

Bilag I

Liste med navne, farmaceutiske former, styrker af de veterinære lægemiddelprodukters, dyrearter, indgivelsesvej, ansøger i medlemsstaterne

Medlemsstat (EU/EEA)	Ansøger	Produktnavn	INN	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Østrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Cypern	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Tjekkiet	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.

Medlemsstat (EU/EEA)	Ansøger	Produktnavn	INN	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Frankrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Tyskland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Grækenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.

Medlemsstat (EU/EEA)	Ansøger	Produktnavn	INN	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.

Medlemsst at (EU/EEA)	Ansøger	Produktnavn	INN	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Luxemborg	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Holland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.

Medlemsstat (EU/EEA)	Ansøger	Produktnavn	INN	Styrke	Farmaceutisk form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Rumænien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Slovakiet	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Slovenien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.
Storbritanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix til medicineret foder	Smågris (fravænnede pattegrise)	Til iblanding i tørfoder på den registrerede mølle. Kun til oral anvendelse.

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for tildeling af
markedsføringstilladelse for Gutal 1000 g/kg premix til
foderlægemiddel til smågrise**

Samlet resumé af den videnskabelige evaluering af Gutal 1000 g/kg premix til foderlægemiddel til smågrise (se bilag I)

Indledning

Gutal 1000 g/kg premix til foderlægemiddel til smågrise (i det følgende benævnt "Gutal") indeholder zinkoxid som aktivt stof. Undersøgelser har vist, at zinkoxid har en gavnlig virkning på smågrise, der har en risiko for at udvikle mild til moderat diarré. Den foreslåede indikation for Gutal er forebyggelse af diarré hos fravænnede smågrise.

Ansøgeren, Huvepharma NV, indgav en ansøgning om markedsføringstilladelse for Gutal via den decentrale procedure i medfør af artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF med henvisning til referencelægemidlet ZincoTec Zinc Oxide 100% premix til foderlægemidler, som er godkendt i Det Forenede Kongerige. Ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat og med Østrig, Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien og Spanien som berørte medlemsstater.

Belgien, Frankrig og Nederlandene identificerede risici i den decentrale procedure og mente, at en markedsføringstilladelse til Gutal kunne indebære en mulig alvorlig risiko for miljøet, og at de foreslåede risikobegrænsningsforanstaltninger til styring af risikoen ikke var tilstrækkelige til at styre eller forebygge kontinuerlig akkumulering af zink, og at de endvidere ikke kunne implementeres på alle svinebrug. Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev indledt en indbringelse i henhold til artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, til CMD(v) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til dyr). Under CMD(v)-proceduren konkluderede Belgien, at der kunne gives markedsføringstilladelse til Gutal, forudsat at produktoplysningerne indeholdt risikobegrænsningsforanstaltninger. Eftersom de spørgsmål, som Frankrig og Nederlandene rejste, fortsat var uafklarede, kunne de berørte medlemsstater ikke nå til enighed om lægemidlet, og sagen blev derfor henvist til CVMP den 30. september 2014 i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF.

CVMP blev anmodet om at afgive udtalelse om de betænkeligheder, som Frankrig og Nederlandene havde givet udtryk for, og om at drage en konklusion om risk/benefit-forholdet for Gutal.

Vurdering af de indgivne data

I denne procedure blev CVMP anmodet om at overveje, om brugen af Gutal, som er et veterinærlægemiddel, der som aktivt stof indeholder zinkoxid, der er et metalstof, som klassificeres som meget giftigt for vandlevende organismer, kan udgøre en mulig alvorlig risiko for miljøet, og i så fald om der kan overvejes relevante risikobegrænsningsforanstaltninger til at styre og/eller forebygge miljørisiciene på tilstrækkelig vis.

