

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN,
LÄKEMEDELSFORM, STYRKA, DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT,
SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

| Medlemsstat | Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning | Fantasinamn | Läkemedelsform | Styrka | Djurslag | Administreringsfrekvens och administreringsätt |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Nederländerna ⁽¹⁾ | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Österrike ⁽¹⁾ | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 1g/g Granulat zur Herstellung | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Belgien | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Bulgarien | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Tjeckien | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Danmark | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Tyskland | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |

⁽¹⁾ Försäljningstillstånd beviljat

| Medlemsstat | Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning | Fantasinamn | Läkemedelsform | Styrka | Djurslag | Administreringsfrekvens och administreringsätt |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Ungern | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Irland ⁽¹⁾ | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Italien | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Tylmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Polen | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Portugal | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Rumänien | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |
| Spanien | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 1g/g granulado para solución oral | Granulat till oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |

| Medlemsstat | Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning | Fantasinamn | Läkemedelsform | Styrka | Djurslag | Administreringsfrekvens och administreringsätt |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Förenade kungariket | Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgien | Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules | Oral lösning | 100 % w/w | Svin, slaktkyckling, unghöna, kalkon och kalv | Oral administrering i dricksvatten, mjölk eller mjölkersättning |

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL AVSLAG AV BEVILJANDE AV NYA
GODKÅNNANDEN FÖR FÖRSÅLJNING OCH UPPHÅVANDE AV BEFINTLIGA
GODKÅNNANDEN FÖR FÖRSÅLJNING**

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DE VETENSKAPLIGA SLUTSATSERNA

1. Inledning

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules med synonymer levereras som vattenlösliga granulater som innehåller tylosintartrat, som är ett makrolidantibiotikum. Läkemedlet är ett generiskt läkemedel till referensläkemedlet Tylan W.O och avsett att användas för följande:

- Svin: för behandling och förebyggande av porciner proliferativ enteropati (ileit) i samband med *Lawsonia intracellularis* och för behandling och förebyggande av enzootisk pneumoni orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae* och *Mycoplasma hyorhinis*
- Kalv: för behandling och förebyggande av pneumoni orsakad av *Mycoplasma spp*
- Kyckling (slaktkyckling, unghöna): för behandling och förebyggande av kroniska luftvägssjukdomar orsakade av *Mycoplasma gallisepticum* och *Mycoplasma synoviae* och för behandling och förebyggande av nekrotisk enterit orsakad av *Clostridium perfringens*
- Kalkon: för behandling och förebyggande av smittsam sinuit orsakad av *Mycoplasma gallisepticum*.

Under det decentraliserade förfarandet uttrycktes farhågor för att Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules kan utgöra en potentiell allvarlig folkhälsorisk när det gäller risk för alger och landlevande växter. Särskilt ifrågasattes de presenterade uppgifternas relevans i fråga om effekterna på vatten- och landlevande organismer (Tier A) eftersom det utifrån dessa uppgifter inte går att dra några slutsatser om miljöriskbedömningen.

I sitt yttrande av den 10 december 2008 ansåg CVMP att studien av kväveomsättning var otillräcklig och att det inte var möjligt att dra några definitiva slutsatser från studien och att de tillhandahållna testresultaten inte utslöt en risk för mikroorganismer i jord. Likaledes ansågs studien om landlevande växter otillräcklig och på grund av osäkerheten i studiens värden för nolleffektkoncentrationer (No Observed Effect Concentration, NOEC) kunde inte en risk för växter utslutas.

I sina särskilda skäl för omprövning av yttrandet hävdade Huvepharma NV att uppgifterna från studien om kväveomsättningen i jorden och studien om planttillväxt uppfyller gällande riktlinjer och att dessa uppgifter bör betraktas som avgörande. Huruvida uppgifterna i dessa studier kunde godkännas var av central betydelse för omprövningen och därför har dessa två studier granskats kritiskt ännu en gång.

2. Miljöriskbedömning

Huvepharma NV tillhandahöll en miljöriskbedömning för Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules som generellt följer fastställda riktlinjer och rekommendationer. CVMP är emellertid av en annan åsikt i fråga om förfarandet och slutsatserna för vissa delar i bedömningen och denna tveksamhet gäller även de huvudsakliga slutsatserna om miljöriskerna.

