemwegserkrankungen, die durch *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma synoviae* verursacht werden, und zur Behandlung und Vorbeugung der durch *Clostridium perfringens* verursachten nekrotischen Enteritis;
- Bei Truthühnern: zur Behandlung und Vorbeugung der durch *Mycoplasma gallisepticum* verursachten infektiösen Sinusitis.

Während des dezentralisierten Verfahrens wurden Bedenken vorgebracht, dass Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit aufgrund des Risikos für Algen und Landpflanzen darstellen könnte. Insbesondere die Angemessenheit der vorgelegten Daten in Bezug auf die Wirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen (Stufe A) wurde infrage gestellt, da diese Daten keine Schlussfolgerungen zur Bewertung der Umweltrisiken erlauben.

In seinem Gutachten vom 10. Dezember 2008 war der CVMP der Ansicht, dass die vorgelegte Stickstofftransformationsstudie unzureichend war und keine eindeutigen Schlussfolgerungen zuließ, weshalb die vorgelegten Testergebnisse ein Risiko für Bodenmikroorganismen nicht ausschlossen. Auch die Studie mit Landpflanzen wurde als unzureichend angesehen, und aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die in der Studie abgeleiteten NOEC-Werte konnte ein Risiko für Pflanzen nicht ausgeschlossen werden.

In der ausführlichen Begründung für die erneute Überprüfung des Gutachtens vertrat Huvepharma NV den Standpunkt, dass die Daten aus der Bodennitrifikationsstudie und der Pflanzenwachstumsstudie mit den aktuellen Leitlinien im Einklang stehen und als schlüssig betrachtet werden sollten. Die Entscheidung über die Akzeptanz der Daten aus diesen Studien war von zentraler Bedeutung für die erneute Überprüfung, weshalb beide Studien noch einmal sorgfältig beurteilt wurden.

### **2. Bewertung des Umweltrisikos**

Huvepharma NV legte eine Umweltrisikobewertung für Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat vor, die im Großen und Ganzen den etablierten Leitlinien und Empfehlungen entsprach. Der CVMP stimmt jedoch nicht mit der Vorgehensweise und den Schlussfolgerungen in Bezug auf bestimmte Teile der Bewertung und daher auch nicht mit den Gesamtschlussfolgerungen der Umweltrisikobewertung überein.

Die Phase I der Umweltrisikobewertung gemäß der VICH-Leitlinie ergibt für Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat voraussichtliche Umweltkonzentrationen (PEC-Werte) im Boden von über 100 µg/kg für alle Zieltierarten, weshalb eine Bewertung der Phase II erforderlich ist. Die PEC<sub>Boden</sub>-

Werte betragen: Kälber 3 199 µg/kg, Schweine 1 738 µg/kg, Masthähnchen 4 435 µg/kg und Truthühner 2 210 µg/kg.

Die in diesem Verfahren berücksichtigten Aspekte der Phase-II-Bewertung sind die Wirkungen auf das terrestrische Kompartiment und die Wirkungen auf das aquatische Kompartiment.

## **2.1 Risiko für das terrestrische Kompartiment**

### **2.1.1 Wirkungen auf Bodenwirbellose**

Die Bewertung der Wirkungen von Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat auf Bodenwirbellose stützte sich auf eine veröffentlichte Studie. Die Versuche umfassen die Wirkungen von Tylosin in Konzentrationen von 0 bis 5000 mg/kg Boden (Trockengewicht) auf Collembolen, Regenwürmer und Enchytraeiden, wobei jedoch keine Standardmethoden verwendet wurden.

Basierend auf dem niedrigsten berichteten EC10-Wert von 149 mg/kg (Trockengewicht) und unter Anwendung eines Bewertungsfaktors (AF) von 10 kann ein PNEC-Wert von 14,9 mg/kg für Bodenwirbellose abgeleitet werden.

Die resultierenden PEC/PNEC-Verhältnisse liegen für alle vier Zieltierarten unter 1. Daraus ergibt sich, dass das Risiko für Bodenwirbellose gering ist.