Effektdata

Den beregnede nuleffektkoncentration (PNEC), som fremgår af EU's risikovurderingsrapport (EU RAR) om zink (2010)¹ anses for at være pålidelig og dermed passende at anvende i risikokarakteriseringen af Gutal. Efter afslutningen af datasøgning til EU RAR (2010) er der imidlertid fremkommet yderligere tilgængelige data (f.eks. dem, der blev anvendt til udarbejdelsen af Det Forenede Kongeriges

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

miljøkvalitetsstandard² for zink), som ansøgeren benyttede til at fastlægge forskellige PNEC'er for hvert delmiljø. Ansøgeren fremskaffede solide sammendrag af de yderligere fagfællebedømte undersøgelser, der blev anvendt i effektvurderingen, og som ikke indgik i EU RAR (2010), herunder en konklusion vedrørende pålideligheden og gyldigheden af de enkelte undersøgelser. Selv om endepunktdataene fra den ene undersøgelse ikke var af tilstrækkelig høj kvalitet til at blive anvendt i beregningen af den generiske PNEC-værdi, som de stedsspecifikke PNEC'er udledes af, accepteres det, at det ikke ville ændre den beregnede PNEC betydeligt, hvis effektdataene ikke blev medtaget i denne ene undersøgelse. Under hensyntagen til ovenstående kan det accepteres, at de PNEC'er, som ansøgeren har foreslået, kan anvendes til karakteriseringen af risici (beregning af risikokvotienter).

Eksposering: akkumulering, biotilgængelighed og modelberegning af zinkkoncentrationer i miljøet

Det er anerkendt, at zinks fysisk-kemiske egenskaber (ikkeflygtig og ikke nedbrydelig) betyder, at kontinuerlig anvendelse af gødning fra behandlede dyr på jord i forbindelse med intensivt svineopdræt vil medføre en gradvis forøgelse af zinkkoncentrationen i de øverste jordlag efterfulgt af en forøgelse i andre relevante delmiljøer over tid. Det er derfor kun et spørgsmål om tid, før PNEC'erne overskrides i disse delmiljøer.

En vigtig overvejelse i forbindelse med vurdering af metallers miljørisici er bestemmelsen af deres biotilgængelighed. For hvert delmiljø (jord, vand og sediment) afhænger zinks biotilgængelighed af forskellige biotiske og abiotiske faktorer. I det akvatiske delmiljø beregnes zinks biotilgængelighed i vand ved hjælp af Det Forenede Kongeriges miljøagenturs værktøj til vurdering af metallers biotilgængelighed³, en brugervenlig udgave af den såkaldte Biotic Ligand Model, som er en model, der anvendes til at beregne de biotilgængelige metaller for forskellige akvatiske arter (alger, dafnier og fisk), og som er blevet anvendt og er velrapporteret i en lang række fagfællebedømte undersøgelser af zink, samt dataene i EU RAR for zink (2010). Værktøjet til vurdering af metallers biotilgængelighed kræver færre data for at kunne beregne zinks biotilgængelighed i vand end ovennævnte Biotic Ligand Model og kan anvendes til at beregne stedsspecifikke PNEC'er. Værktøjet til vurdering af metallers biotilgængelighed er baseret på resultaterne fra ovennævnte Biotic Ligand Model for zink og det datasæt, som anvendes til at udlede miljøkvalitetsstandarden for zink, og kræver kun inputdata for vands pH-værdi, opløst organisk kulstof og opløst calciumkoncentration, men tager ikke højde for tilstedeværelsen af andre ioner, der kan påvirke typebestemmelsen af zink og dermed biotilgængeligheden.

I jord bestemmer egenskaber som pH, indhold af organisk kulstof, kationbytningskapacitet samt lerindhold biotilgængeligheden i delmiljøet for jord. Den biotilgængelige andel af zink i jord er ringe (<1 %). De vigtigste faktorer i forhold til at bestemme biotilgængelighed (og dermed økotoksicitet) i jord er jordtype og den tid, der går, fra jorden tilføres zink, og til der testes for toksicitet ("ældning"). Jord, der forurennes over en længere tidsperiode, viser f.eks. reduceret toksicitet sammenlignet med jord, hvor det lige er tilført. Der er således fastsat en "ældningsfaktor" på 3, som anvendes til at beregne de stedsspecifikke PNEC'er. Beregningen af stedsspecifikke PNEC'er for Gutal blev udført ved hjælp af et Excel-værktøj til beregning af jords PNEC (udviklet af Arche Consulting)⁴, som anvender relevante parametre til bestemmelse af zinks biotilgængelighed i jord, som f.eks. pH, organisk indhold og indhold af ler samt kationbytningskapaciteten.