Resultatet av miljöriskbedömningen fas I enligt riktlinjer som överenskommit inom Veterinary International Cooperation on Harmonisation (VICH) gav en förväntad koncentration läkemedelssubstans i miljön (Predicted Environmental Concentrations, PEC) över 100 µg/kg för alla djurslag för Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules och därför krävdes det en fas II-bedömning. Värdena för PEC_{jord} är: kalv: 3 199 µg/kg, svin: 1 738 µg/kg; kyckling: 4 435 µg/kg och kalkon: 2 210 µg/kg.

De faktorer i fas II-bedömningen som beaktats i detta hänskjutningsförfarande är effekterna på landmiljön respektive vattenmiljö.

2.1 Risk för landmiljön

2.1.1 Effekter på jordlevande ryggradslösa djur

Bedömningen av effekterna av Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules på jordlevande ryggradslösa djur baserades på en publicerad studie. Experimenten rörde effekterna av tylosin i koncentrationer mellan 0 och 5 000 mg/kg jord (torrvikt) på hoppstjärtar, dagmaskar och enchytraeider men genomfördes inte enligt standardiserade metoder.

Baserat på det lägsta rapporterade EC10-värdet 149 mg/kg (torrvikt) och med användning av en bedömningsfaktor (assessment factor, AF) på 10 erhöles en koncentration som förväntas säker för djur och växter (Predicted No Effect Concentration, PNEC) på 14,9 mg/kg för jordlevande ryggradslösa djur.

PEC/PNEC-kvoten blev därför under 1 för alla fyra djurslagen och man kan således dra slutsatsen att risken för jordlevande ryggradslösa djur är liten.

2.1.2 Effekter på jordmikroorganismernas nitratproduktion

En studie tillhandahölls om kväveomsättning i jorden och hade genomförts enligt OECD:s riktlinje 216 men inte enligt god laboratoriesed (Good Laboratory Practice, GLP) och med vissa ändringar i testprotokollet. Analysen och rapporteringen av resultaten genomfördes inte enligt OECD-riktlinjen. Studien utfördes på koncentrationer av tylosin i jord på dels 7 264 µg/kg, vilket var det högsta PEC-värdet för tylosin i jorden vid användning av andra Pharmasin-produkter, dels vid 5 gånger, 10 gånger, 25 gånger och 125 gånger detta högsta PEC-värde.

Studien anses innehålla ett antal avvikelser som beskrivs nedan.

För att studien om kväveomsättning i jorden ska kunna accepteras måste skillnaden mellan de olika satserna med kontrolljord vara mindre än ±15 %. Studien uppfyller inte detta kriterium helt eftersom skillnaden mellan 2 satser av kontrolljord dag 14 var större än 15 %.

I vissa fall förekom avvikelser från OECD-riktlinjen, exempelvis var testjordens biomassa lägre än kravet dag 0. Vidare var det oklart om jorden hade lagrats i mer än 3 månader innan studien genomfördes och dessutom angavs inte jordens maximala vattenhållningsförmåga, vilket gjorde det omöjligt att avgöra om kraven på jordens vattenhalt var uppfyllda under studien. Dessa avvikelser från OECD-riktlinjen kan ha bidragit till de höga standardavvikelsena för nitratproduktionen vid alla tidpunkter och koncentrationer som testades.

Enligt OECD-riktlinjen ska hastigheten för nitratproduktionen anges, vilket inte skedde utan nitratkoncentrationen angavs i stället för varje tidpunkt. Senare presenterades uppgifter på ett sådant sätt som gjorde det möjligt att jämföra nitratproduktionen mellan kontrolljorden och den behandlade jorden.

Nitratproduktionen i kontrolljorden var mycket låg mellan dag 0 och 7 men detta kunde inte observeras vid senare tidpunkter. Valet av 7 264 µg/kg som lägsta PEC-värde kan kritiseras eftersom det är 1,6 gånger större än det maximala värdet för PEC_{jord} som produceras av detta läkemedel, men valet rättfärdigades i rapporten som en försiktig strategi.

Skillnaden i nitratproduktion mellan kontroll och det lägsta (1X) PEC-värdet vid 28 dagar är 23 %, vilket ligger precis under det tillåtna maximala värdet på 25 % enligt OECD-riktlinjen. Mot bakgrund av alla problem som angetts ovan för studien är det särskilt oroande att värdet närmar sig den maximala tillåtna skillnaden.

