

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léků, druhů zvířat, způsobů podání, žadatelů v členských zemích

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Rakousko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Belgie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Kypr	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Estonsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Francie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Německo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Řecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Irsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Itálie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Lucembursko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Nizozemí	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Slovensko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Slovinsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Členská země (EU/EHP)	Žadatel	Název výrobku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Způsob podání
Spojené království	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgie	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix na medikované krmivo	Selata (selata po odstavení)	Na přimíchávání do suchého krmiva v registrovaném mlecím zařízení. Pouze pro perorální použití.

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci přípravku Gutal 1 000 g/kg premix pro medikaci krmiva pro selata

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Gutal 1 000 g/kg premix pro medikaci krmiva pro selata (viz Příloha I)

1. Úvod

Přípravek Gutal 1 000 g/kg premix pro medikaci krmiva pro selata (dále zvaný „Gutal“) obsahuje jako léčivou látku oxid zinečnatý. Studie prokázaly, že oxid zinečnatý je prospěšný u selat ohrožených rozvojem mírného až středně závažného průjmu. Navrhovanou indikací přípravku Gutal je prevence průjmu po odstavení u selat.

Žadatel, společnost Huvepharma NV, předložil žádost o registraci pro přípravek Gutal cestou decentralizovaného postupu podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES s odkazem na referenční přípravek ZincoTec oxid zinečnatý 100% premix pro medikaci krmiva registrovaný ve Spojeném království. Žádost o registraci byla předložena Spojenému království jako referenčnímu členskému státu a Belgii, Bulharsku, České republice, Dánsku, Estonsku, Francii, Irsku, Itálii, Kypru, Litvě, Lotyšsku, Lucembursku, Maďarsku, Maltě, Nizozemsku, Německu, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Rumunsku, Řecku, Slovensku, Slovinsku a Španělsku jako dotčeným členským státům.

V rámci decentralizovaného postupu byla v Belgii, Francii a Nizozemsku zjištěna rizika a tyto státy usoudily, že registrace přípravku Gutal může představovat potenciálně závažné riziko pro životní prostředí a že opatření pro zmírnění rizik navrhovaná ke kontrole rizika jsou z hlediska kontroly nebo prevence kontinuální akumulace zinku nedostatečná a navíc je nelze na všech prasečích farmách snadno zavést. Jelikož tyto otázky nebyly vyřešeny, zahájila koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky (CMD(v)) postup přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES. Během postupu skupiny CMD(v) Belgie dospěla k závěru, že rozhodnutí o registraci přípravku Gutal může být uděleno, pokud budou do informací o přípravku zařazena opatření ke zmírnění rizika. Protože se otázky nastolené Francií a Nizozemskem nepodařilo vyřešit, dotčené členské státy nedosáhly ohledně přípravku shody a záležitost byla proto dne 30. září 2014 podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán o vydání stanoviska k obavám vyjádřeným Francií a Nizozemskem a o stanovení poměru přínosů a rizik přípravku Gutal.

2. Posouzení předložených údajů

V rámci tohoto postupu byl výbor CVMP požádán, aby posoudil, zda použití přípravku Gutal, veterinárního léčivého přípravku obsahujícího jako léčivou látku kovovou sloučeninu oxid zinečnatý, která je klasifikována jako látka velmi toxická pro vodní organismy, může představovat potenciálně závažné riziko pro životní prostředí, a pokud se jedná o tento případ, zda opatření pro zmírnění rizik mohou být považována za náležitá pro dostatečnou kontrolu a/nebo prevenci rizik pro životní prostředí.

Údaje o účinku

Předpokládané koncentrace, při nichž nedochází k nepříznivým účinkům (PNEC), udávané ve zprávě Evropské unie o posouzení rizik (EU RAR) pro zinek (2010)¹, jsou považovány za spolehlivé, a proto jsou vhodné k použití pro charakterizaci rizika přípravku Gutal. Od doby, kdy skončilo vyhledávání údajů pro zprávu EU RAR (2010), byly nicméně zpřístupněny další údaje (např. údaje používané ke

¹ European Union Risk Assessment Report (EU RAR) on zinc (2010) - <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/15064/1/lbna24587enn.pdf>

stanovení standardů kvality pro životní prostředí ve Spojeném království²⁾ a tyto údaje žadatel použil ke stanovení různých hodnot PNEC pro každý kompartment životního prostředí. Žadatel předložil rozsáhlé shrnutí dalších recenzovaných studií používaných k hodnocení účinku, které nebyly zahrnuty ve zprávě EU RAR (2010), včetně závěru o spolehlivosti a validitě každé studie. Ačkoli koncové údaje z jedné studie neměly dostatečnou kvalitu pro použití k výpočtu generické hodnoty PNEC, z níž jsou odvozovány místně specifické hodnoty PNEC, je akceptováno, že vynechání údajů o účincích z této jediné studie významně nemění vypočtenou hodnotu PNEC. Po zvážení výše uvedených skutečností je přijatelné, aby byly hodnoty PNEC navrhované žadatelem použity k charakterizaci rizik (výpočtu koeficientů rizika).

