

## **LIITE I**

**LUETTELO ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,  
KOHDE-ELÄINLAJEISTA, ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HAKIJOISTA/HALTIJOISTA  
JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija/haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Annostus ja antotapa
Alankomaat <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Itävalta <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Tšekki	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Tanska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Saksa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Unkari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija/haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Annostus ja antotapa
Irlanti <sup>1</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Tylmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Puola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Portugali	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Romania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Espanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 1g/g granulado para solución oral	Rakeet oraaliliuosta varten	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna
Yhdistynyt kuningaskunta <sup>11</sup>	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgia	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Oraaliliuos	100 % w/w	Siat, broilerit, nuoret kanat, kalkkunat ja vasikat	Suun kautta juomaveteen, maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna

<sup>1</sup> Myyntilupa myönnetty.

## **LIITE II**

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET UUSIEN MYYNTILUPIEN  
EPÄÄMISELLE JA MYÖNNETTYJEN MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISEN ARVIOINNIN TIIVISTELMÄ

### 1. Johdanto

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules ja sen rinnakkaisnimet ovat vesiliukoisia rakeita, jotka sisältävät tylosiinitartraatti-nimistä makrolidiantibioottia. Valmiste on geneerinen valmiste, jonka alkuperäisvalmiste on Tylan W.O, ja sen käyttöaiheet ovat seuraavat:

- Sioilla: suoliston adenomatoosin (sykkyräsuolen tulehduksen), johon liittyy *Lawsonia intracellularis* -bakteeri, hoito ja ehkäisy sekä *Mycoplasma hyopneumoniae*- ja *Mycoplasma hyorhinis* -bakteerien aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoito ja ehkäisy;
- Vasikoilla: *Mycoplasma spp* -bakteerin aiheuttaman keuhkokuumeen hoito ja ehkäisy;
- Kanoilla (broilerit, nuoret kanat): *Mycoplasma gallisepticum*- ja *Mycoplasma synoviae* -bakteerien aiheuttamien kroonisten hengitystiesairauksien hoito ja ehkäisy sekä *Clostridium perfringens* -bakteerin aiheuttaman nekrotisoivan suolitulehduksen hoito ja ehkäisy;
- Kalkkunoilla: *Mycoplasma gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman tarttuvan sinuiitin hoito ja ehkäisy.

Hajautetun menettelyn aikana esiin nousi huolenaiheita siitä, että Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteesta saattaa aiheutua vakava kansanterveydellinen riski leviin ja maakasveihin kohdistuvan riskin vuoksi. Erityisesti vesieliöihin ja maaperän eliöihin (taso A) kohdistuvia vaikutuksia koskevien tietojen riittävyyttä pidettiin kyseenalaisena, koska näiden tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä ympäristöriskien arvioinnista.

Päätöksessään 10. joulukuuta 2008 eläinlääkekomitea katsoi, että käytettävissä oleva typen kiertokulkua koskeva tutkimus ei ollut asianmukainen. Toimitettujen tutkimustulosten perusteella ei voitu tehdä vankkoja johtopäätöksiä, minkä vuoksi maaperän pieneliöille aiheutuvia riskejä ei voitu sulkea pois. Vastaavasti myös maakasveja tarkastellutta tutkimusta pidettiin riittämättömänä. Koska tutkimuksesta johdetut todetusti vaikutuksettomia pitoisuuksia (NOEC) koskevat tiedot olivat epäluotettavia, kasveille aiheutuvia riskejä ei myöskään voitu sulkea pois.

Uudelleenarviointipyyntönsä yksityiskohtaisissa perusteluissa Huvepharma NV toi esiin näkemyksensä, että tutkimukset maaperän nitrifikaatiosta ja kasvien kasvusta ovat yhdenmukaisia vallitsevan ohjeistuksen kanssa ja että niitä tulee pitää todistusvoimaisina. Päätös näistä tutkimuksista saatavien tietojen hyväksyttävyydestä oli avainasemassa uudelleenarviointimenettelyssä, joten molempia tutkimuksia on arvioitu uudelleen kriittisesti.