Efter noggrann utvärdering av alla uppgifter har CVMP kommit fram till att på grund av att de inlämnade uppgifterna är otillräckliga kan man inte dra någon definitiv slutsats från denna studie. Resultaten från studien kan inte användas i miljöriskbedömningen.

2.1.3 Effekter på växters grobarhet och tillväxt

En studie tillhandahölls om växttoxicitet baserad på OECD-riktlinje 208 men inte genomförd enligt GLP. Studien utfördes på fem växtarter, en enhjärtbladig (vete) och fyra tvåhjärtbladiga (zucchini, haricot vert, rädisa och solros) för att bedöma effekterna av tysolintartrat, vid koncentrationer av multiplar av det högsta PEC-värdet för andra Pharmasin-produkter beräknade utifrån 7 264,2 µg/kg, på högre växters grobarhet och tidig tillväxt efter exponering för testsubstansen i sandblandad lerjord. Endast zucchini uppvisade en koncentration som var lägre än detta PEC-värde (0,25 PEC).

Några allvarliga brister i växtstudien kunde konstateras. Eftersom grobarheten (uppkomsten) uttrycktes som procent av kontrollen i rapporten är det inte möjligt att avgöra om kriteriet minst 70 % grobarhet uppfylls. Groddplantorna ska inte uppvisa synliga fytotoxiska effekter (t.ex. kloros, nekros, vissnande plantor, missbildade blad och stjälkar) och växten ska endast uppvisa normal tillväxtvariation och morfologisk variation inom den särskilda växtarten. Mindre omfattande kloros, omfattande kloros och omfattande kloros med vissnade blad kunde ses hos alla växtarter vid åtminstone en testkoncentration, men inga uppgifter om fytotoxicitet angavs för kontrollerna och därför drogs slutsatsen att detta kriterium inte var uppfyllt. Eftersom det inte rapporterades något resultat för kontrollgroddplantorna är det inte möjligt att avgöra om den genomsnittliga överlevnaden för kontrollgroddplantorna var minst 90 % under studielängden enligt kraven i OECD-riktlinjen. I huvudstudien genomfördes testerna på vete, rädisa och haricot vert 3 veckor innan testerna utfördes på zucchini och solros. Rapporten innehåller förutom temperatur inga detaljerade uppgifter om växthusförhållandena och det är därför inte möjligt att avgöra om det föreligger identiska miljöförhållandena. Eftersom testerna genomfördes med 3 veckors tidsförskjutning är det inte sannolikt att förhållandena var identiska.

Många av de ovan beskrivna bristerna kan härledas till den bristfälliga rapporteringen av studien som inte följer kraven i OECD-riktlinjen och kan vara en konsekvens av att man använt ett laboratorium som inte följer GLP. Den främsta bristen i rapporten är avsaknaden av tabeller för alla effektmått i studien, exempelvis rapporteras inte antal grodda frön och biomassa (tillväxt) för någon av de testade växterna i kontrollgruppen.

Baserat på de presenterade uppgifterna är det inte möjligt att avgöra om två av kriterierna är uppfyllda, det vill säga minst 70 % grobarhet och minst 90 % genomsnittlig överlevnad för groddplantor under studielängden. De andra två kriterierna för godkännande, groddplantor som inte uppvisade synlig fytotoxicitet och identiska miljöförhållandena, uppfylldes inte. De tillhandahållna uppgifterna lyckas inte visa att de nödvändiga kriterierna för godkännande av denna typ av studie har uppfyllts.

Växtstudien uppfyller inte kraven i VICH-riktlinjen för fas II för bedömningen av risken för växter. Det första huvudexperimentet genomfördes på vete, rädisa och haricot vert. Denna del av experimentet kan anses vara Tier A-studien för tre växtarter. För att gå vidare till Tier B skulle enligt VICH-riktlinjen den känsligaste växtarten i det ovan nämnda experimentet, dvs. rädisa, ha testats på nytt tillsammans med ytterligare två växtarter inom samma kategori. Så skedde inte. I stället påbörjades ett andra huvudexperiment med endast två ytterligare växtarter, zucchini och solros. Experimentet påbörjades tre veckor senare än det första experimentet. Detta medför att CVMP anser att utformningen av det andra experimentet har allvarliga brister eftersom rädisa skulle ha inkluderats i experimentet. Kraven i VICH-riktlinjerna uppfylldes inte.