### **2.1.2 Wirkung auf die Nitratproduktion durch Bodenmikroorganismen**

Es wurde eine Bodenstickstoff-Transformationsstudie vorgelegt. Diese Studie wurde auf der Grundlage der OECD-Leitlinie 216, jedoch nicht gemäß GLP-Grundsätzen und mit einigen Änderungen der Prüfvorschrift durchgeführt. Die Berichterstattung und Analyse der Ergebnisse entsprachen nicht der OECD-Leitlinie. Die Studie wurde mit Konzentrationen von Tylosin im Boden von 7 264 µg/kg, die aus dem PEC-Höchstwert von Tylosin im Boden infolge der Verwendung von anderen Pharmasin-Produkten abgeleitet wurden, sowie mit dem 5-Fachen, 10-Fachen, 25-Fachen und 125-Fachen dieses PEC-Höchstwertes durchgeführt.

Die Studie leidet unter einer Reihe von Abweichungen, die im Folgenden beschrieben werden.

Damit die Bodennitrifikationsstudie stichhaltig ist, sollte der Unterschied zwischen Kontrollreplikaten kleiner als  $\pm 15\%$  sein. Die Studie erfüllt dieses Kriterium nicht vollständig, da die Unterschiede zwischen zwei Replikaten von Kontrollboden am Tag 14 größer als 15 % waren.

In einigen Punkten wurde von der OECD-Leitlinie abgewichen: Die Biomasse im Testboden war am Tag 0 geringer als vorgeschrieben; es war nicht klar, ob der Boden vor der Durchführung der Studie mehr als drei Monate lang gelagert worden war; das maximale Wasserhaltevermögen wurde nicht angegeben, sodass nicht festgestellt werden konnte, ob der Boden den Anforderungen an den Feuchtigkeitsgehalt während der Studie entsprach. Diese Abweichungen von der OECD-Leitlinie trugen möglicherweise zu den hohen Standardabweichungen der Nitratproduktion zu jedem Zeitpunkt und bei jeder der geprüften Konzentrationen bei.

Die Nitratproduktionsrate wurde nicht wie in der OECD-Leitlinie gefordert angegeben; stattdessen wurde die Nitratkonzentration für jeden Zeitpunkt angegeben. Später wurden Daten in einer Form vorgelegt, die den Vergleich der Nitratproduktion zwischen den Kontroll- und Behandlungsböden ermöglichte.

Die Nitratproduktion im Kontrollboden war an den Tagen 0 bis 7 sehr gering, doch dieses Phänomen wurde zu späteren Zeitpunkten nicht beobachtet. Die Wahl von 7 264 µg/kg als niedrigster PEC-Wert kann kritisiert werden, da dieser Wert um das 1,6-Fache höher ist als der höchste PEC<sub>Boden</sub>-Wert, der durch Anwendung dieses Arzneimittels erreicht wird. Im Bericht wurde die Wahl dieses Wertes jedoch als vorsichtiger Ansatz begründet.

Der Unterschied in der Nitratproduktion zwischen der Kontrolle und dem niedrigsten (1X) PEC-Wert nach 28 Tagen beträgt 23 % und liegt somit knapp unter dem in der OECD-Leitlinie erlaubten

Höchstwert von 25 %. In Anbetracht aller oben dargelegten Probleme mit der Studie ist die Tatsache, dass der Wert nahe dem zulässigen Höchstunterschied liegt, besorgniserregend.

Nach sorgfältiger Beurteilung aller Informationen ist der Ausschuss der Ansicht, dass aufgrund der Unzulänglichkeit der vorgelegten Daten keine endgültigen Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie können nicht für die Umweltrisikobewertung verwendet werden.

### **2.1.3 Wirkung auf Austreiben und Wachstum von Pflanzen**

Es wurde eine Pflanzentoxizitätsstudie auf der Grundlage der OECD-Leitlinie 208, die jedoch nicht GLP-konform durchgeführt wurde, vorgelegt. Die Studie an fünf Pflanzenarten, einer Einkeimblättrigen (Weizen) und vier Zweikeimblättrigen (Zucchini, Bohne, Rettich und Sonnenblume), wurde durchgeführt, um die Wirkungen von Tylosintartrat in Konzentrationen von Vielfachen des für andere Pharmasin-Arzneimittel berechneten PEC-Höchstwertes von 7 264,2 µg/kg auf das Austreiben von Sämlingen und das frühe Wachstum von höheren Pflanzen nach Exposition gegenüber der Prüfsubstanz in sandigem Lehmboden zu untersuchen. Nur bei Zucchini lag eine Konzentration unter diesem PEC-Wert (0,25 PEC).