### 2. Ympäristöriskien arviointi

Huvepharma NV toimitti raportin Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmistetta koskevan ympäristöriskien arvioinnista, joka yleisesti ottaen oli vallitsevien ohjeistusten ja suositusten mukainen. Eläinlääkekomitea ei kuitenkaan hyväksy arvioinnin tietyissä osissa käytettyä lähestymistapaa ja tehtyjä johtopäätöksiä eikä näin ollen ympäristöriskien arvioinnin johtopäätöksiä kokonaisuudessaan.

VICH:n ohjeiden mukaisessa vaiheen I ympäristöriskien arvioinnissa Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteen arvioitua pitoisuutta ympäristössä (PEC) koskeva tulos kaikkien kohde-eläinlajien osalta on yli 100 µg/kg, mikä edellyttää vaiheen II arviointia. Maaperän arvioitua pitoisuutta koskevat PEC<sub>soil</sub> -arvot ovat: vasikoilla: 3 199 µg/kg; sioilla: 1738 µg/kg; broilereilla: 4435 µg/kg ja kalkkunoilla 2210 µg/kg.

Tässä lähetemenettelyssä tarkoituksenmukaisina pidetyt vaiheen II arvioinnin näkökohdat koskevat lääkevalmisteen vaikutuksia maa-alueisiin ja vesistöihin.

## 2.1 Maa-alueisiin kohdistuva riski

### 2.1.1 Vaikutukset maaperän selkärangattomiin

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteen maaperän selkärangattomiin kohdistuvien vaikutusten arviointi perustui julkaistuun tutkimukseen. Kokeet kattavat tylosiin vaikutukset hyppyhäntäisiin, kastematoihin ja änkyrimatoihin 0–5000 mg:n pitoisuuksina yhdessä kilossa maa-ainesta (kuivapaino), mutta kokeita ei tehty standardoiduilla menetelmillä.

Matalimman ilmoitetun EC10-arvon 149 mg/kg (kuivapaino) ja arviointikertoimen (AF) 10 perusteella maaperän selkärangattomia koskevaksi PNEC-arvoksi (arvioitu vaikutuksen pitoisuus) voidaan määrittää 14,9 mg/kg.

PEC/PNEC-arvot ovat alle 1 kaikkien neljän kohde-eläinlajin osalta, minkä perusteella maaperän selkärangattomiin kohdistuvaa riskiä voidaan pitää pienenä.

### 2.1.2 Vaikutus maaperän pieneliöiden nitraattituotantoon

Eläinlääkekomitealle toimitettiin tyypin kiertokulkua maaperässä käsittelevä tutkimus, joka noudatti OECD:n ohjetta nro 216 mutta ei kuitenkaan hyvää laboratoriokäytäntöä koskevia GLP-määräyksiä. Tutkimusprotokollaa oli myös muutettu joiltain osin. Tulosten raportointi ja analysointi eivät olleet OECD:n ohjeiden mukaisia. Tutkimuksessa käytetyt tylosiinipitoisuudet maaperässä olivat 7264 µg/kg. Arvo oli johdettu suurimmasta maaperän tylosiinipitoisuutta koskevasta PEC-arvosta, joka puolestaan oli saatu muiden Pharmasin-tuotteiden käytöstä, sekä 5-, 10-, 25- ja 125-kertaisesta suurimmasta PEC-arvosta.

Tutkimuksen katsotaan sisältävän lukuisia poikkeavuuksia, jotka on kuvattu alla.

Jotta maaperän nitrifikaatiotutkimus olisi validi, vertailuryhmien välisen eron tulisi olla alle ±15 prosenttia. Tutkimus ei täysin täytä tätä kriteeriä, koska kahden vertailtavan maaperänäytteen välinen ero 14. päivänä oli yli 15 prosenttia.