Det lägsta EC50-värdet i studien uppvisades för rädisa och var 149,9 mg/kg medan de lägsta NOEC- respektive LOEC-värdena (Lowest Observed Effect Concentration) uppvisades för zucchini med 45,4 mg/kg respektive 90,8 mg/kg.

Huvepharma NV tillhandahöll den statistiska analysen för de föreslagna LOEC- och NOEC-värdena för tre av växtarterna (zucchini, rädisa och solros). Det gavs ingen motivering till varför inga LOEC-

och NOEC-värden angavs för vete och haricot verts. Huvepharma NV yrkade bestämt på att studiens NOEC-värden och en AF på 10 skulle användas för en förbättring av Tier B. Det föreslagna NOEC-värdet kan emellertid inte godkännas eftersom den statistiska analysen endast angavs för tre växtarter. Följaktligen fastställdes ett PNEC-värde på 1,499 mg/kg baserat på det lägsta EC50-värdet på 149,9 mg/kg och med ett AF på 100. Förbättringar för Tier B är därför inte genomförbara.

PEC/PNEC-kvoten blev 1,16 (svin), 2,986 (slaktkycklingkyckling), 1,47 (kalkon) och 2,13 (kalv), dvs. resultatet blev en riskkvot (RQ) på över 1 som visar på en potentiell risk.

Huvepharma NV föreslog även att riskbedömningen för växter kunde förbättras genom att ta hänsyn till nedbrytningen under lagring av gödsel. En ny studie och flera publicerade studier lämnades in som undersöker nedbrytningen av tylosin i ko-, svin- och höns gödsel samt en blandning av jord och höns gödsel. Av nedbrytningsstudien framgick emellertid att det inte gick att spåra tylosin A. Det kan bero på nedbrytning av substansen men kan likaväl bero på att det har bildats bundna rester som skulle kunna bli tillgängliga i jorden.

I en studie om kalk gödsel beskrivs ett snabbt försvinnande av tylosin under aerobiska och sterila förhållanden med en halveringstid (DT_{50}) på 4,9 dagar. Andra nedbrytningsstudier om gödsel antyder att den biologiska nedbrytningen spelar en avgörande roll och leder till skillnader mellan sterila och osterila förhållanden, något som inte visas i denna speciella studie. Halveringstiden, DT_{50} , för gödsel enligt vad som beskrivits i den vetenskapliga litteraturen och studien om försvinnande i jord var så gott som likvärdig. Värdet för halveringstiden (DT_{50}) på 7,6 dagar för kycklingexkrementer kan godtas som ett realistiskt försiktigt värde. Baserat på den tillhandahållna informationen om nedbrytning av gödsel anser CVMP emellertid att förfarandet att ange den totala resthalten inte kan överges för tylosin.

Även med den föreslagna förbättringen av nedbrytningen i gödsel är riskkvoten högre än 1 när bedömningen av effekten på växter baseras på EC50-värdet med en AF på 100.

Risken för växter kan inte avgöras med de tillhandahållna uppgifterna som grund.

Studiens resultat kan inte anses tillförlitligt och kan inte användas i miljöriskbedömningen.

2.1.4 Sammanfattning av riskbedömningen för landmiljön

De tillhandahållna uppgifterna påvisade inte någon risk för landlevande ryggradslösa djur.

På grund av att uppgifterna om effekterna av tylosin på kväveomsättning i jorden inte är tillförlitliga kan inte någon slutsats dras om effekterna av Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules på mikroorganismerna i jorden. Det skulle krävas en ny studie som utvärderade nitratproduktionen även efter dag 28 för att kunna dra slutsatser om risken för mikroorganismerna i jorden.

På grund av att studien om växters grobarhet och tillväxt inte lyckades uppfylla några av valideringskriterierna för en sådan studie finns inga PNEC-värden tillgängliga för växter och därför kan ingen slutsats dras om effekterna av Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules på landlevande växter. Det skulle krävas en ny studie för att kunna dra slutsatser om risken för växter.

För närvarande kan det inte uteslutas att det föreligger risk för landmiljön.

2.2. Risk för vattenorganismer

2.2.1 Förväntade koncentrationer i ytvatten

Koncentrationer av tylosin i yt- och grundvatten uppskattades enligt de metoder som beskrivs i CVMP:s ändrade riktlinjer (Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)). PEC-värden för grundvatten ($PEC_{\text{grundvatten}}$) för svin,

slaktkyckling, kalkon och kalv beräknades till 6,43, 16,4, 8,17 respektive 11,8 µg/l. PEC-värden för ytvatten (PEC_{ytvatten}) för samma djurslag beräknades till 2,14, 5,47, 2,72 respektive 3,93 µg/l.