Til sedimentsystemer er der, siden den beregnede miljøkoncentration (PEC) for sediment blev udledt (EU RAR, 2010), sket store ændringer i den måde, som sedimentkoncentrationer bestemmes på. Det

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/>

menes, at metalleres biotilgængelighed i sediment kan beregnes ved at måle syreflygtigt sulfid (AVS) og de samtidigt ekstraherede metalleres (SEM) indhold i sedimenter. Andre parametre, der påvirker (reducerer) zinks biotilgængelighed i sedimenter, er tilstedeværelsen af udfældede mineralfaser, f.eks. jernoxid-hydroxider og manganoxider samt indholdet af organisk materiale i sedimenter.

Zink binder kraftigt til AVS og bliver ikkebiotilgængeligt, hvilket bør afstedkomme en korrektion i eksponeringsvurderingen for metalleres biotilgængelighed i sedimentsystemer (ECHA 2014)⁵. AVS produceres af bakterier i anoxiske sedimenter. Da EU RAR (2010) om zink blev udarbejdet, var der for få effekt- eller eksponeringsdata til at kunne redegøre for effekten af disse to parametre (AVS/SEM) på zinks biotilgængelighed i sedimenter. Der blev derfor ikke taget højde for biotilgængelighed i eksponeringsberegningerne (der lå til grund for PEC'erne), hvilket medførte en risikovurdering, der ikke tog højde for den biotilgængelige del af zink, men i stedet de samlede zinkkoncentrationer (biotilgængelige og ikkebiotilgængelige). Hvor der således findes for meget AVS, og der dannes zinksulfider, kan PNEC-værdien overskrides væsentligt, inden der observeres nogen negative virkninger. Stedsspecifikt kan der foretages korrektioner for biotilgængelighed af PNEC i sediment som følge af indholdet af AVS/SEM i sediment, såfremt de nødvendige data er til rådighed, men sådanne data er knappe. Mens jord og overfladevand begge kan korrigeres for biotilgængelighed, er det således ikke muligt at foretage korrektioner i beregningen af sediment-PEC'er i denne miljørisikovurdering.

Da VICH- og CVMP-retningslinjerne om fase II-miljørisikovurdering af veterinærlægemidler ikke primært er udarbejdet for uorganiske molekyler, er mange af antagelserne og eksponeringsmodellerne, som er beskrevet i retningslinjerne, uhensigtsmæssige for et stof som zink. Således en model anvendt af EFSA til at anslå den miljømæssige eksponering fra brug af zinkoxid som tilsætningsstof til foder, den intermediære dynamiske model for metal (Intermediate Dynamic Model for Metal) (IDMM) af Monteiro et al. (2010)⁶, som blev anvendt til at forbedre risikovurderingen af Gutal, da den anses for at være hensigtsmæssig, idet den kan anvendes til uorganiske stoffer.

Akkumulationsniveauet og den tidsmæssige afhængighed for de forskellige delmiljøer blev evalueret. IDMM beregner den langsigtede massebalance af metaller med definerede input (f.eks. anvendelse af veterinærlægemidler) og output (f.eks. aftagning af afgrøder, ældning) og konkluderer, at zink akkumulerer i jord efter kontinuerlig anvendelse af behandlet gødning, idet sur sandjord er mest sårbar, da denne jord har en tendens til at akkumulere zink hurtigere end andre typer jord og også vil have en større dræning og afstrømning af zink til overfladevand.

Der findes kun få underliggende feltundersøgelser om akkumulering af zink i jord, og de tilgængelige data kan være både tvetydige og mangle troværdighed, da de f.eks. ikke altid afspejler det forventede anvendelsesmønster for gødning efter brug af zinkoxid i svineopdræt eller jordtyper, der er repræsentative for hele Europa.

I modsætning til CVMP/VICH-tilgangen beregner IDMM det forventede resultat og zinks adfærd i jord, skelner mellem steder, alt efter zinkfølsomhed, medtager ældet zink og tager højde for miljømæssige kilder til potentielle giftstoffer og niveauet af naturligt forekommende stoffer. IDMM medtager endvidere flere delmiljøer for jord og strømmen mellem disse og de akvatiske delmiljøer.