Tutkimuksessa havaittiin muutamia poikkeavuuksia OECD:n ohjeesta: päivänä 0 koemaaperän biomassa oli vaadittua matalampi; ei ollut selvää, oliko maaperää varastoitu yli 3 kuukautta ennen tutkimuksen tekemistä; tietoa suurimmasta vedenpidätyskyvystä ei ollut, joten siitä, oliko maaperä kosteutta koskevien vaatimusten mukaista tutkimuksen aikana, ei voitu tehdä johtopäätöksiä. Nämä poikkeavuudet OECD:n ohjeesta ovat saattaneet vaikuttaa siihen, että nitraattituotannossa havaittiin korkea keskijohdotus kaikissa aikapisteissä ja testatuissa pitoisuuksissa.

Nitraattituotantoa ei ilmoitettu OECD:n ohjeen vaatimalla tavalla; sen sijaan tutkimuksessa ilmoitettiin jokaisen aikapisteen nitraattipitoisuus. Myöhemmin tiedot esitettiin siten, että vertailu- ja tutkimusmaaperänäytteen nitraattituotantoa voitiin vertailla.

Vertailumaaperänäytteessä nitraattituotanto oli hyvin vähäistä päivien 0 ja 7 välisenä aikana, mutta tätä ilmiötä ei havaittu enää myöhemmissä aikapisteissä. Arvon 7264 µg/kg valitsemista matalimmaksi PEC-arvoksi voidaan kritisoida, koska se on 1,6 kertaa suurempi kuin tätä valmistetta käyttämällä tuotettu suurin maaperän PEC<sub>soil</sub>-arvo, mutta raportissa valintaa puolustettiin konservatiivisena lähestymistapana.

Vertailunäytteen ja matalimman (1x) PEC-arvon välinen ero nitraattituotannossa 28. päivänä on 23 prosenttia eli vain hieman alle OECD:n ohjeessa sallitun maksimiarvon, joka on 25 prosenttia. Kaikki tutkimuksen yllä kuvatut ongelmat huomioon ottaen se seikka, että arvo on lähellä suurinta sallittua arvoa, on huolestuttavaa.

Kaikkien tietojen huolellisen arvioinnin jälkeen on katsottava, että toimitettujen tietojen riittämättömyyden vuoksi tästä tutkimuksesta ei voida tehdä pitäviä johtopäätöksiä. Tutkimuksen tuloksia ei voida käyttää ympäristöriskien arvioinnissa.

### 2.1.3 Vaikutukset kasvien taimettumiseen ja kasvuun

Eläinlääkekomitealle toimitettiin kasvien toksisuustutkimus, jossa noudatettiin OECD:n ohjetta nro 208 mutta ei hyviä laboratoriokäytäntöjä koskevia määräyksiä. Tutkimus tehtiin viidellä kasvilajilla, joista yksi oli yksisirkkainen (vehnä) ja neljä kaksisirkkaista (kesäkurpitsa, tarhapapu, retiisi ja auringonkukka). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida tylosiinitartraatin vaikutuksia siemenkasvien taimettumiseen ja varhaiskasvuun muiden Pharmasin-tuotteiden käytöstä lasketun suurimman PEC-arvon (7264,2 µg/kg) kerrannaispitoisuuksina sen jälkeen, kun ne oli altistettu tutkittavalle aineelle hiekkaisessa savimaassa. Vain kesäkurpitsan yksi pitoisuus jäi tämän PEC-arvon (0,25) alle.