Es wurden einige gravierende Mängel in der Pflanzenstudie festgestellt. Da die Keimung (Austreiben) im Bericht als Prozentsatz der Kontrolle angegeben wurde, kann nicht ermittelt werden, ob das Kriterium, dass mindestens 70 % Keimlinge austreiben, erfüllt war. Die Sämlinge sollten keine sichtbaren phytotoxischen Wirkungen (z. B. Chlorose, Nekrose, Welken, Blatt- und Stängeldeformationen) zeigen, und die Pflanzen sollten nur eine normale Variation in Wachstum und Morphologie für die betreffende Pflanzenart aufweisen. Bei allen Pflanzenarten wurde in mindestens einer Prüfkonzentration eine partielle Chlorose, ausgedehnte Chlorose oder ausgedehnte Chlorose mit Blattwelke beobachtet, doch es wurden keine Informationen zur Phytotoxizität für die Kontrollen vorgelegt. Deshalb wurde dieses Kriterium als nicht erfüllt betrachtet. Da die Ergebnisse der Kontrollsämlinge nicht berichtet wurden, ist nicht feststellbar, ob das mittlere Überleben von ausgetriebenen Kontrollsämlingen mindestens 90 % für die Dauer der Studie beträgt, wie in der OECD-Leitlinie gefordert. In der Hauptstudie wurde die Prüfung mit Weizen, Rettich und Bohne drei Wochen vor der Prüfung mit Zucchini und Sonnenblume durchgeführt. Es sind, abgesehen von den Temperaturen, keine genauen Aufzeichnungen über die Gewächshausbedingungen im Bericht enthalten, sodass nicht festgestellt werden kann, ob die Umgebungsbedingungen gleich waren. Da die Prüfungen im Abstand von drei Wochen durchgeführt wurden, ist es unwahrscheinlich, dass die Bedingungen gleich waren.

Viele der oben beschriebenen Mängel beruhen auf der schlechten Dokumentation der Studie, die den Anforderungen der OECD-Leitlinie nicht genügt und möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass ein nicht GLP-konformes Labor verwendet wurde. Das Hauptversäumnis des Studienberichts ist das Fehlen von Tabellen für alle in der Studie bestimmten Endpunkte. So werden zum Beispiel für keine der geprüften Pflanzen die Anzahl der keimenden Samen und die Biomasse (Wachstum) in der Kontrollgruppe angegeben.

Auf der Grundlage der vorgelegten Informationen kann nicht festgestellt werden, ob zwei der Kriterien, das Austreiben von mindestens 70 % Sämlingen und ein mittleres Überleben von ausgetriebenen Kontrollsämlingen von mindestens 90 % für die Dauer der Studie, erfüllt waren. Die anderen beiden Akzeptanzkriterien – Sämlinge ohne sichtbare Phytotoxizität und identische Umweltbedingungen – waren nicht erfüllt. Anhand der vorgelegten Informationen kann nicht gezeigt werden, dass die geforderten Akzeptanzkriterien für diese Art von Studie erfüllt wurden.

Die Pflanzenstudie genügte nicht den Anforderungen der VICH-Leitlinie für die Phase II der Bewertung des Risikos für Pflanzen. Der erste Hauptversuch wurde mit Weizen, Rettich und Bohnen durchgeführt. Dieser Teil des Versuchs kann als Studie der Stufe A mit drei Pflanzenarten betrachtet werden. Um beim Übergang zur Stufe B die VICH-Leitlinie einzuhalten, hätte die



empfindlichste Pflanzenart aus dem obigen Versuch, d. h. Rettich, zusammen mit zwei zusätzlichen Arten derselben Kategorie erneut getestet werden müssen. Dies war nicht der Fall. Stattdessen wurde ein zweiter Hauptversuch mit nur zwei zusätzlichen Pflanzenarten, Zucchini und Sonnenblume, begonnen. Dieser Versuch begann drei Wochen später als der erste Versuch. Deshalb ist der Ausschuss der Ansicht, dass das Design des zweiten Versuchs gravierend mangelhaft ist, da Rettich in diesen Versuch hätte einbezogen werden sollen. Die Anforderungen der VICH-Leitlinien waren somit nicht erfüllt.