Der er en vis usikkerhed forbundet med brug af IDMM til beregning af den miljømæssige eksponering af zink fra brug i veterinærlægemidler som f.eks. virkningen af hydrologi, opløst organisk kulstof og metals ældning. Da modellen desuden ikke var stillet til rådighed for CVMP, kunne relevansen af standardinputparametrene ikke vurderes, og modellen kunne ikke køres ved hjælp af data om bestemte doseringer for zink. Eksponeringen for doseringer, der anses for at være relevante som følge af

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>

anvendelsen af zink, der indeholder veterinærlægemidler, beregnes derfor ud fra den foruddefinerede belastning i IDMM. For højere doseringer end de, der rapporteres ved hjælp af IDMM (EFSA, 2012)⁷, er der behov for ekstrapolering, og forholdet mellem zinkbelastningen og PEC-værdierne beregnet af IDMM er ikke lineært, hvilket kan så tvivl om gyldigheden af de ekstrapolerede PEC'er ved den højeste zinkdosering. Trods denne usikkerhed og i mangel af et bedre alternativ menes det, at IDMM kan anvendes til at opnå en rimelig vurdering af den miljörisiko, som brug af Gutal udgør. Valideringen af IDMM er desuden foretaget ved at sammenligne modelberegninger og offentliggjorte overvågningsdata for anvendelser af zink. Selv om der kun var begrænsede data til rådighed, viser resultaterne, at zinkkoncentrationerne beregnes nøjagtigt i jord, men mindre nøjagtigt i overfladevand og sediment. Der bør anlægges en pragmatisk tilgang ved overvejelser om validering af miljømæssige mekaniske modeller (f.eks. IDMM og FOCUS⁸), hvor valideringen drejer sig om at underbygge påstande om beregningernes anvendelighed med hensyn til den påtænkte anvendelse eller det påtænkte formål. Modeller er af natur ufuldstændige gengivelser af det undersøgte system, men det betyder ikke, at de ikke kan være nyttige og implementeres over en bred kam. Valideringsdataene for IDMM er begrænsede, men dog tilstrækkelige til at stole på, at modellen kan anvendes til at opnå en vidtstrakt, pragmatisk vurdering af miljøets eksponering for zink. Da der er taget højde for IDMM i EFSA's vurdering af zinkeksponering, kan den desuden være relevant for vurderingen af veterinærlægemidler med hensyn til miljøeksponeringsvurderinger.

Risikovurdering

For at vurdere risikoen for de enkelte delmiljøer efter udbredt anvendelse af gødning på jord blev PEC'er og PNEC-værdier for de enkelte FOCUS-scenarier sammenlignet på tre tidspunkter (år 2020, 2040 og 2060) ved hjælp af to doseringer: den værst tænkelige dosering ($7 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$) og en lavere dosering ($4 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$). I delmiljøet for jord og det akvatiske delmiljø blev der fundet en risiko ($RQ > 1$) i fire ud af 19 scenarier og i fem ud af 15 scenarier fra 2060 og fremefter for henholdsvis den værst tænkelige og den lavere dosering. For to af FOCUS-scenarierne (sur sandjord) er risikokvotienterne ($RQ > 1$) for begge belastninger på alle tidspunkter. Der blev identificeret en risiko for alle FOCUS-sedimentscenarier ved begge belastninger og på alle tidspunkter. Resultaterne af miljørisikovurderingen for Gutal afspejler EFSA's konklusion om zink, nemlig at der er en mulig miljømæssig betænkelighed vedrørende det akvatiske delmiljø (herunder sediment), idet sur veldrænet sandjord er mest sårbar over for disse processer.

For bedre at kunne angive risiciene ved de forskellige doseringer, som anses for at være særlig relevante ved brug af Gutal med $8,2 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ y}^{-1}$, $7,2 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ og $2,8 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, er RQ'erne blevet ekstrapoleret (lineært) fra doseringerne på 4 og $7 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$. Denne lineære ekstrapolering er tvivlsom, eftersom de involverede processer ikke er lineære. Oplysningerne tyder på, at der er fejl, og disse er mere udtalte for delmiljøet for sediment og ved lavere belastninger. Trods denne usikkerhed og under hensyntagen til det aktive stofs natur som et uorganisk molekyle og vanskelighederne i hele ansøgningsproceduren med hensyn til at vurdere miljørisikoen for en blanding, der ligger "uden for" de aktuelle CVMP/VICH-retningslinjer, kan det accepteres, at de skønnede PEC-værdier ekstrapoleret af IDMM-output giver et rimeligt billede af miljøeksponeringen, som kan anvendes i risikokarakteriseringen af Gutal.