Expozice: akumulace, biologická dostupnost a výpočet modelů koncentrací zinku v životním prostředí

Je známo, že kvůli fyzikálně-chemickým vlastnostem zinku (netěkavý a neodbouratelný) způsobuje kontinuální aplikace hnoje od léčených zvířat na půdu při postupech intenzivního chovatelství prasat postupný nárůst koncentrací zinku ve svrchní vrstvě půdy, po němž časem následuje vzestup v dalších odpovídajících kompartmentech. Je tedy pouze otázkou času, kdy budou hodnoty PNEC překročeny i v těchto kompartmentech.

Pro hodnocení rizik kovů pro životní prostředí má kritický význam určení jejich biologické dostupnosti. V každém kompartmentu (půdě, vodě i sedimentu) závisí biologická dostupnost zinku na různých biotických i abiotických faktorech. Ve vodním kompartmentu byla biologická dostupnost zinku ve vodě předpokládána s použitím nástroje pro hodnocení biologické dostupnosti kovů (Agentura Spojeného království pro životní prostředí³⁾), uživatelsky přívětivé verze modelu biotických ligandů, což je model používaný k předpovídání biologicky dostupných kovů u různých vodních druhů (řas, dafnií a ryb) a využitý a dobře popsáný v řadě recenzovaných studií týkajících se zinku, a údajů použitých ve zprávě EU RAR pro zinek (2010). Nástroj pro hodnocení biologické dostupnosti kovů vyžaduje pro předpovídání biologické dostupnosti zinku ve vodě méně vstupních údajů než model biotických ligandů a může se používat k výpočtu hodnot PNEC specifických pro dané místo. Nástroj pro hodnocení biologické dostupnosti kovů je založen na výstupech modelů biotických ligandů pro zinek a na souboru údajů používaných k odvození norem kvality životního prostředí pro zinek a vyžaduje pouze vstupní údaje ohledně pH vody, rozpuštěného organického uhlíku a koncentrace rozpuštěného vápníku, ale nebere v úvahu přítomnost dalších iontů, které mohou ovlivňovat chování zinku a tedy jeho biologickou dostupnost.

V půdě určují biologickou dostupnost v suchozemském kompartmentu vlastnosti, jako jsou pH, obsah organického uhlíku, schopnost výměny kationtů a obsah jílu. Biologicky dostupná frakce zinku v půdách je malá (< 1 %). Nejvýznamnějšími faktory určujícími biologickou dostupnost (a tedy ekotoxocitu) v půdách jsou typ půdy a čas mezi přidáním zinku do půdy a testováním toxicity („stárnutí“). Např. půdy kontaminované před delší dobou vykazovaly nižší toxicitu než půdy čerstvě kontaminované. V důsledku toho byl stanoven koeficient „stárnutí“ 3 a tento koeficient se používá při výpočtu místně specifických hodnot PNEC. Výpočet místně specifických hodnot PNEC pro přípravek Gutal byl proveden s použitím nástroje pro aplikaci Excel, kalkulátoru hodnot PNEC pro půdu (vyvinutého společností Arche Consulting)⁴⁾, který bere v úvahu parametry významné pro určení biologické dostupnosti zinku, např. pH, obsah organických sloučenin a jílu a schopnost výměny kationtů.

² Environment Agency. 2010. Proposed EQS for Water Framework Directive Annex VIII substances: zinc (For consultation). Released by the United Kingdom Technical Advisory Group (WFD-UKTAG) 2012. Environment Agency, United Kingdom

³ Metal bioavailability assessment tool (M-BAT) - <http://www.wfduk.org/resources/category/environmental-standard-methods-203/tags/bioavailability-assessment-tool-205/tags/metals-181>

⁴ Arche Consulting Soil PNEC calculator - <http://www.arche-consulting.be/metal-csa-toolbox/soil-pnec-calculator/>

U sedimentárních systémů nastaly ve způsobu stanovení koncentrací v sedimentu významné změny, protože byly odvozeny předpovězené environmentální koncentrace v sedimentu (PEC) (EU RAR, 2010). Předpokládá se, že biologická dostupnost kovů v sedimentu může být předpovídána pomocí měření obsahů kyselých těkavých sulfidů (AVS) a současně extrahovaných kovů (SEM) v sedimentech. Mezi další parametry ovlivňující (snižující) biologickou dostupnost zinku v sedimentech patří přítomnost precipitovaných minerálních fází, např. (oxy)hydroxidů železa a oxidů manganu, i obsah organické hmoty v sedimentech.