Kasvitutkimuksessa havaittiin muutamia vakavia puutteita. Koska itäminen oli ilmaistu raportissa prosentteina vertailuryhmästä, vähintään 70 prosentin taimettumista koskevan kriteerin täyttymistä ei voida pitää varmana. Taimissa ei tulisi olla näkyviä fytotoksisia vaikutuksia (esim. kloroosia, nekroosia, lakastumista, lehtien ja varren epämuodostumia), ja kasvien kasvussa ja morfologiassa tulisi olla vain kyseiselle lajille normaalia variaatiota. Kaikissa kasvilajeissa havaittiin vähintään yhden testipitoisuuden osalta osittaista ja laajaa kloroosia sekä laajaa kloroosia, johon liittyi myös lehtien lakastumista. Tietoja vertailunäytteiden fytotoksisuudesta ei kuitenkaan ollut, joten johtopäätöksenä oli, ettei tämä kriteeri täyttynyt. Koska tuloksia vertailutaimista ei ilmoitettu, ei voida tehdä johtopäätöstä siitä, onko itäneiden vertailutaimien eloonjäämisen keskiarvo vähintään 90 prosenttia tutkimuksen aikana, kuten OECD:n ohje edellyttää. Päättökokeissa koe vehnällä, retiisillä ja tarhapavulla tehtiin kolme viikkoa ennen kesäkurpitsa- ja auringonkukkakoetta. Tutkimusraportissa ei ole yksityiskohtaisia tietoja kasvihuoneen olosuhteista lämpötilaa lukuun ottamatta, joten on mahdotonta arvioida, ovatko ympäristöolosuhteet olleet samanlaiset. Koska kokeet tehtiin kolmen viikon välein, on epätodennäköistä, että olosuhteet olisivat olleet samat.

Monet yllä kuvatuista puutteista johtuvat siitä, että tutkimus on raportoitu puutteellisesti. Se ei myöskään täytä OECD:n ohjeen vaatimuksia, mikä voi olla seurausta siitä, että tutkimuksessa käytetty laboratorio ei ole ollut hyviä laboratoriokäytäntöjä (GLP) noudattava. Raportin merkittävin puute on siinä, että taulukot kaikista tutkimuksessa määritetyistä päätetapahtumista puuttuvat; esimerkiksi itäneiden siementen lukumäärää ja biomassaa (kasvua) ei ole ilmoitettu yhdenkään testatun kasvin vertailuryhmän osalta.

Esitettyjen tietojen perusteella ei voida arvioida kahden kriteerin täyttymistä. Ne koskevat vähintään 70 prosentin taimettumista ja itäneiden vertailutaimien eloonjäämisen keskiarvoa, jonka tulisi olla vähintään 90 prosenttia tutkimuksen aikana. Muut kaksi hyväksyttävyyssuhteita, näkyvän fytotoksisuuden puuttuminen kasveista ja samanlaiset ympäristöolosuhteet, eivät täytyneet. Toimitettujen tietojen perusteella ei voida osoittaa, että mikään tämäläisyyden tutkimuksen hyväksyttävyyssuhteita olisi täyttyneet.

Kasvitutkimus ei vastannut VICH-järjestön vaiheen II ohjeistuksen vaatimuksia kasveille aiheutuvien riskien arvioinnin osalta. Ensimmäinen pääkoe tehtiin vehnällä, retiisillä ja tarhapavulla. Tätä osaa kokeesta voidaan pitää tason A tutkimuksena kolmesta lajista. VICH-ohjeistuksen mukaan siirryttäessä tasoon B yllä mainitun kokeen herkin laji, eli retiisi, olisi pitänyt testata uudelleen kahden saman luokan muun lajin kanssa. Näin ei kuitenkaan ollut tehty. Sen sijaan aloitettiin toinen pääkoe käyttämällä vain kahta muuta lajia, kesäkurpitsaa ja auringonkukkaa. Tämä koe alkoi kolme viikkoa ensimmäisen kokeen jälkeen. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että toinen koe on rakenteeltaan hyvin vajavainen, koska siihen olisi pitänyt sisällyttää myös retiisi. VICH-ohjeistuksen vaatimukset eivät täytyneet.

Tutkimuksen matalin EC50-pitoisuus saatiin retiisille (149,9 mg/kg). Matalimmat NOEC- ja LOEC-arvot koskivat kesäkurpitsaa (45,4 mg/kg ja 90,8 mg/kg).