Selv om PEC-værdierne for de enkelte delmiljøer ikke kan verificeres, da IDMM ikke er stillet til rådighed, fremstår de generelt ret konservative, eftersom det værst tænkelige eksponeringsscenarie overvejes, dvs. kontinuerlig anvendelse af ufortyndet gødning frem til 2060. Navnlig med hensyn til sediment-PEC'er tages der ikke hensyn til akkumuleringsfaktorer (f.eks. deponering, resuspension og nedgravning af zink), idet det antages, at suspenderede sedimenter er repræsentative for deponerede

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/>

sedimenter, og der tages ikke højde for niveauet af syreflygtigt sulfid. Sidstnævnte kan reducere zinks biotilgængelighed, og selv om niveauerne varierer, kan PNEC'er, hvor der dannes zinksulfider, overskrides meget, inden der observeres negative virkninger.

Kombinationen af konservativ PNEC (uden hensyntagen til biotilgængelighed) og PEC kan resultere i en overvurdering af risikoen som følge af zink i sedimenter. Den største sikkerhed i IDMM-PEC'er er i delmiljøet for jord med lavere sikkerhed for overfladevand og derefter sedimenter. Det er dog klart, at RQ'er for alle delmiljøer vil blive overskredet enten straks (sediment) eller senere (jord, grund- og overfladevand), og disse risici skal tages i betragtning. Da zink er et metal, kan de generelle antagelser, der normalt gøres omkring nedbrydning, ikke anvendes, og når de kritiske koncentrationer først overskrides, er det derfor vanskeligt at afhjælpe risikoen.

Generelt fremgår det tydeligt, at langsigtet kontinuerlig anvendelse af veterinærlægemidler, der indeholder zink, vil medføre et gradvist nettoinput af zink til miljøet. Uanset hvilken model og hvilken dosering, der anvendes, beregnes der en risiko for miljøet, idet risikoen kun varierer med den tidsmæssige faktor.

Risikobegrænsningsforanstaltninger

Ansøgeren har genereret RQ-værdier for alternative doseringer via lineær ekstrapolering af IDMM-resultaterne for doseringer på 4 og 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ for bedre at tage højde for relevante risikobegrænsningsforanstaltninger. Selv om der er usikkerhed forbundet med lineær ekstrapolering af IDMM-resultaterne, anses de PEC-værdier, der ekstrapoleres af IDMM-outputtet, for at give et rimeligt billede af miljøeksponeringen, som kan anvendes i risikokarakteriseringen af Gotal. Det er i øjeblikket uvist, hvad der udgør et rimeligt værst tænkeligt eksponeringsscenario for doseringen af gødning. Ikke desto mindre er der for hvert delmiljø identificeret visse scenarier for hver af de undersøgte doseringer.

For så vidt angår risikobegrænsningsforanstaltninger, og da det er nødvendigt at forebygge akkumulering af zink i delmiljøer, der overstiger PNEC-niveauerne, er det blevet foreslået, at ufortyndet gødning fra behandlede smågrise ikke bør anvendes på jord, og at gødning fra behandlede dyr fortyndes med gødning fra ubehandlede dyr, så den behandlede gødning udgør 40 % eller mindre af den samlede blanding. I store svineopdrætsregioner er der indført strenge regler og kontrol med anvendelse af gødning, om end det forstås, at det er frivilligt at følge disse råd, og at god landbrugspraksis kan være forskellig fra medlemsstat til medlemsstat. Denne foranstaltning vil dog sænke akkumuleringen af zink og dermed reducere risikoen for de enkelte delmiljøer. Smågrise og søer holdes normalt på samme landbrug, hvilket gør det muligt at fortynde gødning fra behandlede smågrise. Selv hvor gødningen opbevares sammen, vil gødningen fra smågrise udgøre 40 % eller mindre af blandingen. Lægemidlet bør ikke anvendes på landbrug, hvor det ikke er muligt at fortynde gødningen. Selv om denne risikobegrænsningsforanstaltning sandsynligvis ville sænke risikoen for alle delmiljøer, vil der fortsat være en risiko for overfladevand og navnlig sediment.