Zinek se silně váže na AVS a ztrácí biologickou dostupnost, což umožňuje při hodnocení expozice provádět korekci na biologickou dostupnost kovů v sedimentárních systémech (ECHA 2014)⁵. Kyselé těkavé sulfidy jsou produkovány bakteriemi v anoxických sedimentech. V době vydání zprávy EU RAR pro zinek (2010) existovalo velmi málo údajů o účincích či expozici na to, aby bylo možno vzít vliv těchto dvou parametrů (AVS/SEM) na biologickou dostupnost zinku v sedimentech v úvahu. Biologická dostupnost tudíž nebyla při výpočtech expozice (stanovení hodnot PEC) brána v úvahu, což vedlo k tomu, že v rámci hodnocení rizika nebyla uvažována biologická dostupná frakce zinku, ale spíše celková koncentrace zinku (biologicky dostupná i nedostupná). Proto tam, kde existuje nadbytek AVS a tvoří se sulfidy zinku, mohou být hodnoty PNEC značně překročeny, než začnou být pozorovány nežádoucí účinky. Na místně specifické úrovni by u sedimentu bylo možné v důsledku obsahu AVS/SEM v sedimentu provést korekce hodnot PNEC na biologickou dostupnost, kdyby byly dostupné nezbytné údaje; takových údajů je nicméně velmi málo. Proto i když u půd i povrchových vod je možné korekci na biologickou dostupnost provádět, u výpočtu hodnot PEC u sedimentu v rámci tohoto hodnocení rizika pro životní prostředí není tato korekce možná.

Vzhledem k tomu, že pokyny VICH i výboru CVMP pro hodnocení rizika veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí fáze II nejsou primárně vytvořeny pro anorganické molekuly, mnohé předpoklady a modely expozice popsané v těchto pokynech nejsou pro látku, jako je zinek, vhodné. Pro vylepšení hodnocení rizika byl tedy u přípravku Gutal použit model, který používá orgán EFSA k odhadu expozice životního prostředí v důsledku použití zinku ve formě oxidu zinečnatého přidávaného do krmiva, dočasný dynamický model pro kovy (IDDM) autorů Monteiro a kol. (2010)⁶, považovaný za vhodný, jelikož může být použit i pro anorganické látky.

Byla hodnocena úroveň akumulace a časová závislost u různých kompartmentů životního prostředí. Model IDMM předpovídá dlouhodobou hmotnostní bilanci kovů s definovanými vstupy (např. používáním veterinárních léčivých přípravků) a výstupy (např. sklizní, stárnutím) a dospívá k závěru, že po kontinuální aplikaci hnoje od léčených zvířat dochází k akumulaci zinku v půdě, přičemž nejnáchylnější jsou kyselé písčité půdy, které mají tendenci akumulovat zinek rychleji než jiné typy půd a u nichž také dochází k vyšší drenáži a průniku zinku do povrchových vod.

Podpůrných terénních studií o akumulaci zinku v půdách je málo a dostupné údaje lze považovat za nejednoznačné nebo málo spolehlivé, protože například nemusejí odrážet vzorce aplikace hnoje očekávané po použití oxidu zinečnatého v chovu prasat nebo typy půd reprezentativní pro území celé Evropy.

Na rozdíl od přístupu výboru CVMP/VICH nicméně model IDMM předpovídá osud a chování zinku v půdě, rozlišuje místa z hlediska citlivosti vůči zinku, bere v úvahu stárnoucí zinek, zvažuje zdroje možných toxinů z životního prostředí a bere v úvahu i okolní hladiny přirozeně se vyskytujících látek. Model IDMM také bere v úvahu několik půdních kompartmentů a toky mezi nimi a vodními kompartmenty.

⁵ ECHA, 2014. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7b:Endpoint specific guidance

⁶ Monteiro SC, Lofts S, Boxall ABA. 2010. Pre-Assessment of Environmental Impact of Zinc and Copper Used in Animal Nutrition. Report to the European Food Safety Authority - <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/74e.htm>