Dessa PEC-värden ansågs godtagbara.

2.2.2. Effekter på alger (cyanobakterier)

En studie tillhandahölls som hade genomförts för att utvärdera effekten av tylosintartrat på tillväxten av cyanobakterier *Anabaena flos-aquae* i färskvatten. Studien hade utförts enligt OECD-riktlinje 201. *Anabaena flos-aquae* exponerades för olika koncentrationer av en vattenlösning med tylosintartrat i 72 timmar. Testkoncentrationerna sjönk under testperioden och ansågs följaktligen rättfärdiga att resultaten baserades på det geometriska medelvärdet för de uppmätta testkoncentrationerna. EC50-värdena baserade på det geometriska medelvärdet av testkoncentrationen var 1,5 mg/l för hämmad tillväxttakt och 0,42 mg/l för hämmad produktion. Baserat på detta EC50-värde beräknades ett PNEC-värde på 4,2 µg/l (PNEC är lika med EC50/100) och bedömningsfaktorn på 100 stämmer överens med VICH GL 38-riktlinjen.

Ett tidigare rapporterat effektmått för *Microcystis aeruginosa* inkluderades inte i bedömningen eftersom det inte uppfyllde kraven i OECD-riktlinje 201.

Med användning av PNEC-värdet ovan och de uppskattade PEC_{ytvatten}-värdena blev PEC/PNEC-kvoterna under 1 för svin, kalkon och kalv. PEC/PNEC-kvoten för slaktkyckling (5,47 µg/l) var 1,30 utifrån PEC-värdet och visade att det förelåg en risk för toxiska cyanobakterier (blågrönalger).

På grund av denna uppenbara miljörisk utförde Huvepharma NV fler undersökningar i syfte att förbättra PEC-uppskattningarna och använde då modellering med högre tier och uppgifter om nedbrytning av gödsel.

Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules utvärderades med hjälp av de modeller som utarbetats av FOCUS-forumet (Forum for Co-ordination of Pesticide Models and their Use, FOCUS) enligt de rekommendationer som ges i CVMP:s ändrade riktlinjer (Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)). För majoriteten av de undersökta scenarierna för klimat och vatten var koncentrationerna av tylosin under 0,001 µg/l. Den högsta förväntade koncentrationen i ytvatten var 4,44 µg/l.

En jämförelse av ytvattenkoncentrationerna som erhöles med FOCUS-modellerna med det fastställda PNEC-värdet (4,2 µg/l) visade att med undantag för ett av de undersökta scenarierna var de förväntade koncentrationerna av tylosin under den koncentration som förväntas vara säker för djur och växter. När emellertid den maximala förväntade ytvattenkoncentrationen för Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules (4,44 µg/l) användes blev PEC/PNEC-kvoten 1,1.

Under förutsättning att de uppskattade koncentrationerna med FOCUS-modelleringen motsvarar toppvärden och därför medför att riskerna överskattas, beräknade Huvepharma NV den tidsviktade genomsnittliga koncentrationen (TWA PEC) och gjorde nya beräkningar för PEC/PNEC-kvoten för det scenario för vilket en risk hade påvisats. TWA PEC beräknades över 3 dagar eftersom detta motsvarar studielängden för blågrönalgerna (cyanobakterierna). Med detta förfarande drog Huvepharma NV slutsatsen att den maximala förväntade ytvattenkoncentrationen kunde ändras från 4,44 µg/l till 1,77 µg/l, vilket resulterade i en TWA PEC/PNEC-kvot på 0,42, som enligt sökanden visade att Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granule inte utgör någon risk för blågrönalger (cyanobakterier).

Huvepharma NV ansåg även att en ytterligare förbättring kunde göras med hänsyn tagen till nedbrytningen under lagring av gödsel, enligt diskussionerna ovan om ftotoxicitet. Detta skulle medföra att TWA PEC sänktes från 1,77 µg/l till 0,40 µg/l, och leda till en PEC/PNEC-kvot på 0,10.