For at begrænse tabet af næringsstoffer og eutrofikation, anbefales det i overensstemmelse med god landbrugspraksis, at gødning ikke bør spredes på sårbar jord (sur, frit drænet sandjord). Selv om god landbrugspraksis er forskellig fra medlemsstat til medlemsstat, og det er frivilligt at følge den, kan en lignende risikobegrænsningsforanstaltning for Gotal være både praktisk og hensigtsmæssig. Endvidere ville råd om at undgå at sprede gødning på samme jordområde i flere år i træk for at sænke akkumuleringen af zink være en passende risikobegrænsningsforanstaltning.

Endelig foreslås det som risikobegrænsningsforanstaltning at indføre lokale eller nationale regler for, hvor langt der minimum skal være til åbent vand, før der kan spredes gødning. Lignende regler vedrørende kontrol af åbne vandløb fra eksponering til næringsstoffer følges i overensstemmelse med god landbrugspraksis. Der findes i øjeblikket ikke zinkspecifikke data, men stødpudezoner, som reducerer suspenderede sedimenter, som er den overvejende transportrute for zink til de lokale

vandløb, kan anvendes som indikator. Disse supplerende data viser, at en stødpudezone på 3 m eller derover kan reducere afløbet med tre til fem gange. Trods manglende data kan det accepteres, at en sådan foranstaltning sandsynligvis ville reducere afløbet af zink til vandløb.

De foreslåede risikobegrænsningsforanstaltninger opfylder kriterierne i CVMP-retningslinjerne om miljøkonsekvensanalyser af veterinærlægemidler til støtte for VICH-retningslinje GL6⁹ og GL 38¹⁰ (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹ som anført i CVMP-oplægget om risikobegrænsningsforanstaltninger vedrørende miljørisikovurdering af veterinærlægemidler¹² undtagen i de tilfælde, hvor de ikke stemmer overens med generel landbrugspraksis i en bestemt medlemsstat, f.eks. i de medlemsstater, hvor det er almindeligt at handle med gødning, og landbrugeren derfor ikke nødvendigvis selv spreder gødningen, eller i tilfælde, hvor virkningen af risikobegrænsningsforanstaltningen ikke er endeligt påvist (f.eks. stødpudezoner). Ikke desto mindre anerkendes det, at selv om der er mangler forbundet med de foreslåede risikobegrænsningsforanstaltninger, og at det ikke kan bestemmes fuldt ud, i hvilket omfang de reducerer miljørisikoen, kan de alligevel forventes at sænke akkumuleringen af zink i miljøet.

1. Benefit/risk-vurdering

Benefit-vurdering

Den foreslåede indikation for Gutal er forebyggelse af diarré hos fravænnede smågrise. Eftersom ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet i medfør af artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, og bioækvivalensen blev accepteret, anses de terapeutiske fordele at være de samme som hos referencelægemidlet ZincoTec - Zinc Oxide 100% premix til foderlægemidler og er ikke blevet revurderet som led i denne procedure.

Risikovurdering

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrtypen, brugersikkerhed, indvirkning på udvikling af antimikrobiel resistens eller restkoncentrationer, da referencemedlemsstaten ikke anmeldte betænkeligheder herved.

Risiko for miljøet

Som følge af zinks iboende egenskaber (ikkeflygtig og ikke nedbrydelig) er muligheden for, at PNEC'er på et tidspunkt overskrides som følge af kontinuerlig anvendelse af gødning fra behandlede dyr på jord over en længere periode, en betydelig miljømæssig bekymring, navnlig med hensyn til de mest sårbare jordtyper (sur, frit drænet sandjord) og organismer i akvatiske delmiljøer. Efter kontinuerlig anvendelse af gødning fra behandlede dyr ses inden 2060 en miljørisiko (defineret af RQ-værdier >1) i fire ud af 19 scenarier for jord, fem ud af 15 scenarier for overfladevand og hvert af de 15 scenarier for sediment. Der blev identificeret en risiko fra 2020 for to af 15 scenarier for overfladevand (sur sandjord) og for alle 15 scenarier for sediment. Det bemærkes dog, at usikkerheden i forbindelse med risikokarakteriseringen for sediment er betydeligt større end for jord og overfladevand.