Die niedrigste EC50 wurde in dieser Studie für Rettich bestimmt und betrug 149,9 mg/kg. Die niedrigsten NOEC- und LOEC-Werte wurden mit 45,4 mg/kg bzw. 90,8 mg/kg für Zucchini bestimmt.

Huvepharma NV legte die statistische Analyse für die vorgeschlagenen LOEC- und NOEC-Werte für die drei Pflanzenarten (Zucchini, Rettich und Sonnenblume) vor. Es wurde keine Begründung dafür angegeben, dass keine LOEC- und NOEC-Werte für Weizen und Bohne ermittelt wurden.

Huvepharma NV bestand auf der Verwendung der NOEC-Werte der Studie und eines AF von 10 für eine verfeinerte Studie der Stufe B. Der vorgeschlagene NOEC-Wert kann jedoch nicht akzeptiert werden, da nur für drei Pflanzenarten Informationen zur statistischen Analyse vorgelegt wurden. Deshalb wurde ein PNEC-Wert von 1,499 mg/kg basierend auf der niedrigsten EC50 von 149,9 mg/kg unter Anwendung eines AF von 100 ermittelt. Eine Verfeinerung der Stufe B ist daher nicht möglich.

Die resultierenden PEC/PNEC-Verhältnisse sind 1,16 (Schweine), 2,986 (Masthähnchen), 1,47 (Truthühner) und 2,13 (Kälber), d. h., es ergibt sich ein Risikoquotient (RQ) über 1, der auf ein potenzielles Risiko hindeutet.

Huvepharma NV schlug außerdem vor, die Risikobewertung für Pflanzen durch Berücksichtigung des Abbaus während der Stallmistlagerung zu verfeinern. Hierzu wurden eine neue Studie und mehrere veröffentlichte Studien vorgelegt, die den Abbau von Tylosin in Rinder-, Schweine- und Geflügeldung sowie Boden-/Geflügeldung-Gemischen untersuchen. Die Abbaustudie zeigte jedoch, dass Tylosin A nicht nachweisbar war. Dies könnte auf den Abbau der Substanz zurückzuführen sein, könnte aber genauso durch die Bildung von gebundenen Rückständen, die im Boden verfügbar werden könnten, verursacht worden sein.

Eine Studie mit Truthahn-Einstreu beschreibt eine rasche Abnahme von Tylosin unter aeroben und sterilen Bedingungen mit einer Halbwertszeit ( $DT_{50}$ ) von 4,9 Tagen. Andere Abbaustudien mit Dung deuten auf eine ähnliche Bedeutung des biologischen Abbaus hin, wobei Unterschiede zwischen sterilen und unsterilen Bedingungen bestehen, die in der oben genannten Studie nicht beobachtet wurden. Der in der Literatur angegebene  $DT_{50}$ -Wert in Dung und das Ergebnis der Abbaustudie waren weitgehend ähnlich. Der  $DT_{50}$ -Wert von 7,6 Tagen für Hühnerexkrememente kann als realistischer vorsichtiger Wert akzeptiert werden. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten zum Abbau in Dung ist der CVMP jedoch der Ansicht, dass vom Konzept des Gesamtrückstandes für Tylosin nicht abgegangen werden kann.

Selbst mit der vorgeschlagenen Verfeinerung für den Abbau im Dung ergeben sich Risikoquotienten (RQ) über 1, wenn sich die Wirkungsbewertung für Pflanzen auf die EC50 mit einem AF von 100 stützt.

Das Risiko für Pflanzen kann auf der Grundlage der eingereichten Daten nicht bestimmt werden.

