

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET DIERGENEESMIDDEL,
DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER/HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie en toedieningsweg
Nederland ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Oostenrijk ¹	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 1 g/g Granulat zur Herstellung	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
België	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Bulgarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Tsjechië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Denemarken	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Duitsland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger

¹ Vergunning voor het in de handel brengen verleend.

Lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie en toedieningsweg
Hongarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Ierland1	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Italië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Tylmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Roemenië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Spanje	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 1 g/g granulado para solución oral	Granulaat voor orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger
Verenigd Koninkrijk1	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen België	Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules	Orale oplossing	100 % w/w	Varkens, slachtkuikens, jonge leghennen, kalkoenen en kalveren	Orale toediening via drinkwater, melk of melkvervanger

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WEIGERING VOOR HET
VERLENEN VAN NIEUWE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN VOOR
DE HERROEPING VAN BESTAANDE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ALGHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING

1. Inleiding

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules en aanverwante namen worden gepresenteerd als een wateroplosbaar granulaat dat tylosinetartraat bevat, een macrolideantibioticum. Het middel is een generieke vorm van het referentiemiddel Tylan W.O en moet als volgt worden gebruikt:

- bij varkens: voor de behandeling en preventie van porcine intestinale adenomatosis (ileïtis) in samenhang met *Lawsonia intracellularis* en voor de behandeling en preventie van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hypopneumoniae* en *Mycoplasma hyorhinis*;
- bij kalveren: voor de behandeling en preventie van pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma-species*;
- bij kippen (slachtkuikens, jonge leghennen): voor de behandeling en preventie van chronische respiratoire aandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae* en voor de behandeling en preventie van necrotische enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens*;
- bij kalkoenen: voor de behandeling en preventie van infectieuze sinusitis veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure werden er bedenkingen geuit ten aanzien van het feit dat Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules een ernstig potentieel risico voor de volksgezondheid kan vormen wat betreft een risico voor algen en landplanten. In het bijzonder de toereikendheid van de overgelegde gegevens ten aanzien van de effecten op aquatische en terrestrische organismen ('tier' A) werd in twijfel getrokken, aangezien aan de hand van deze gegevens geen conclusie over de milieurisicobeoordeling kon worden getrokken.

In zijn advies van 10 december 2008 was het CVMP van oordeel dat het overgelegde onderzoek naar de stikstofomzetting ontoereikend was en dat er geen duidelijke conclusies uit het onderzoek konden worden getrokken, waardoor de overgelegde onderzoeksresultaten een risico voor bodemorganismen niet uitsloten. Ook het onderzoek met landplanten werd als ontoereikend beschouwd en als gevolg van de onzekerheid aangaande de uit het onderzoek voortvloeiende NOEC-waarden kon een risico voor planten niet worden uitgesloten.

In de uitgebreide redenen voor herbeoordeling van het advies betoogde Huvepharma NV dat de gegevens afkomstig van de onderzoeken naar bodemnitricatie en plantengroei overeenkomen met het huidige richtsnoer en als overtuigend moeten worden beschouwd. Het besluit inzake de aanvaardbaarheid van de uit deze onderzoeken afkomstige gegevens was van groot belang voor de herbeoordeling. Daarom zijn beide onderzoeken nogmaals kritisch beoordeeld.

2. Beoordeling van het milieurisico

Huvepharma NV legde voor Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules een milieurisicobeoordeling over die in het algemeen de vastgestelde richtsnoeren en aanbevelingen volgde. Het CVMP is het echter niet eens met de benadering en conclusies ten aanzien van specifieke onderdelen van de beoordeling en bijgevolg met de algehele conclusies betreffende de milieurisicobeoordeling.

De fase I-beoordeling van het milieurisico volgens het VICH-richtsnoer resulteert voor alle doeldiersoorten in "Predicted Environmental Concentrations" (PEC's) in de bodem voor Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules hoger dan 100 µg/kg, wat dus een fase II-beoordeling noodzakelijk maakt. De PEC_{bodem}-waarden zijn voor kalveren: 3 199 µg/kg; varkens: 1 738 µg/kg; slachtkuikens: 4 435 µg/kg en kalkoenen 2 210 µg/kg.