Huvepharma NV toimitti tilastollisen analyysin näiden kolmen lajin (kesäkurpitsa, retiisi ja auringonkukka) LOEC- (matalin todetusti vaikuttava pitoisuus) ja NOEC-arvoista. Perusteluja vehnän ja tarhapavun LOEC- ja NOEC-arvojen poisjättämiselle ei annettu. Huvepharma NV halusi ehdottomasti käyttää tutkimuksen NOEC-arvoja ja arviointikerrointa 10 tason B tarkennuksissa. Ehdotettua NOEC-arvoa ei kuitenkaan voida hyväksyä, koska tiedot tilastollisesta analyysistä esitettiin vain kolmen lajin osalta. Näin voitiin määrittää PNEC-arvo, joka oli 1,499 mg/kg ja perustui arviointikerrointa 100 soveltamalla saatuun matalimpaan EC50-arvoon 149,9 mg/kg. Tason B tarkennus ei ole sen vuoksi mahdollista.

Tulokseksi saatavat PEC/PNEC-arvot ovat 1,16 (siat), 2,986 (broilerit), 1,47 (kalkkunat) ja 2,13 (vasikat), eli riskisuhde (RQ) on yli 1, mikä viittaa mahdolliseen riskiin.

Huvepharma NV ehdotti myös kasveja koskevan riskinarvioinnin tarkentamista lääkevalmisteen hajoamista lannan varastoimisessa tarkastelemalla. Eläinlääkekomitealle toimitettiin uusi tutkimus sekä useita julkaistuja tutkimuksia, joissa tarkasteltiin tylosiinien hajoamista karjan, sikojen ja siipikarjan lannassa sekä maaperän ja siipikarjan lannan yhdistelmässä. Hajoamistutkimuksesta kävi kuitenkin ilmi, että tylosiini A:ta ei voitu havaita. Tämä saattaa johtua aineen hajoamisesta mutta yhtä lailla myös sellaisten sitoutuvien jäämien muodostumisesta, joita saattaa kulkeutua maaperään.

Kalkkunan lantaa koskevassa tutkimuksessa kuvataan tylosiinien hajoavan nopeasti aerobisissa ja steriileissä olosuhteissa; puoliintumisaika ( $DT_{50}$ ) on 4,9 päivää. Muut lääkevalmisteen hajoamista lannassa käsittelevät tutkimukset viittaavat siihen, että biohajoamisella on merkittävä rooli, mistä tuloksena on eroja steriilien ja ei-steriilien olosuhteiden välillä. Näitä ei kuitenkaan todettu tässä nimenomaisessa tutkimuksessa. Kirjallisuudessa raportoidut ja hajoamistutkimuksessa havaitut  $DT_{50}$ -ajat lannan osalta olivat pääosin yhdenmukaiset.  $DT_{50}$ -arvo 7,6 päivää kanojen lannassa voidaan hyväksyä realistisena, tavanomaisena arvona. Lääkevalmisteen hajoamista lannassa koskevien tietojen perusteella eläinlääkekomitea kuitenkin katsoo, että kokonaisjäämälähestymistapaa ei voida hylätä tylosiinien osalta.

Vaikka lannassa hajoamista koskevat tarkennukset otettaisiin huomioon, yli yhden riskisuhteet saavutetaan, kun vaikutusta kasveihin arvioidaan EC50-arvon ja arviointikerrointa 100 perusteella.

Kasveille aiheutuvaa riskiä ei voida määrittää toimitettujen tietojen pohjalta.

Tutkimuksen tuloksia ei voida pitää luotettavina, eikä niitä voida käyttää ympäristöriskien arvioinnissa.

#### **2.1.4 Yhteenvedo maa-alueisiin kohdistuvien riskien arvioinnista**

Toimitetut tiedot eivät viitanneet maaperän selkärangattomille aiheutuviin riskeihin.