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

Foranstaltninger til risikohåndtering eller -begrænsning

For at sænke risikoen fra akkumulering af zink i delmiljøer foreslås det at indarbejde en række risikobegrænsningsforanstaltninger i produktoplysningerne. For det første at ufortyndet gødning fra behandlede smågrise bør fortyndes, inden den anvendes på jord (så den behandlede gødning udgør 40 % eller mindre af den samlede blanding). Lægemidlet bør ikke anvendes på landbrug, hvor det ikke er muligt at fortynde gødningen på passende vis. For det andet bør gødning fra behandlede smågrise ikke spredes på jordtyper, som er identificeret som de mest sårbare, dvs. frit drænet sur ($\text{pH} \leq 6$), sandjord, da zinks biotilgængelighed er forskellig fra jordtype til jordtype. For det tredje bør gødning fra behandlede dyr ikke spredes på det samme jordområde i flere år i træk for at reducere akkumuleringen af zink. Og endelig råder produktresuméet til at følge de foranstaltninger, som lokale/nationale myndigheder har truffet for at forebygge, at gødning kommer ud i vandløb, og at der lækkes for mange mineraler, ved at indføre stødpudezoner. Det anerkendes, at selv om der er mangler forbundet med de foreslåede risikobegrænsningsforanstaltninger, og at det ikke kan bestemmes fuldt ud, i hvilket omfang de reducerer miljørisikoen, kan de alligevel forventes at sænke akkumuleringen af zink i miljøet.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Eftersom ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet i medfør af artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, anses de terapeutiske fordele for Gutal for at være de samme som for referencelægemidlet ZincoTec - Zinc Oxide 100% premix til foderlægemidler og er ikke blevet revurderet som led i denne procedure.

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrtypen, brugersikkerhed, indvirkning på udvikling af antimikrobiel resistens eller restkoncentrationer og effektivitet, da referencemedlemsstaten ikke anmeldte betænkeligheder herved.

Denne henvisning blev indledt på grund af betænkeligheder vedrørende miljørisikovurderingen. Der er identificeret en risiko for miljøet som følge af akkumulering af zink, navnlig for det akvatiske delmiljø. Der er en vis usikkerhed forbundet med omfanget af denne risiko. Der er foreslået forskellige risikobegrænsningsforanstaltninger, som ventes at reducere akkumuleringen af zink.

Konklusion om benefit/risk-forholdet

Gutal indeholder zinkoxid som et aktivt stof. Zinkoxid indgår i veterinærlægemidler, som flere EU-medlemsstater i dag har godkendt til brug til svin.

Eftersom ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet i medfør af artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, og bioækvivalensen blev accepteret, anses benefit/risk-forholdet for Gutal for at være det samme som hos referencelægemidlet ZincoTec - Zinc Oxide 100% premix til foderlægemidler.

Der er identificeret en risiko for miljøet som følge af akkumulering af zink, navnlig for det akvatiske delmiljø.

Med hensyn til fordele gælder det, at andre risici ventes at være de samme som for referencelægemidlet, og disse er ikke blevet vurderet af CVMP.

CVMP konkluderede, at de betænkeligheder, som Frankrig og Nederlandene har givet udtryk for, ikke er til hinder for, at der kan gives markedsføringstilladelse, forudsat at de anbefalede risikobegrænsningsforanstaltninger, som ventes at reducere akkumuleringen af zink, føjes til produktoplysningerne.