S použitím modelu IDDM k předpovídání expozice životního prostředí zinku na základě jeho použití ve veterinárních léčivých přípravcích se pojí mnoho nejistých faktorů, např. účinky hydrologie, rozpuštěného organického uhlíku a stárnutí kovů. Jelikož model navíc nebyl výboru CVMP předložen, nebylo možné hodnotit význam výchozích vstupních parametrů a model nebylo možné za použití údajů o specifických rychlostech aplikace zinku, uvedených v žádosti, spustit. U rychlostí aplikace, které jsou při použití veterinárních léčivých přípravků obsahujících zinek považovány za relevantní, jsou proto expozice vypočteny z předem definovaných rychlostí zátěže z modelu IDMM. U vyšších rychlostí aplikace, nežli jsou rychlosti uváděné při použití modelu IDMM (EFSA, 2012)⁷, je však nutná extrapolace a vztah mezi rychlostí zátěže zinkem a hodnotami PEC vypočtenými pomocí modelu IDMM není lineární, což by mohlo zpochybňovat validitu extrapolovaných hodnot PEC při nejvyšších rychlostech aplikace zinku. I přes tyto nejistoty a vzhledem k tomu, že lepší alternativa chybí, se předpokládá, že model IDMM lze k získání opodstatněného hodnocení rizika použití přípravku Gutal pro životní prostředí použít. Navíc byla provedena validace modelu IDMM porovnáním předpovědí z modelu s publikovanými údaji z monitorování používání zinku. Třebaže bylo dostupné jen omezené množství údajů, výsledky ukazují, že koncentrace zinku jsou v půdě předpovídány přesně, avšak v povrchových vodách a sedimentu méně přesně. Při úvahách o validaci mechanistických ekologických modelů (např. IDMM a FOCUS⁸), u kterých existují obavy ohledně opodstatněnosti výroků o použitelnosti předpovědí s odkazem na zamýšlené použití či účel, je nutný pragmatický přístup. Modely jsou ze své povahy nedokonalou reprezentací zkoumaného systému, což ovšem neznamená, že nemohou být velmi užitečné a široce používané. Ačkoli jsou údaje pro validaci modelu IDMM omezené, jsou dostatečným ujištěním, že model může být použit pro dosažení širokého, pragmatického hodnocení expozice životního prostředí zinku. Jelikož byl navíc model IDMM brán v úvahu při hodnocení expozice zinku orgánem EFSA, lze jej považovat za opodstatněný i pro hodnocení veterinárních léčivých přípravků s ohledem na hodnocení expozice životního prostředí.

Vyhodnocení rizik

Za účelem hodnocení rizika pro každý kompartment po rozsáhlé aplikaci hnoje na půdu byly porovnány hodnoty PEC a PNEC u každého scénáře FOCUS ve třech časových bodech (v letech 2020, 2040, 2060) za použití dvou rychlostí aplikace: nejhoršího případu rychlosti aplikace ($7 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$) a nižší rychlosti aplikace ($4 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$). V případě suchozemského i vodního kompartmentu bylo k roku 2060 zjištěno riziko ($RQ > 1$) pro nejhorší případ u 4 z 19 scénářů a pro nejnižší rychlost aplikace u 5 z 15 scénářů. U dvou scénářů FOCUS (pro kyselé, písčité půdy) byly koeficienty rizika (RQ) > 1 u obou rychlostí zátěže ve všech časových bodech. Riziko bylo zjištěno u všech scénářů FOCUS pro sediment, a to jak u obou rychlostí zátěže, tak ve všech časových bodech. Výsledky hodnocení rizika přípravku Gutal pro životní prostředí odrážejí závěry orgánu EFSA ohledně zinku, tj. možné riziko pro životní prostředí spojené s vodním kompartmentem (včetně sedimentu), přičemž kyselé, písčité, intenzivně odvodněné půdy jsou vůči těmto procesům nejnáchylnější.

Kvůli lepší indikaci rizika, které představují rychlosti aplikace považované při použití přípravku Gutal za zvláště významné, $8,2 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$, $7,2 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$, $3,3 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$ a $2,8 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$, byly hodnoty RQ extrapolovány (lineárně) z rychlostí aplikace 4 a $7 \text{ kg zinku ha}^{-1} \text{ rok}^{-1}$. Tato lineární extrapolace je sporná, jelikož zahrnuté procesy jsou nelineární. Poskytnuté údaje naznačují, že jsou přítomny chyby, které jsou výraznější v sedimentárním kompartmentu a při nižších zátěžích. I přes tyto nejistoty lze vzhledem k povaze léčivé látky, která je anorganickou molekulou, a ke zjištěným obtížím během postupu aplikace ve smyslu hodnocení rizika pro životní prostředí u sloučeniny, která „nespadá“ do současného pokynu výboru CVMP / VICH, uznat, že odhadované hodnoty PEC

⁷ EFSA Scientific Opinion on safety and efficacy of zinc compounds (E6) as feed additive for all animal species: Zinc oxide, based on a dossier submitted by Grillo Zinkoxid GmbH/EMFEMA - <http://www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2970.pdf>

⁸ Forum for Co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use (FOCUS) - <http://focus.jrc.ec.europa.eu/>

extrapolované z výstupů modelu IDMM nabízejí opodstatněný odraz expozice životního prostředí, který lze použít k charakterizaci rizika přípravku Gutal.