Koska tylosiinien vaikutuksista maaperän nitrifikaatioon toimitetut tiedot ovat epäluotettavia, johtopäätöksiä Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteen vaikutuksista maaperän pieneliöihin ei voida tehdä. Tarvitaan uusi tutkimus, jossa nitraattituotannon arviointia jatketaan 28. päivän jälkeen, jotta johtopäätöksiä maaperän pieneliöille aiheutuvista riskeistä voidaan tehdä.

Koska kasvien taimettumista ja kasvua tarkasteleva tutkimus ei täyttänyt mitään sellaiselle tutkimukselle asetetuista validiteettikriteereistä, kasvien PNEC-arvoja ei ole saatavilla. Sen vuoksi johtopäätöksiä Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteen vaikutuksista maakasveihin ei voida tehdä. Tarvitaan uusi tutkimus, jotta kasveille aiheutuvista riskeistä voidaan tehdä johtopäätöksiä.

Tällä hetkellä maa-alueille aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois.



## 2.2 Vesieliöihin kohdistuva riski

### 2.2.1 Arvioidut pitoisuudet pintavesissä

Tylosiinipitoisuuksia pinta- ja pohjavesissä arvioitiin eläinlääkekomitean eläinlääkkeiden ympäristövaikutuksia koskevien ohjeiden (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) avulla.  $PEC_{groundwater}$ -arvot olivat sikojen osalta 6,43 µg/l, broilereiden 16,4 µg/l, kalkkunoiden 8,17 µg/l ja vasikoiden 11,8 µg/l.  $PEC_{surfacewater}$ -arvot olivat sikojen osalta 2,14 µg/l, broilereiden 5,47 µg/l, kalkkunoiden 2,72 µg/l ja vasikoiden 3,93 µg/l.

Näitä PEC-arvoja pidettiin hyväksyttävänä.

### 2.2.2 Vaikutukset leviin (syanobakteerit)

Eläinlääkekomitealle toimitettiin tutkimus, jossa arvioitiin tylosiinitartraatin vaikutusta makean veden syanobakteerien *Anabaena flos-aquae* kasvuun. Tutkimuksessa noudatettiin OECD:n ohjetta nro 201. *Anabaena flos-aquae* altistettiin tylosiinitartraattia eri pitoisuuksina sisältäville vesiliuoksille 72 tunnin ajaksi. Testipitoisuuksien havaittiin heikkenevän kokeen aikana, joten tulosten perustamista mitattujen testipitoisuuksien geometriselle keskiarvolle pidettiin perusteltuna. Testipitoisuuksien geometriseen keskiarvoon perustuvat EC50-arvot olivat 1,5 mg/l kasvun estämisen osalta ja 0,42 mg/l sadon estämisen osalta. Tämän EC50-arvon avulla PNEC-arvoksi laskettiin 4,2 µg/l (PNEC arvojen EC50/100 mukaan); arviointikerroin 100 on VICH GL38 - ohjeistuksen mukainen.

Arvioinnissa ei käytetty aikaisemmin raportoitua *Microcystis aeruginosaa* koskevaa päätetapahtumaa, koska se ei ollut vastaavan OECD:n ohjeen nro 201 mukainen.

Yllä mainittua PNEC-arvoa ja arvioituja  $PEC_{surfacewater}$ -arvoja käyttämällä johdetut sikojen, kalkkunoiden ja vasikoiden PEC/PNEC-arvot olivat kaikki alle 1. Broilereiden PEC-arvosta (5,47 µg/l) johdettu PEC/PNEC-arvo oli kuitenkin 1,30, mikä viittaa syanobakteereihin (sinilevät) kohdistuvaan myrkyllisyysriskiin.

Tämän ilmeisen ympäristöriskin vuoksi Huvepharma NV teki lisää tutkimuksia, joiden tavoitteena oli tarkentaa PEC-arvioita korkeamman tason mallintamista ja lannassa hajoamista koskevien tietojen avulla.