De bij deze verwijzing beoordeelde aspecten van de fase II-beoordeling zijn de effecten op zowel het terrestrische als het aquatische compartiment.

2.1 Risico voor het terrestrische compartiment

2.1.1 Effecten op bodemongewervelden

De beoordeling van de effecten van Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules op bodemongewervelden werd gebaseerd op een gepubliceerd onderzoek. De experimenten omvatten de effecten van tylosine in concentraties van 0 tot 5 000 mg/kg grond (drooggewicht) op springstaarten (Collembola), regenwormen en potwormen (Enchytraeidae), maar hierbij werden geen gestandaardiseerde methoden toegepast.

Op grond van de laagste gemelde EC10 van 149 mg/kg (drooggewicht) en bij toepassing van een beoordelingsfactor van 10 kan voor bodemongewervelden een PNEC van 14,9 mg/kg worden afgeleid.

De resulterende PEC/PNEC-verhoudingen zijn voor alle vier doeldiersoorten lager dan 1; er kan dan ook worden geconcludeerd dat het risico voor bodemongewervelden laag is.

2.1.2 Effect op de nitraatproductie door bodemmicro-organismen

Er werd een onderzoek overgelegd naar de stikstofomzetting in de bodem; het onderzoek werd uitgevoerd op basis van OESO-richtsnoer 216, echter niet in overeenstemming met de GLP-specificaties en met enkele wijzigingen in het onderzoeksprotocol. De rapportage en analyse van de resultaten waren niet in overeenstemming met het OESO-richtsnoer. Het onderzoek werd uitgevoerd met een tylosineconcentratie in de bodem van 7 264 µg/kg, die was afgeleid van de maximale PEC voor tylosine in de bodem afkomstig van het gebruik van andere producten van Pharmasin, en bij 5 maal, 10 maal, 25 maal en 125 maal deze maximale PEC-waarde.

Het onderzoek zou een aantal discrepanties vertonen, zoals hieronder uiteengezet.

Voor een valide onderzoek naar de bodemnitrificatie moet het verschil tussen herhaalde controles minder dan ±15 % zijn. Het onderzoek voldoet niet geheel aan dit criterium aangezien de verschillen tussen twee herhaalde bodemcontroles op dag 14 meer dan 15 % bedroegen.

Er was sprake van een aantal afwijkingen ten opzichte van het OESO-richtsnoer: de biomassa in de onderzochte grond was op dag 0 lager dan vereist en het was niet duidelijk of de grond vóór uitvoering van het onderzoek langer dan 3 maanden opgeslagen was geweest. Ook was de maximale capaciteit voor het vasthouden van water niet voorgelegd, waardoor het dus niet mogelijk was te concluderen of de grond tijdens het onderzoek voldeed aan de eisen voor het vochtgehalte. Deze afwijkingen van het OESO-richtsnoer kunnen hebben bijgedragen aan de hoge standaarddeviaties zoals waargenomen voor de nitraatproductie op elk onderzocht tijdstip en bij elke onderzochte concentratie.

De snelheid van de nitraatproductie werd niet voorgelegd zoals vereist volgens het OESO-richtsnoer; in plaats daarvan werd voor elk tijdstip de nitraatconcentratie vermeld. Op een later tijdstip werden de gegevens gepresenteerd in een vorm die vergelijking tussen de nitraatproductie in de controlebodemmonsters en de bodemmonsters na behandeling van de dieren mogelijk maakte.

In het controlebodemmonster was tussen dag 0 en 7 de nitraatproductie zeer laag, maar dit verschijnsel werd op latere tijdstippen niet waargenomen. De keuze van 7 264 µg/kg als laagste PEC kan worden aangevochten aangezien deze 1,6 maal hoger is dan de maximale PEC_{bodem} veroorzaakt door het gebruik van dit middel, maar de keuze werd in het verslag gerechtvaardigd als een conservatieve benadering.