Ačkoli hodnoty PEC nelze pro každý kompartment ověřit, jelikož model IDMM není poskytnut, zdá se, že celkově jsou dosti konzervativní, protože je uvažován opodstatněný nejhorší případ expozičního scénáře, tj. kontinuální aplikace neředěného hnoje do roku 2060. Konkrétně u hodnot PEC v sedimentu nejsou uvažovány faktory akumulace (např. depozice, resuspendace a pohřbení zinku), předpokládá se, že suspendované sedimenty jsou pro usazený sediment reprezentativní, a nejsou brány v úvahu hladiny kyselých těkavých sulfidů. Poslední skutečnost může snižovat biologickou dostupnost zinku, a ačkoli jsou hladiny proměnlivé, tam, kde se tvoří sulfidy zinku, mohou být hladiny PNEC výrazně překročeny, než se objeví nežádoucí účinky.

Kombinace konzervativních hodnot PNEC (které neberou v úvahu biologickou dostupnost) a hodnot PEC může vést k nadhodnocení rizika způsobeného zinkem v sedimentech. Model IDMM poskytuje hodnoty PEC s největší jistotou pro půdní kompartment, s nižší jistotou pro povrchové vody a poté pro sedimenty. Je nicméně zřejmé, že ve všech kompartmentech budou hodnoty RQ buď ihned (sediment) nebo posléze (půda, podzemní a povrchové vody) překročeny, a tato rizika musejí být zohledněna. Jelikož zinek je kov, obecné předpoklady, které se obvykle činí ohledně degradace, nejsou použitelné, proto jakmile budou jednou kritické koncentrace překročeny, bude riziko obtížně zvladatelné.

Celkově je zjevné, že dlouhodobé kontinuální používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících zinek povede k postupnému čistému vstupu zinku do životního prostředí. Bez ohledu na použitý model a rychlost aplikace je vypočteno riziko pro životní prostředí, přičemž se liší pouze čas potřebný k dosažení tohoto rizika.

Opatření pro zmírnění rizik

Žadatel vytvořil hodnoty RQ pro alternativní rychlosti aplikace pomocí lineární extrapolace z výsledků modelu IDMM pro rychlosti aplikace 4 kg a 7 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹, aby bylo možné lépe zvážit odpovídající opatření pro zmírnění rizik. Ačkoli existuje nejistota ohledně lineární extrapolace z výsledků modelu IDMM, má se za to, že hodnoty PEC extrapolované z výstupů modelu IDMM nabízejí opodstatněný odraz expozice životního prostředí, který lze použít k charakterizaci rizika přípravku Gutal. V současnosti není jisté, co představuje opodstatněný nejhorší případ scénáře expozice pro rychlost aplikace hnoje. Přesto byla u každého kompartmentu zjištěna u některých scénářů rizika při všech zkoumaných rychlostech aplikace.

Na základě opatření pro zmírnění rizik a vzhledem k nutnosti zabránit akumulaci zinku v kompartmentech životního prostředí nad úroveň hladin PNEC bylo navrženo, aby se na půdu neaplikoval neředěný hnůj od léčených selat a aby byl tento hnůj ředěn hnojem od neléčených zvířat tak, aby hnůj od léčených zvířat představoval maximálně 40 % celkové směsi. V oblastech s významnějším chovem vepřů platí pro aplikaci hnoje přísná pravidla a kontroly, ačkoliv je zjevné, že tato doporučení jsou dodržována na dobrovolném základě a správná zemědělská praxe se může mezi členskými státy lišit. Toto opatření by nicméně zpomalilo akumulaci zinku a tedy snížilo riziko pro všechny kompartmenty životního prostředí. Obvykle jsou selata i prasnice chovány na téže farmě, což umožňuje ředění hnoje od ošetřovaných selat. I tam, kde se hnůj skladuje neodděleně, by měl hnůj od selat tvořit maximálně 40 % směsi. Na farmách, kde ředění hnoje není možné, by se přípravek neměl používat. Ačkoli toto opatření pro zmírnění rizik s největší pravděpodobností snižuje riziko pro všechny kompartmenty, riziko pro povrchovou vodu a zejména pro sediment může přetrvávat.

Za účelem snížení ztráty živin a omezení eutrofizace doporučuje správná zemědělská praxe, aby hnůj nebyl rozstřikován na náchylných půdách (kyselých, volně se odvodňujících, písčitých půdách). Ačkoli správná zemědělská praxe se mezi členskými státy liší a je dodržována na dobrovolném základě, může být podobné opatření pro zmírnění rizik pro přípravek Gutal praktické a přiměřené. Vhodným

opatření pro zmírnění rizik se zdá být také doporučení vyvarovat se rozstřikování hnoje na stejné půdní plochy v po sobě jdoucích letech, aby se akumulace zinku zpomalila.