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmistetta arvioitiin tuholaismyrkyjä koskevien mallien ja niiden käyttöä koordinoivan työryhmän (FOCUS) kehittämien mallien mukaisesti, kuten eläinlääkekomitean eläinlääkkeiden ympäristövaikutuksia koskevissa ohjeissa (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) suositellaan. Valtaosassa tutkituista ilmasto- ja vesistöskenaarioista tylosiinipitoisuudet olivat alle 0,001 µg/l. Suurin arvioitu pitoisuus pintavesissä oli 4,44 µg/l.

FOCUS-mallien avulla saatujen pintavesipitoisuuksien ja lasketun PNEC-arvon (4,2 µg/l) vertailu osoitti, että yhtä tutkittua skenaariota lukuun ottamatta kaikkien skenaarioiden arvioidut tylosiinipitoisuudet jäivät "ei vaikuttavaa pitoisuutta" -rajan alle. Kun asiaa tarkasteltiin Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteen suurimman arvioidun pintavesipitoisuuden (4,44 µg/l) avulla, PEC/PNEC-arvo oli 1,1.

Sen perusteella, että FOCUS-mallien avulla arvioidut pitoisuudet ovat huippuarvoja ja siten riskejä yliarvioivia, Huvepharma NV laski aikapainotetun keskiarvopitoisuuden (TWA PEC) sekä PEC/PNEC-arvon uudestaan sitä skenaariota varten, jossa riski oli ilmennyt. TWA PEC -arvo laskettiin kolmen päivän ajalta, koska se vastaa sinileviä (syanobakteereja) koskevan tutkimuksen kestoa. Tämän lähestymistavan avulla Huvepharma NV teki johtopäätöksen, että suurinta arvioitua pintavesipitoisuutta voitaisiin korjata 4,44 µg:sta litrassa 1,77 µg:aan litrassa. Tämän perusteella TWA PEC/PNEC -arvo on 0,42, mikä hakijan mukaan osoittaa, että Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmiste ei aiheuta riskiä sinileville (syanobakteereille).

Huvepharma NV myös katsoi, että arvoja voitaisiin edelleen tarkentaa sen perusteella, että valmiste hajoaa lannan varastoinnin aikana, kuten edellä on mainittu fytotoksisuutta käsiteltäessä. Tällöin TWA PEC -arvo laskisi 1,77 µg:sta litrassa 0,40 µg:aan litrassa, minkä perusteella PEC/PNEC-arvo olisi 0,10.

Eläinlääkekomitea kuitenkin katsoi, että FOCUS-mallien avulla tarkennettuihin PEC-arvoihin liittyy tiettyjä huolenaiheita. Tämä koskee erityisesti aikapainotettujen keskiarvojen käyttöä suhteessa akuuttiin syanobakteeritutkimukseen sekä FOCUS-mallien avulla saadun 19,15 päivän DT<sub>50</sub>-arvon käyttöä; Huvepharma NV:n esittämä DT<sub>50</sub>-arvon geometrinen keskiarvo oli 51 päivää. Lisäksi tarkentaminen valmisteeseen hajoamista lannassa koskevien tietojen perusteella ei ole hyväksyttävää, minkä vuoksi komitea käytettävien tietojen perusteella katsoi, että kokonaisjäämää tarkastelevan lähestymistavan hylkäämistä Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmisteen arvioinnissa ei voitu pitää asianmukaisena.

Komitea myös huomautti syanobakteeritutkimuksen (sinilevät) osalta, että tulosten tarkentaminen tason IIB suositusten mukaisesti käyttämällä tutkimuksen NOEC-arvoa ja arviointikerrointa 10 olisi loogisempi lähestymistapa.

### 2.2.3 Vaikutukset selkärangattomiin vesieliöihin

Vesikirppuun (*Daphnia magna*) kohdistuvat vaikutukset määritettiin julkaistun tutkimuskirjallisuuden perusteella. Tylosiinitartraatille altistetun vesikirpun elossapysymistä 48 tunnin ajan koskeva EC50-arvo oli 680 mg/l. PNEC-arvoksi (EC50/1000) saatiin siten 680 µg/l; arviointikerroin 1000 vastaa VICH GL38 -ohjeistusta.