Het verschil in nitraatproductie tussen de controle en de laagste (1X) PEC bij 28 dagen is 23 %, wat maar iets lager is dan het door het OESO-richtsnoer toegestane maximum van 25 %. Gezien alle problemen met het hierboven vermelde onderzoek, is het feit dat de waarde het maximaal toegestane verschil benadert, een punt van zorg.

Na zorgvuldige beoordeling van alle informatie is het CVMP van oordeel dat als gevolg van de ontoereikendheid van de overgelegde gegevens geen duidelijke conclusies uit dit onderzoek kunnen worden getrokken. De resultaten van het onderzoek kunnen niet worden gebruikt bij de milieुरisicobeoordeling.

2.1.3 Effect op de ontkieming en groei van planten

Er werd een toxiciteitsonderzoek met planten overgelegd dat was uitgevoerd overeenkomstig OESO-richtsnoer 208 maar dat niet voldeed aan GLP. Het onderzoek bij vijf plantensoorten, één eenzaadlobbige (tarwe) en vier tweezaadlobbigen (courgette, sperzieboon, radijs en zonnebloem), werd uitgevoerd om de effecten te beoordelen van tylosinetartraat – in concentraties van veelvoud van de voor andere Pharmasin-producten berekende maximale PEC van 7 264,2 µg/kg – op het opkomen van zaailingen (ontkieming) en vroege groei van grotere planten na blootstelling aan de teststof in zanderige leemgrond. Alleen voor courgette was één concentratie lager dan deze PEC (0,25 PEC).

Er werden enkele ernstige tekortkomingen ten aanzien van het plantenonderzoek gesignaleerd. Aangezien in het verslag ontkieming (opkomen) werd uitgedrukt als percentage van de controle, kan niet worden geconcludeerd dat werd voldaan aan het criterium van ten minste 70 % ontkiemde zaailingen. De zaailingen mogen geen zichtbare fytotoxische effecten vertonen (bijv. chlorose, necrose, verwelking, blad- en stengelafwijkingen) en de planten mogen alleen een voor die specifieke soorten normale variatie in groei en morfologie vertonen. Partiële chlorose, uitgebreide chlorose en uitgebreide chlorose met verwelking van de bladeren werd bij alle plantensoorten bij ten minste één testconcentratie waargenomen. Voor de controles werd echter geen informatie over fytotoxiciteit overgelegd en daarom was de conclusie dat niet aan dit criterium was voldaan. Aangezien de resultaten van de controlezaailingen niet werden vermeld, kan niet worden vastgesteld of de gemiddelde overleving van ontkiemde controlezaailingen voor de duur van het onderzoek ten minste 90 % bedraagt zoals vereist volgens het OESO-richtsnoer. In het hoofdonderzoek werd de test op tarwe, radijs en sperzieboon drie weken vóór de test op courgette en zonnebloem uitgevoerd. In het verslag worden behalve voor de temperatuur geen gedetailleerde aantekeningen over de omstandigheden in de broeikas overgelegd, waardoor dus niet kan worden vastgesteld of de milieuomstandigheden identiek waren. Aangezien de tests met een tussenpoos van drie weken werden uitgevoerd, is het onwaarschijnlijk dat de omstandigheden gelijk waren.

Een groot aantal van de hierboven beschreven tekortkomingen komt voort uit de slechte verslaglegging van het onderzoek, die niet voldoet aan de eisen van het OESO-richtsnoer. Dit zou een gevolg kunnen zijn van de gebruikmaking van een laboratorium dat niet voldoet aan de eisen van GLP. De belangrijkste omissie in het verslag is het ontbreken van tabellen voor alle in het onderzoek bepaalde eindpunten; zo wordt voor geen van de controlegroepen van elk van de onderzochte planten het aantal opgekomen zaailingen en de biomassa (groei) vermeld.