Konečným navrhovaným opatřením pro zmírnění rizik je uplatňovat místní či celostátní pravidla pro minimální vzdálenost od otevřené vody, ve které lze hnojit rozstřikovat. Podobná nařízení týkající se ochrany otevřených vodních toků před expozicí živinám jsou dodržována v souladu se správnou zemědělskou praxí. V současnosti nejsou dostupné údaje specifické pro zinek, nicméně jako indikátor je možné použít schopnost ochranných pásem snižovat zátěž suspendovaného sedimentu, což je převažující cesta transportu zinku do místních vodních toků. Tyto podpůrné údaje naznačují, že ochranné pásmo 3 m a více může snižovat průnik třikrát až pětkrát. I přes mezeru v údajích lze akceptovat, že takové opatření by průnik zinku do vodních toků s nejvyšší pravděpodobností snížilo.

Navrhovaná opatření pro zmírnění rizik splňují kritéria stanovená v pokynu výboru CVMP ohledně hodnocení vlivu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí na podporu doporučení VICH GL6⁹ a GL38¹⁰(EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, jak naznačuje stanovisko výboru CVMP ohledně opatření pro zmírnění rizik souvisejících s hodnocením rizik veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí¹² s výjimkou situací, které nemusejí být v souladu s běžnou zemědělskou praxí v konkrétním členském státě, např. v členských státech, kde je běžné obchodování s hnojem a kde proto nemusí být farmář osobou, která provádí rozstřikování hnoje, nebo v situacích, kdy účinky opatření pro zmírnění rizik (např. ochranných pásem) nebyly definitivně prokázány. Ačkoli se tedy uznává, že navrhovaná opatření pro zmírnění rizik mají nedostatky a že nelze kvantitativně zcela vyjádřit rozsah, ve kterém snižují riziko pro životní prostředí, lze očekávat, že budou zpomalovat akumulaci zinku v životním prostředí.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Vyhodnocení přínosů

Navrhovanou indikací přípravku Gutal je prevence průjmu selat po odstavení. Protože žádost o registraci byla předložena v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES a byla uznána bioekvivalence, terapeutické přínosy přípravku Gutal jsou považovány za ekvivalentní s přínosy referenčního přípravku ZincoTec - oxid zinečnatý 100% premix pro medikaci krmiva a v rámci tohoto postupu nejsou znovu hodnoceny.

Vyhodnocení rizik

Tento postup přezkoumání nehodnotil kvalitu, bezpečnost pro cílová zvířata, bezpečnost pro uživatele, dopad na vznik mikrobiální rezistence ani rezidua, protože žádný referenční členský stát v této souvislosti nevyjádřil žádnou obavu.

Riziko pro životní prostředí

Vzhledem k vnitřní povaze zinku (netěkavý a neodbouratelný) představuje možnost překročení hodnot PNEC následkem kontinuální aplikace hnoje od léčených zvířat na půdu po delší časové období

⁹ VICH GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I (CVMP/VICH/592/98) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

¹⁰ VICH GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II (CVMP/VICH/790/03) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

¹¹ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

¹² CVMP reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/03/WC500124187.pdf

významné riziko pro životní prostředí, zejména s ohledem na nejnáchylnější typy půd (kyselé, volně se odvodňující, písčité půdy) a organismy ve vodních kompartmentech. Po kontinuální aplikaci hnoje od léčených zvířat je rokem 2060 pozorováno riziko pro životní prostředí (definované jako hodnoty $RQ > 1$) u 4 z 19 půdních scénářů, 5 z 15 scénářů pro povrchovou vodu a všech 15 scénářů pro sediment. Pro rok 2020 bylo zjištěno riziko u dvou z 15 scénářů pro povrchovou vodu (kyselé, písčité půdy) a u všech 15 scénářů pro sediment. Je nicméně konstatováno, že úroveň nejistoty při charakterizaci rizika pro sediment je podstatně vyšší než u půdy či povrchové vody.

Opatření pro řízení nebo zmírnění rizik

Za účelem snížení rizika akumulace zinku v kompartmentech životního prostředí byla navržena řada opatření pro zmírnění rizik, která mají být zařazena do informací o přípravku. Za prvé, neředený hnůj od léčených selat by měl být před aplikací na půdu zředěn (tak, aby hnůj od léčených zvířat představoval maximálně 40 % celkové směsi). Na farmách, kde ředění hnoje není možné, by se přípravek neměl používat. Za druhé, jelikož biologická dostupnost zinku se mezi typy půd liší, neměl by být hnůj od léčených selat rozstřikován na typech půd, které byly identifikovány jako nejnáchylnější, tj. na volně se odvodňujících, kyselých ($pH \leq 6$), písčitých půdách. Za třetí, za účelem snížení akumulace zinku by hnůj od léčených zvířat neměl být rozstřikován na stejné půdní plochy v po sobě jdoucích letech. Konečně souhrn údajů o přípravku nabádá k dodržování opatření přijatých místními/celostátními orgány pro prevenci průniku hnoje do vod a nadměrného prosakování minerálů pomocí zavedení ochranného pásma. Ačkoli se uznává, že navrhovaná opatření pro zmírnění rizik mají nedostatky a že nelze kvantitativně zcela vyjádřit rozsah, ve kterém snižují riziko pro životní prostředí, lze očekávat, že budou zpomalovat akumulaci zinku v životním prostředí.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Protože žádost o registraci byla předložena v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, terapeutické přínosy přípravku Gutal jsou považovány za ekvivalentní s přínosy referenčního přípravku ZincoTec - oxid zinečnatý 100% premix pro medikaci krmiva a v rámci tohoto postupu nejsou znovu hodnoceny.