Die Ergebnisse der Studie können nicht als verlässlich betrachtet und nicht für die Umweltrisikobewertung verwendet werden.

#### **2.1.4 Zusammenfassung der Risikobewertung für das terrestrische Kompartiment**

Die vorgelegten Daten ergaben keinen Hinweis auf ein Risiko für Bodenwirbellose.

Aufgrund der Unzuverlässigkeit der vorgelegten Daten zu den Wirkungen von Tylosin auf die Bodennitrifikation sind keine Schlussfolgerungen zu den Wirkungen von Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat auf Bodenmikroorganismen möglich. Es wäre eine neue Studie zur Untersuchung der Nitratproduktion bis nach dem 28. Tag erforderlich, um Schlussfolgerungen zum Risiko für Bodenmikroorganismen ziehen zu können.

Da die Studie zum Austreiben und Wachstum von Pflanzen keinem der Gültigkeitskriterien für eine derartige Studie entspricht, liegen keine PNEC-Werte für Pflanzen vor. Daher kann keine Schlussfolgerung über die Wirkungen von Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat auf terrestrische Pflanzen gezogen werden. Um Schlussfolgerungen zum Risiko für Pflanzen ziehen zu können, wäre eine neue Studie erforderlich.

Ein Risiko für das terrestrische Kompartiment kann gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden.

## **2.2 Risiko für Wasserorganismen**

### **2.2.1 Vorhersage von Konzentrationen in Oberflächengewässern**

Die Konzentrationen von Tylosin in Oberflächengewässern und Grundwasser wurden mit Methoden abgeschätzt, die in der CVMP Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products (Überarbeitete CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln) (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) beschrieben werden. Es wurden  $PEC_{\text{Grundwasser}}$ -Werte für Schweine, Masthähnchen, Truthühner und Kälber von 6,43, 16,4, 8,17 bzw. 11,8 µg/l berechnet. Die berechneten  $PEC_{\text{Oberflächengewässer}}$ -Werte für dieselben Tierarten betragen 2,14, 5,47, 2,72 bzw. 3,93 µg/l.

Diese PEC-Werte wurden als akzeptabel betrachtet.

### **2.2.2 Wirkungen auf Algen (Cyanobakterien)**

Es wurde eine Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tylosintartrat auf das Wachstum des Süßwasser-Cyanobakteriums *Anabaena flos-aquae* vorgelegt. Diese Studie wurde gemäß der OECD-Leitlinie 201 durchgeführt. *Anabaena flos-aquae* wurde 72 Stunden lang unterschiedlichen Konzentrationen einer wässrigen Lösung von Tylosintartrat ausgesetzt. Die Prüfkonzentrationen nahmen im Verlauf des Prüfzeitraums ab, weshalb es als gerechtfertigt betrachtet wurde, die Ergebnisse auf der Basis des geometrischen Mittelwertes der gemessenen Prüfkonzentrationen zu bestimmen. Die EC50-Werte auf der Grundlage des geometrischen Mittelwertes der Prüfkonzentration betragen 1,5 mg/l für die Hemmung der Wachstumsgeschwindigkeit und 0,42 mg/l für die Hemmung der Ausbeute. Basierend auf diesem EC50-Wert wurde ein PNEC-Wert von 4,2 µg/l berechnet (PNEC gleich  $EC50/100$ ); der Bewertungsfaktor (AF) von 100 entspricht der VICH-Leitlinie GL38.

Ein früher berichteter Endpunkt für *Microcystis aeruginosa* wurde für die Bewertung nicht verwendet, weil er nicht der einschlägigen OECD-Leitlinie 201 entsprach.

Die aus dem obigen PNEC-Wert und den geschätzten  $PEC_{\text{Oberflächengewässer}}$ -Werten abgeleiteten PEC/PNEC-Verhältnisse für Schweine, Truthühner und Kälber lagen alle unter 1. Das mit dem PEC-Wert für Masthähnchen (5,47 µg/l) abgeleitete PEC/PNEC-Verhältnis betrug hingegen 1,30, was auf ein Toxizitätsrisiko für Cyanobakterien (Blaugrünalgen) hindeutet.