Op grond van de gepresenteerde informatie kan niet worden aangegeven of is voldaan aan twee van de criteria, te weten ten minste 70 % ontkiemde zaailingen en een gemiddelde overleving van de ontkiemde controlezaailingen van ten minste 90 % voor de duur van het onderzoek. Aan de andere twee criteria voor aanvaardbaarheid, zaailingen zonder zichtbare fytotoxiciteit en identieke milieuomstandigheden, is niet voldaan. Uit de overgelegde informatie kan niet worden opgemaakt dat is voldaan aan een van de vereiste criteria voor acceptatie van dit type onderzoek.

Het plantenonderzoek voldeed niet aan de eisen van het fase II-VICH-richtsnoer voor de beoordeling van het risico voor planten. Het eerste hoofdexperiment werd uitgevoerd met tarwe, radijs en sperzieboon. Dit onderdeel van het experiment kan worden beschouwd als het 'tier'-A-onderzoek bij drie soorten. Om te voldoen aan het VICH-richtsnoer bij overgaan op 'tier' B had de gevoeligste soort uit bovengenoemd experiment, d.w.z. radijs, samen met twee extra soorten uit dezelfde categorie opnieuw moeten worden getest. Dit was niet het geval. In plaats daarvan werd een tweede hoofdexperiment opgezet met slechts twee extra soorten, courgette en zonnebloem. Dit experiment ging drie weken later van start dan het eerste. Hierdoor is het CVMP van oordeel dat de opzet van het tweede experiment ernstig tekortschiet aangezien in dit experiment radijs opgenomen had moeten zijn. Er werd niet voldaan aan de VICH-richtsnoeren.

De laagste in het onderzoek bepaalde EC50 was voor radijs en bedroeg 149,9 mg/kg; de laagste NOEC- en LOEC-waarden werden vastgesteld voor courgette op respectievelijk 45,4 mg/kg en 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV legde voor drie soorten (courgette, radijs en zonnebloem) de statistische analyse over voor de voorgestelde LOEC- en NOEC-waarden. Er werd geen motivering gegeven voor het niet vaststellen van de LOEC- en NOEC-waarden voor tarwe en sperzieboon. Huvepharma NV hield vast aan het gebruik van de NOEC-waarden uit het onderzoek en een beoordelingsfactor van 10 voor een verfijning van 'tier' B. De voorgestelde NOEC kan echter niet worden geaccepteerd aangezien er slechts voor drie soorten informatie over de statistische analyse werd gepresenteerd. Daarom werd een PNEC van 1,499 mg/kg vastgesteld, gebaseerd op de laagste EC50 van 149,9 mg/kg bij toepassing van een beoordelingsfactor van 100. Verfijning van 'tier' B is daarom niet mogelijk.

De resulterende PEC/PNEC-verhoudingen zijn 1,16 (varkens), 2,986 (slachtkuikens), 1,47 (kalkoenen) en 2,13 (kalveren), d.w.z. resulterend in een risicoquotiënt (RQ) hoger dan 1, wat wijst op een potentieel risico.

Huvepharma NV stelde ook voor de risicobeoordeling voor planten te verfijnen door rekening te houden met de afbraak tijdens de mestopslag. Er werden een nieuw onderzoek en een aantal gepubliceerde onderzoeken overgelegd waarin de afbraak van tylosine werd onderzocht in de mest van runderen, varkens en pluimvee en in mengsels van grond/pluimveemest. Uit het onderzoek naar afbraak bleek echter dat tylosine A niet kon worden aangetoond. Dit kan zijn veroorzaakt door afbraak van de stof, maar evenzeer door de vorming van gebonden residuen die in de bodem beschikbaar zouden kunnen komen.

Een onderzoek met kalkoenmest beschrijft een snel verdwijnen van tylosine onder aerobe en steriele omstandigheden met een halfwaardetijd (DT_{50}) van 4,9 dagen. Andere onderzoeken naar de afbraak in mest duiden op een belangrijke rol voor biologische afbraak, resulterend in verschillen tussen steriele en niet-steriele omstandigheden, die in dit specifieke onderzoek niet zijn waargenomen. De in de literatuur gemelde DT_{50} in mest en in het onderzoek naar verdwijning kwamen grotendeels overeen. De DT_{50} -waarde van 7,6 dagen voor kippenmest kan als een realistische conservatieve waarde worden geaccepteerd. Op grond van de overgelegde informatie over de afbraak in mest is het CVMP echter van oordeel dat het principe van het totale residu voor tylosine niet kan worden losgelaten.