Tento postup přezkoumání nehodnotil kvalitu, bezpečnost pro cílová zvířata, bezpečnost pro uživatele, dopad na vznik mikrobiální rezistence, rezidua ani účinnost, protože žádný referenční členský stát v této souvislosti nevyjádřil žádnou obavu.

Přezkoumání bylo zahájeno z důvodu obav ohledně hodnocení rizik pro životní prostředí. Na základě akumulace zinku bylo zjištěno riziko pro životní prostředí, zejména pro jeho vodní kompartment. Ohledně rozsahu tohoto rizika panuje určitá nejistota. Byla navržena různá opatření pro zmírnění rizik, u kterých se očekává, že budou snižovat akumulaci zinku.

Závěr týkající se poměru přínosů a rizik

Přípravek Gutal obsahuje léčivou látku oxid zinečnatý. Oxid zinečnatý je obsažen ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti registrovány v několika členských státech EU pro použití u prasat.

Protože žádost o registraci byla předložena v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES a byla uznána bioekvivalence, poměr přínosů a rizik přípravku Gutal je považován za ekvivalentní s poměrem přínosů a rizik referenčního přípravku ZincoTec - oxid zinečnatý 100% premix pro medikaci krmiva.

Na základě akumulace zinku bylo zjištěno riziko pro životní prostředí, zejména pro jeho vodní kompartment.

Obecně se očekává, že stejně jako u přínosů budou další rizika stejná jako u referenčního přípravku, a výbor CVMP tato rizika nehodnotil.

Výbor CVMP dospěl k závěru, že obavy vyjádřené Francií a Nizozemskem by neměly zabránit udělení rozhodnutí o registraci za předpokladu, že do informací o přípravku budou přidána doporučená opatření pro zmírnění rizik, která by dle očekávání měla vést ke snížené akumulaci zinku.

Zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci přípravku Gutal 1 000 g/kg premix pro medikaci krmiva pro selata

Po zvážení veškerých předložených údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že:

- toto přezkoumání bylo zahájeno z důvodu obav ohledně hodnocení rizik pro životní prostředí. Na základě akumulace zinku bylo zjištěno riziko pro životní prostředí, zejména pro jeho vodní kompartment;
- protože žádost o registraci byla předložena v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES a byla uznána bioekvivalence, poměr přínosů a rizik přípravku Gutal je považován za ekvivalentní s poměrem přínosů a rizik referenčního přípravku ZincoTec - oxid zinečnatý 100% premix pro medikaci krmiva;
- je nicméně považováno za vhodné, aby po zohlednění rizik použití přípravku Gutal pro životní prostředí a po identifikaci ekologického rizika používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících zinek byla přijata další opatření pro zvládnutí rizik za účelem snížení akumulace zinku v půdním, vodním i sedimentárním kompartmentu.

Výbor CVMP proto doporučil udělit rozhodnutí o registraci veterinárním léčivým přípravkům uvedeným v příloze I s tím, že bude upraven souhrn údajů o přípravku a příbalová informace v referenčním členském státě. Pozměněný souhrn údajů o přípravku i příbalová informace v referenčním členském státě jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Změny příslušných částí SPC a písemné informace

Platným souhrnem charakteristických vlastností léku, označením obalu a písemnou informací pro uživatele jsou do finální verze připravené během procesu koordinační skupiny, s následujícími úpravami:

Přidat následující text do příslušných částí informací o výrobku:

Souhr charakteristických vlastností léku

4.5 Zvláštní opatření pro užívání

Ostatní opatření týkající se vlivu na životní prostředí

Zinek je velmi toxický pro vodní organizmy, ale může mít vliv na růst, přežití a reprodukci vodních i suchozemských rostlin a živočichů. Zinek je perzistentní v půdě a může se hromadit v sedimentech. Toxicita bude záviset na podmínkách prostředí a typu biotypů. Rizika pro životní prostředí se lze vyvarovat dodržováním následujících opatření.