Aufgrund dieses offensichtlichen Umweltrisikos führte Huvepharma NV weitere Untersuchungen mit dem Ziel durch, die PEC-Schätzungen mit höherstufigen Modellen und Daten zum Dungabbau zu verfeinern.

Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat wurde mit den Modellen untersucht, die vom Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use (FOCUS) entwickelt und in der CVMP Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products (Überarbeitete CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln)

(EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) empfohlen werden. In den meisten untersuchten Klima- und Gewässerszenarien lagen die Tylosin-Konzentrationen unter 0,001 µg/l. Die höchste erwartete Oberflächengewässer-Konzentration betrug 4,44 µg/l.

Ein Vergleich der mit den FOCUS-Modellen ermittelten Oberflächengewässer-Konzentrationen mit dem berechneten PNEC-Wert (4,2 µg/l) zeigte, dass die voraussichtlichen Konzentrationen von Tylosin für alle untersuchten Szenarien bis auf eines unter den voraussichtlichen No-Effect-Konzentrationen lagen. Bei Verwendung der höchsten voraussichtlichen Oberflächengewässer-Konzentration von Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat (4,44 µg/l) betrug das PEC/PNEC-Verhältnis jedoch 1,1.

Da die mit FOCUS-Modellen geschätzten Konzentrationen Spitzenwerte darstellen und deshalb die Risiken überschätzen, berechnete Huvepharma NV die zeitgewichtete Durchschnittskonzentration (TWA PEC) und führte eine Neuberechnung des PEC/PNEC-Verhältnisses für das Szenario, das ein Risiko angedeutet hatte, durch. Der zeitgewichtete durchschnittliche PEC-Wert wurde entsprechend der Dauer der Studie mit Blaugrünalgen (Cyanobakterien) über drei Tage berechnet. Demnach gelangte Huvepharma NV zu dem Schluss, dass die höchste voraussichtliche Oberflächengewässer-Konzentration von 4,44 µg/l in 1,77 µg/l geändert werden konnte, was zu einem zeitgewichteten PEC/PNEC-Verhältnis von 0,42 führte, das dem Antragsteller zufolge darauf hindeutet, dass Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat kein Risiko für Blaugrünalgen (Cyanobakterien) darstellt.

Nach Ansicht von Huvepharma NV könnte außerdem eine weitere Verfeinerung vorgenommen werden, um dem Abbau während der Dunglagerung Rechnung zu tragen, wie oben im Zusammenhang mit der Phytotoxizität bereits erörtert. Dies würde den zeitgewichteten durchschnittlichen PEC-Wert von 1,77 µg/l auf 0,40 µg/l senken und zu einem PEC/PNEC-Verhältnis von 0,10 führen.

Der CVMP war jedoch der Ansicht, dass die Verfeinerungen der PEC-Werte aus FOCUS-Modellen bedenklich sind, insbesondere in Bezug auf die Verwendung der zeitgewichteten Durchschnittswerte im Zusammenhang mit der akuten Cyanobakterien-Studie und der Verwendung eines DT<sub>50</sub>-Wertes von 19,15 Tagen in den FOCUS-Modellen, während der von Huvepharma NV angegebene geometrische DT<sub>50</sub>-Mittelwert 51 Tage betrug. Darüber hinaus kann die Verfeinerung wegen des Abbaus im Dung nicht akzeptiert werden, weshalb es der Ausschuss auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht für angebracht hielt, bei der Bewertung von Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat vom Konzept des Gesamtrückstandes abzugehen.

Der Ausschuss stellte ferner fest, dass in Bezug auf die Studie mit Cyanobakterien (Blaugrünalgen) eine Verfeinerung gemäß den Empfehlungen für die Stufe IIB unter Verwendung des NOEC-Wertes aus der Studie mit einem AF von 10 ein logischerer Ansatz wäre.