CVMP ansåg emellertid att det finns farhågor om förbättringarna av de PEC-värden som tagits fram med hjälp av FOCUS-modelleringen och då särskilt när det gäller användningen av tidsviktade medelvärden i förhållande till den akuta studien om cyanobakterier och användningen av ett värde för halveringstiden (DT_{50}) på 19,15 dagar i FOCUS-modellen när det geometriska medelvärdet för halveringstiden (DT_{50}) som presenterades av Huvepharma NV var 51 dagar. Dessutom kan inte förbättringen av nedbrytningen i gödsel godkännas och följaktligen, baserat på tillgängliga uppgifter, ansåg inte kommittén att det var lämpligt att överge förfarandet att ange den totala resthalten i bedömningen av Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules.

Kommittén noterade även för studien om cyanobakterier (blågrönalger) att ett mer logiskt förfarande för en förbättring enligt Tier IIB-rekommendationerna vore att använda studiens NOEC-värde med en AF på 10.

2.2.3 Effekter på vattenlevande ryggradslösa djur

Effekterna på *Daphnia magna* bestämdes baserat på uppgifter från publicerad vetenskaplig litteratur. EC50-värdet för 48 timmars överlevnad av *Daphnia magna* som exponerats för tylosintartrat var 680 mg/l. PNEC-värdet ($EC_{50}/1000$) befanns därför vara 680 µg/l och bedömningsfaktorn på 1 000 är i linje med VICH GL 38-riktlinjen.

Med användning av dessa data och de uppskattade värdena för $PEC_{ytvatten}$ var PEC/PNEC-kvoterna under 1, vilket visade på en låg risk för vattenlevande ryggradslösa djur.

2.2.4 Effekter på fisk

En studie lämnades in som hade genomförts för att utvärdera den akuta toxiciteten av tylosintartrat för regnbågsforell (*Oncorhynchus mykiss*). Studien hade utförts enligt OECD-riktlinje 203. Testfisken exponerades för en vattenlösning med tylosintartrat vid en enda koncentration på 100 mg/l under en period av 96 timmar vid en temperatur på ungefär 14 °C under semistatiska testförhållanden. LC50-värdet efter 96 timmar baserat på nominella testkoncentrationer var större än 100 mg/l och på motsvarande sätt var NOEC-värdet 100 mg/l. EC50-värdet från denna studie angavs vara högre än 100 mg/l och PNEC-värdet ($EC_{50}/1000$) högre än 100 µg/l. Bedömningsfaktorn på 1 000 är i linje med VICH GL 38-riktlinjen.

Med användning av dessa data och de uppskattade värdena för $PEC_{ytvatten}$ var PEC/PNEC-kvoterna under 1, vilket visade på en låg risk för fisk.

2.2.5 Sammanfattning av riskbedömningen för vattenlevande organismer

Den förväntade risken för fisk och vattenlevande ryggradslösa djur är låg. Mot bakgrund av den tillhandahållna informationen kan emellertid inte en risk för cyanobakterier uteslutas. Utan en Tier II B-bedömning kan inga ytterligare slutsatser dras om risken för cyanobakterier.

3. Riskbegränsande åtgärder

Det anses för närvarande inte lämpligt att införa begränsningar i produktresumén genom att antingen enbart utesluta indikationerna eller både djurslagen och indikationerna, eftersom en slutgiltig bedömning av riskerna för landmiljön respektive vattenmiljön inte kan göras på grund av de skäl som angetts ovan. Bristen på tillförlitliga uppgifter om effekterna på växter och mikroorganismer innebär att även om exponeringen reduceras, dvs. värdet för PEC_{jord} sänks genom att begränsa indikationerna och djurslagen, ändras inte potentialen för en oacceptabel risk.

SKÄL TILL AVSLAG OCH UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CVMP anser att ansökan för Pharmasin 100 % W/W Water Soluble Granules och synonymer inte uppfyller kriterierna för godkännande avseende miljörisker enligt artikel 12(3)(j) i rådets direktiv 2001/82/EG, ändrat genom rådets direktiv 2004/28/EG. Följande skäl åberopas:

- Inga slutsatser kan dras om hur jordmikroorganismernas kväveomsättning påverkas på lång sikt.
- Inga slutsatser kan dras om effekterna på landlevande växter.
- Risken för cyanobakterier kan inte uteslutas på grundval av tillgängliga uppgifter.
- Det är för närvarande inte lämpligt att begränsa produktresumén genom att antingen utesluta enbart indikationerna eller både djurslagen och indikationerna, eftersom en slutgiltig bedömning av riskerna för jlandmiljön respektive vattenmiljön inte kan göras.