Při rozmetávání hnoje z ošetřených zvířat se musí přísně dodržovat maximální celkové množství zinku dodané do půdy, jak je definují národní nebo místní předpisy. Neředěný hnůj z ošetřených selat by neměl být aplikován na půdu. Vyžaduje se ředění s hnojem z neošetřených zvířat nebo prasnic, aby celkové množství hnoje z ošetřených selat bylo co možná nejnižší a nikdy nepřevýšilo 40 %, poměr, při kterém se hnůj odstavených selat a prasnic uchovává společně. Výrobek se nesmí používat na farmách, kde míchání hnoje z ošetřených zvířat s hnojem z neošetřených zvířat není možné.

Biologická dostupnost zinku, a z toho vyplývající riziko pro životní prostředí, se liší podle typu půdy. Hnůj z ošetřených selat by neměl být rozmetán na citlivé druhy půdy, které byly označeny jako snadno se vysušující, půdy s kyselým pH (≤ 6), či písčité půdy.

Hnůj obsahující zinek by se neměl rozmetávat na stejné části půdy v po sobě jdoucích letech, aby se zabránilo hromadění zinku, což může mít nepříznivé účinky na životní prostředí.

Při rozmetávání hnoje z ošetřených zvířat se musí přísně dodržovat minimální vzdálenost od povrchových vod, jak ji definují národní nebo místní předpisy, a musí se uplatňovat alespoň minimální nárazníková zóna 3 m, pokud hnůj obsahuje zinek, který může vyvolat nepříznivé účinky ve vodním prostředí.

5.3 Vliv na životní prostředí

Zinek je velmi toxický pro vodní organizmy a dlouhodobě přetrvává v půdě a sedimentech.

Zinek se může akumulovat v půdě po neustálém používání hnoje z ošetřených zvířat, přičemž nejvíc citlivé jsou kyselé písčité půdy.

Biologická dostupnost zinku, a z toho vyplývající riziko pro životní prostředí, se liší podle typu půdy a podmínek okolního prostředí (např. rozpustného organického uhlíku, vápníku a pH)

6.6 Nezbytná bezpečnostní opatření na zneškodňování nepoužitých veterinárních léků, případně odpadových materiálů vytvořených při používání těchto léků

EXTRÉMNE NEBEZPEČNÝ PRO RYBY A VODNÍ ORGANIZMY. Neznečišťujte povrchové vody ani příkopy produktem ani použitými nádobami.

Každý nepoužitý veterinární lék nebo odpadové materiály z tohoto veterinárního léku musí být zlikvidované v souladu s platnými předpisy.

Příbalový leták:

12. SPECIÁLNÍ UPOZORNĚNÍ

Další opatření týkající se vlivu na životní prostředí

Zinek je velmi toxický pro vodní organizmy, ale může mít vliv na růst, přežití a reprodukci vodních i suchozemských rostlin a živočichů. Zinek je perzistentní v půdě a může se hromadit v sedimentech. Toxicita bude záviset na podmínkách prostředí a typu biotypů. Riziku pro životní prostředí se lze vyvarovat dodržováním následujících opatření.

Při rozmetávání hnoje z ošetřených zvířat se musí přísně dodržovat maximální celkové množství zinku dodaného do půdy, jako je definují národní nebo místní předpisy. Neředitelný hnůj z ošetřených selat by neměl být aplikován na půdu. Vyžaduje se ředění s hnojem z neošetřených zvířat nebo prasnic, aby celkové množství hnoje z ošetřených selat bylo co možná nejnižší a nikdy nepřevýšilo 40 %, poměr, při kterém se hnůj odstavených selat a prasnic uchovává společně. Výrobek se nesmí používat na farmách, kde míchání hnoje z ošetřených zvířat s hnojem z neošetřených zvířat není možné.

Biologická dostupnost zinku, a z toho vyplývající riziko pro životní prostředí, se liší podle typu půdy. Hnůj z ošetřených selat by neměl být rozmetán na citlivé druhy půdy, které byly označeny jako snadno se vysušující, půdy s kyselým pH (≤ 6), či písčité půdy.

Hnůj obsahující zinek by se neměl rozmetávat na stejné části půdy v po sobě jdoucích letech, aby se zabránilo hromadění zinku, což může mít nepříznivé účinky na životní prostředí.

Při rozmetávání hnoje z ošetřených zvířat se musí přísně dodržovat minimální vzdálenost od povrchových vod, jako ji definují národní nebo místní předpisy, a musí se uplatňovat alespoň minimální nárazníková zóna 3 m, pokud hnůj obsahuje zinek, který může vyvolat nepříznivé účinky ve vodním prostředí.

13. NEZBYTNÁ BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ NA ZNEŠKODNĚNÍ NEPOUŽITÉHO LÉKU(Ů) NEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PŘÍPADĚ POTŘEBY

EXTRÉMNE NEBEZPEČNÝ PRO RYBY A VODNÍ ORGANIZMY. Neznečišťujte povrchové vody ani příkopy produktem ani použitými nádobami.

Jakýkoliv nepoužitý veterinární lék nebo odpadové materiály z tohoto veterinárního léku musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.