### **2.2.3 Wirkungen auf aquatische Wirbellose**

Die Wirkungen auf *Daphnia magna* wurden auf der Grundlage von Daten aus der veröffentlichten Literatur bestimmt. Der EC<sub>50</sub>-Wert für das Überleben von *Daphnia magna* nach 48-stündiger Exposition gegenüber Tylosintartrat betrug 680 mg/l. Daraus ergab sich ein PNEC-Wert (EC<sub>50</sub>/1 000) von 680 µg/l; der Bewertungsfaktor (AF) von 1 000 entspricht der VICH-Leitlinie GL38.

Auf der Grundlage dieser Daten und der geschätzten PEC<sub>Oberflächengewässer</sub>-Werte lagen alle PEC/PNEC-Verhältnisse unter 1 und deuteten somit auf ein geringes Risiko für aquatische Wirbellose hin.

### **2.2.4 Wirkungen auf Fische**

Es wurde eine Studie zur Untersuchung der akuten Toxizität von Tylosintartrat für Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) vorgelegt. Die Studie wurde gemäß der OECD-

Leitlinie 203 durchgeführt. Testfische wurden einer wässrigen Lösung von Tylosintartrat in einer Einzelkonzentration von 100 mg/l über einen Zeitraum von 96 Stunden bei einer Temperatur von etwa 14 °C unter semistatischen Prüfbedingungen ausgesetzt. Der LC50-Wert nach 96 Stunden auf der Basis der nominellen Prüfkonzentration lag über 100 mg/l. Demnach betrug der NOEC-Wert 100 mg/l. Der EC50-Wert aus dieser Studie war höher als 100 mg/l, und der PNEC-Wert (EC50/1 000) lag über 100 µg/l. Der Bewertungsfaktor (AF) von 1 000 entspricht der VICH-Leitlinie GL38.

Auf der Basis der Daten aus der obigen Studie und der geschätzten  $PEC_{\text{Oberflächengewässer}}$ -Werte lagen alle PEC/PNEC-Verhältnisse unter 1 und deuteten somit auf ein geringes Risiko für Fische hin.

### **2.2.5 Zusammenfassung der Risikobewertung für Wasserorganismen**

Es ist ein geringes Risiko für Fische und aquatische Wirbellose zu erwarten. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten kann jedoch ein Risiko für Cyanobakterien nicht ausgeschlossen werden. Ohne eine Bewertung der Stufe IIB sind keine weiteren Schlussfolgerungen zum Risiko für Cyanobakterien möglich.

### **3. Maßnahmen zur Risikominderung**

Die Erwägung, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einzuschränken, indem entweder nur Anwendungsgebiete oder Zieltierarten und Anwendungsgebiete gestrichen werden, ist derzeit unangebracht, da aus den oben dargelegten Gründen keine abschließende Bewertung des Risikos für die terrestrischen und aquatischen Kompartimente möglich ist. Das Fehlen von verlässlichen Wirkungsdaten für Pflanzen und Mikroorganismen bedeutet, dass eine Verringerung der Exposition, d. h. eine Senkung des  $PEC_{\text{Boden}}$ -Wertes durch Einschränkung der Anwendungsgebiete und Tierarten das Potenzial für ein inakzeptables Risiko nicht verändert.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE VERWEIGERUNG UND DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

In Erwägung folgender Gründe:

- Es ist keine Schlussfolgerung zum Langzeiteinfluss auf die Stickstofftransformation durch Bodenmikroorganismen möglich;
- Es ist keine Schlussfolgerung zu den Wirkungen auf Landpflanzen möglich;
- Ein Risiko für Cyanobakterien kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht ausgeschlossen werden;
- Die Einschränkung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, indem entweder nur Anwendungsgebiete oder Zieltierarten und Anwendungsgebiete gestrichen werden, ist derzeit unangebracht, da keine abschließende Bewertung des Risikos für die terrestrischen und aquatischen Kompartimente möglich ist.

Daher ist der CVMP der Ansicht, dass der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Pharmasin 100 % W/W Wasserlösliches Granulat und damit verbundene Bezeichnungen im Hinblick auf das Umweltrisiko nicht die Zulassungskriterien erfüllt wie sie in Artikel 12(3)(j) der Richtlinie 2001/82/EG, novelliert durch Richtlinie 2004/28/EG, festgelegt sind.