Zelfs met de voorgestelde verfijning voor de afbraak in mest worden RQ's hoger dan 1 gevonden wanneer de effectbeoordeling voor planten wordt gebaseerd op de EC50 met een beoordelingsfactor van 100.

Op grond van de overgelegde gegevens kan het risico voor planten niet worden vastgesteld.

De resultaten van het onderzoek kunnen niet als betrouwbaar worden beschouwd en kunnen niet worden gebruikt bij de milieurisicobeoordeling.

2.1.4 Samenvatting van de risicobeoordeling voor het terrestrische compartiment

De overgelegde gegevens wezen niet op een risico voor bodemongewervelden.

Vanwege de onbetrouwbaarheid van de overgelegde gegevens over het effect van tylosine op de bodemnitricatie kan er geen conclusie worden getrokken over de effecten van Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules op bodemmicro-organismen. Om een conclusie te kunnen trekken over het risico voor bodemmicro-organismen zou er een nieuw onderzoek moeten worden uitgevoerd waarin wordt beoordeeld of er na dag 28 nog steeds sprake is van nitraatproductie.

Omdat het onderzoek naar de ontkieming en groei van planten niet voldeed aan enig validiteitscriterium voor een dergelijk onderzoek, zijn er voor planten geen PNEC's beschikbaar en kan er dus geen conclusie worden getrokken over de effecten van Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules op landplanten. Om een conclusie te kunnen trekken over het risico voor planten zou een nieuw onderzoek moeten worden uitgevoerd.

Op dit moment kan een risico voor het terrestrische compartiment niet worden uitgesloten.

2.2 Risico voor aquatische organismen

2.2.1 Voorspelling van de concentraties in oppervlaktewater

De concentraties van tylosine in oppervlakte- en grondwater werden geschat met behulp van methoden zoals beschreven in het herziene CVMP-richtsnoer inzake milieueffecten van diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). De $PEC_{\text{grondwater}}$ -waarden voor varkens, slachtkuikens, kalkoenen en kalveren werden vastgesteld op respectievelijk 6,43; 16,4; 8,17 en 11,8 $\mu\text{g/l}$. De $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$ -waarden voor dezelfde diersoorten werden vastgesteld op respectievelijk 2,14; 5,47; 2,72 en 3,93 $\mu\text{g/l}$.

Deze PEC's werden als aanvaardbaar beschouwd.

2.2.2 Effecten op algen (cyanobacteriën)

Er werd een onderzoek overgelegd dat was uitgevoerd om het effect te beoordelen van tylosinetartraat op de groei van de zoetwatercyanobacterie *Anabaena flos-aquae*. Het onderzoek werd uitgevoerd in overeenstemming met OESO-richtsnoer 201. *Anabaena flos-aquae* werd gedurende 72 uur blootgesteld aan verschillende concentraties van een waterige oplossing van tylosinetartraat. Gedurende de testperiode bleken de testconcentraties af te nemen. Daarom werd het als verdedigbaar gezien de resultaten te baseren op het geometrische gemiddelde van de gemeten testconcentraties. De op het geometrische gemiddelde van de gemeten testconcentratie gebaseerde EC50-waarden bedroegen 1,5 mg/l voor remming van de groeisnelheid en 0,42 mg/l voor remming van de biomassa-productie. Op basis van deze EC50-waarde werd een PNEC van 4,2 $\mu\text{g/l}$ berekend (PNEC gelijk aan EC50/100); de beoordelingsfactor van 100 komt overeen met VICH-richtsnoer GL38.

Een eerder gemeld eindpunt voor *Microcystis aeruginosa* werd bij de beoordeling niet gebruikt omdat dit niet in overeenstemming was met het van toepassing zijnde OESO-richtsnoer 201.