Näiden tietojen ja arvioitujen PEC<sub>surface water</sub>-arvojen perusteella kaikki PEC/PNEC-arvot olivat alle 1, mikä viittaa siihen, että selkärangattomiin vesieliöihin kohdistuva riski on pieni.

### 2.2.4 Vaikutukset kaloihin

Eläinlääkekomitealle toimitettiin tutkimus tylosiinitartraatin kirjoloheen (*Oncorhynchus mykiss*) kohdistuvasta akuutista toksisuudesta. Tutkimus tehtiin OECD:n ohjeen nro 203 mukaisesti. Tutkimuksessa kalat altistettiin 96 tunnin ajaksi vesiliuokselle, jonka tylosiinitartraattipitoisuus oli 100 mg/l. Lämpötila oli noin 14 °C, ja koeolosuhteet olivat puolistaattiset. Nimelliseen koepitoisuuteen perustuva 96 tunnin LC50-arvo oli yli 100 mg/l, ja vastaavasti NOEC-arvo oli 100 mg/l. Tämän tutkimuksen EC50-arvon katsottiin olevan yli 100 mg/l ja PNEC-arvon (EC50/1000) yli 100 µg/l; arviointikerroin 1000 vastaa VICH GL38 -ohjeistusta.

Näiden tietojen ja arvioitujen PEC<sub>surface water</sub>-arvojen perusteella kaikki PEC/PNEC-arvot olivat alle 1, mikä viittaa siihen, että kaloihin kohdistuva riski on pieni.

### 2.2.5 Yhteenveto vesieliöihin kohdistuvien riskien arvioinnista

Kaloihin ja selkärangattomiin vesieliöihin kohdistuvan riskin odotetaan olevan matala. Toimitettujen tietojen perusteella syanobakteereihin kohdistuvaa riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Ilman tason IIB arviointia syanobakteereihin kohdistuvista riskeistä ei voida tehdä pidemmälle meneviä johtopäätöksiä.

## 3. Riskejä lieventävät toimenpiteet

Valmisteyhteenvedon rajoittamista joko pelkästään käyttöaiheita tai kohde-eläinlajeja ja käyttöaiheita poistamalla ei tällä hetkellä voida pitää riittävänä toimenpiteenä, koska maa-alueisiin ja vesistöihin kohdistuvia riskejä ei voida arvioida todistusvoimaisesti syistä, jotka on esitelty yllä. Kasveihin ja pieneliöihin kohdistuvia vaikutuksia koskevien luotettavien tietojen puuttuminen tarkoittaa, että altistumisen vähentäminen, eli PEC<sub>soil</sub>-arvon pienentäminen käyttöaiheita ja eläinlajeja rajoittamalla, ei muuta sellaisen riskin mahdollisuutta, jota ei voida hyväksyä.

## PERUSTEET MYYNTILUPIEN EPÄÄMISELLE JA PERUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- johtopäätöksiä lääkevalmisteen pitkäaikaisesta vaikutuksesta maaperän pieneliöiden toimesta tapahtuvaan typen kiertokulkuun ei voida tehdä;
- johtopäätöksiä lääkevalmisteen vaikutuksista maakasveihin ei voida tehdä;
- syanobakteereihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois käytettävissä olevien tietojen pohjalta;
- valmisteyhteenvedon rajoittamista joko pelkästään käyttöaiheita tai kohde-eläinlajeja ja käyttöaiheita poistamalla ei tällä hetkellä voida pitää riittävänä toimenpiteenä, koska maa-alueisiin ja vesistöihin kohdistuvia riskejä ei voida lopullisesti arvioida.

Eläinlääkekomitea katsoo, että Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules -lääkevalmistetta ja sen rinnakkaisnimiä koskeva myyntilupahakemus ei täytä myyntiluvan myöntämisen kriteerejä ympäristöriskien osalta, siten kuin ne ovat säädetty komission direktiivissä 2001/82/EY, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2004/28/EY, artiklan 12 kohdassa (3)(j) .