Bij toepassing van de bovenstaande PNEC-waarde en de geschatte $PEC_{\text{grondwater}}$ -waarden waren alle voor varkens, kalkoenen en kalveren afgeleide PEC/PNEC-verhoudingen lager dan 1. De PEC/PNEC-verhouding afgeleid met gebruikmaking van de PEC voor slachtkuikens (5,47 $\mu\text{g/l}$) was 1,30; dit wijst op een toxiciteitsrisico voor cyanobacteriën (blauwalgen).

Vanwege dit duidelijke milieurisico voerde Huvepharma NV aanvullend onderzoek uit om met behulp van "higher tier modelling" en gegevens over de afbraak in mest de PEC-schattingen te verfijnen.

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules werd beoordeeld aan de hand van de door het Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use (FOCUS) ontwikkelde modellen zoals

aanbevolen in het eerder genoemde herziene CVMP-richtsnoer inzake milieueffecten van diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/ERA/418282/2005). Voor de meeste onderzochte scenario's voor klimaat en waterlichamen waren de tylosineconcentraties lager dan 0,001 µg/l. De maximale voorspelde oppervlaktewaterconcentratie was 4,44 µg/l.

Vergelijking van de met de FOCUS-modellen verkregen oppervlaktewaterconcentraties met de vastgestelde PNEC (4,2 µg/l) wees uit dat voor alle onderzochte scenario's op één na de voorspelde tylosineconcentraties lager waren dan de voorspelde 'geen effect'-concentraties. Bij toepassing van de maximale voorspelde oppervlakteconcentratie voor Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules (4,44 µg/l) was de PEC/PNEC-verhouding echter 1,1.

Op grond van het feit dat de aan de hand van de FOCUS-modellen geschatte concentraties piekwaarden vertegenwoordigen en dus de risico's overschatten, berekende Huvepharma NV de tijdgewogen gemiddelde concentratie (TWA PEC) en nogmaals de PEC/PNEC-verhouding voor het scenario waaruit een risico naar voren was gekomen. De TWA PEC werd berekend over 3 dagen omdat deze periode overeenkomt met de duur van het onderzoek met blauwalgen (cyanobacteriën). Aan de hand van deze benadering concludeerde Huvepharma NV dat de maximale voorspelde oppervlaktewaterconcentratie kon worden gewijzigd van 4,44 µg/l in 1,77 µg/l, resulterend in een TWA PEC/PNEC-verhouding van 0,42. Volgens de aanvrager zou hieruit blijken dat Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules geen risico vormt voor blauwalgen (cyanobacteriën).

Huvepharma NV was ook van mening dat een verdere verfijning zou kunnen worden toegepast voor de afbraak tijdens mestopslag, zoals hierboven besproken in relatie tot fytotoxiciteit. Hierdoor zou de TWA PEC dalen van 1,77 µg/l naar 0,40 µg/l en leiden tot een PEC/PNEC-verhouding van 0,10.

Het CVMP had echter bedenkingen ten aanzien van de verfijningen toegepast op de PEC's die met de FOCUS-modellen waren verkregen. Dit gold in het bijzonder ten aanzien van het gebruik van de tijdgewogen gemiddelden in relatie tot het onderzoek naar acute toxiciteit voor cyanobacteriën en het gebruik van een DT₅₀-waarde van 19,15 dagen in de FOCUS-modellen wanneer de door Huvepharma NV gepresenteerde geometrische gemiddelde DT₅₀ 51 dagen bedroeg. Bovendien kan de verfijning voor de afbraak in mest niet worden geaccepteerd. Het CVMP was dan ook, op grond van de beschikbare gegevens, van mening dat het principe van het totale residu in de beoordeling van Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules niet mocht worden losgelaten.

Het CVMP merkte voorts op dat, met betrekking tot het onderzoek met cyanobacteriën (blauwalgen), een verfijning volgens de 'tier' IIB-aanbevelingen – met gebruikmaking van de onderzoeks-NOEC met een beoordelingsfactor 10 – een logischer aanpak zou zijn.

2.2.3 Effecten op ongewervelde waterdieren

De effecten op *Daphnia magna* werden vastgesteld aan de hand van in de literatuur gepubliceerde gegevens. De EC50-waarde voor 48-uursoverleving van aan tylosinetartraat blootgestelde *Daphnia magna* bedroeg 680 mg/l. Geconcludeerd werd dan ook dat de PNEC (EC50/1 000) 680 µg/l bedroeg; de beoordelingsfactor van 1 000 komt overeen met VICH-richtsnoer GL38.

Aan de hand van deze gegevens en de geschatte PEC_{oppervlaktewater}-waarden waren alle PEC/PNEC-verhoudingen lager dan 1, wat wijst op een laag risico voor ongewervelde waterdieren.

2.2.4 Effecten op vissen

Er werd een onderzoek overgelegd dat was uitgevoerd om de acute toxiciteit van tylosinetartraat voor de regenboogforel (*Oncorhynchus mykiss*) te beoordelen. Het onderzoek werd uitgevoerd in overeenstemming met OESO-richtsnoer 203. De te onderzoeken vissen werden blootgesteld aan een waterige oplossing van tylosinetartraat bij een enkelvoudige concentratie van 100 mg/l gedurende een periode van 96 uur bij een temperatuur van ongeveer 14 °C onder semistatische

testomstandigheden. De LC50 na 96 uur gebaseerd op de nominale testconcentratie was hoger dan 100 mg/l en dus bedroeg de NOEC 100 mg/l. Geconcludeerd werd dat de EC50 uit dit onderzoek hoger was dan 100 mg/l en de PNEC (EC50/1 000) hoger dan 100 µg/l; de beoordelingsfactor van 1 000 komt overeen met VICH-richtsnoer GL38.

Aan de hand van de gegevens uit bovengenoemd onderzoek en de geschatte $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$ -waarden waren alle PEC/PNEC-verhoudingen lager dan 1, wat wijst op een laag risico voor vissen.

2.2.5 Samenvatting van de risicobeoordeling voor aquatische organismen

Het verwachte risico voor vissen en ongewervelde waterdieren is laag. Op grond van de overgelegde informatie kan een risico voor cyanobacteriën echter niet worden uitgesloten. Zonder een 'tier' II-B-beoordeling kunnen er geen verdere conclusies ten aanzien van het risico voor cyanobacteriën worden getrokken.

3. Maatregelen voor risicovermindering

De overweging om de samenvatting van de productkenmerken te beperken door alleen indicaties of doeldiersoorten én indicaties te schrappen is op dit moment misplaatst, aangezien om bovengenoemde redenen geen afdoende beoordeling van het risico voor terrestrische en aquatische compartimenten kan worden uitgevoerd. Het ontbreken van betrouwbare gegevens voor de effecten op planten en micro-organismen houdt in dat vermindering van de blootstelling, d.w.z. verlaging van de PEC_{bodem} door beperking van de indicaties en diersoorten, het potentieel voor een onaanvaardbaar risico niet verandert.

REDENEN VOOR DE WEIGERING EN DE HERROEPING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Overwegende dat:

- er geen conclusie kan worden getrokken over de invloed op lange termijn op de stikstofomzetting door bodembacteriën;
- er geen conclusie kan worden getrokken over de effecten op landplanten;
- op grond van de beschikbare gegevens een risico voor cyanobacteriën niet kan worden uitgesloten;
- beperking van de samenvatting van de productkenmerken door schrapping van alleen indicaties of van doelsoorten én indicaties op dit moment geen optie is aangezien een afdoende beoordeling van het risico voor terrestrische en aquatische compartimenten niet kan worden uitgevoerd.

Is het CVMP van oordeel dat de aanvraag voor Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules en aanverwante namen niet voldoet aan de criteria voor goedkeuring met betrekking tot een milieurisico zoals vermeld in artikel 12(3)(j) van de Directive 2001/82/EC, die werd aangepast door de Directive 2004/28/EC.