Baggrund for tildeling af markedsføringstilladelse til Gutal 1000 g/kg premix til foderlægemiddel til smågrise

Efter gennemgang af alle de forelagte oplysninger konkluderede CVMP, at:

- Denne henvisning blev indledt på grund af betænkeligheder vedrørende miljørisikovurderingen. Der er identificeret en risiko for miljøet som følge af akkumulering af zink, navnlig for det akvatiske delmiljø.
- Eftersom ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet i medfør af artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, og bioækvivalensen blev accepteret, anses benefit/risk-forholdet for Gutal for at være det samme som hos referencelægemidlet ZincoTec - Zinc Oxide 100% premix til foderlægemidler.
- Efter at have behandlet de miljømæssige betænkeligheder ved anvendelse af Gutal og efter at have identificeret en miljørisiko ved brug af veterinærlægemidler, der indeholder zink, synes det imidlertid at være passende at træffe yderligere risikobegrænsningsforanstaltninger for at reducere akkumulering af zink i delmiljøerne for jord, vand og sediment.

CVMP anbefalede derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de veterinærlægemidler, som er anført i bilag I med ændringer til referencemedlemsstatens produktresumé og indlægsseddel. Referencemedlemsstatens ændrede produktresumé og indlægsseddel er anført i bilag III.

Bilag III

**Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméet og
indlægssedlen**

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er opnået under koordinationsgruppens procedure med følgende ændringer:

Tilføj følgende tekst i de relevante afsnit i produktinformationen:

Produktresumé

4.5 Særlige forsigtighedsregler ved anvendelse

Andre forholdsregler vedrørende indvirkning på miljøet

Zink er meget giftig for organismer, der lever i vand, men kan påvirke væksten, overlevelse og reproduktion i både akvatiske og terrestriske planter og dyr. Zink er persistent i jord og kan ophobes i sedimenter. Toksicitet afhænger af miljøforhold og naturtyper. Risikoen for miljøet kan reduceres ved at overholde følgende foranstaltninger.

Ved spredning af gødning fra behandlede dyr skal den maksimale samlede zinkbelastning, som defineret i de nationale eller lokale regler, overholdes strengt. Ufortyndet gylle fra behandlede grise bør ikke anvendes på land. Fortynding med gylle fra ubehandlede dyr og søer er påkrævet, så den samlede mængde af behandlet pattegrisgødning er så lav som mulig og aldrig over 40 %, som er forholdet mellem gylle fra fravænnede pattegrise og søer, når gyllen lagres sammen. Produktet bør ikke anvendes på bedrifter, hvor blanding af gødning fra behandlede dyr med gødning af ikke-behandlede dyr ikke er mulig.

Zinks biotilgængelighed, og dermed miljørisikoen, varierer mellem jordtyper. Gylle fra behandlede grise bør ikke spredes på sårbare jordtyper, der er blevet identificeret som frit drænende, sure ($\text{pH} \leq 6$), sandede jorder.

Gylle, som indeholder zink bør ikke spredes på samme areal i på hinanden følgende år, for at undgå ophobning af zink, som kan forårsage skadelige virkninger på miljøet.

Ved spredning af gylle fra behandlede dyr skal den mindste afstand til overfladevand, som defineret i de nationale eller lokale regler, strengt respekteres, og en stødpudezone på minimum 3 m anvendes, da gyllen indeholder zink, som kan forårsage skader i vandmiljøet.

5.3 Miljømæssige egenskaber

Zink er meget giftigt for vandlevende organismer og er persistent i jord og sedimenter.

Zink kan ophobes i jorden efter kontinuerlig anvendelse af gylle fra behandlede dyr, og sure sandjorde er de mest sårbare.

Zinks biotilgængelighed, og dermed miljørisikoen, varierer mellem jordtyper og miljømæssige forhold (f.eks opløst organisk kulstof, kalcium og pH).

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra brugen af sådanne produkter

EKSTREMT FARLIGT FOR FISK OG VANDLEVENDE ORGANISMER. Undgå at forurene overfladevand eller grøfter med produktet eller brugte beholdere.

Ikke anvendte veterinære lægemidler, samt affald, der stammer fra sådanne veterinærlægemidler, skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel:

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Andre forholdsregler vedrørende indvirkning på miljøet

Zink er meget giftig for organismer, der lever i vand, men kan påvirke væksten, overlevelse og reproduktion i både akvatiske og terrestriske planter og dyr. Zink er persistent i jord og kan ophobes i sedimenter. Toksicitet afhænger af miljøforhold og naturtyper. Risikoen for miljøet kan reduceres ved at overholde følgende foranstaltninger.

Ved spredning af gødning fra behandlede dyr skal den maksimale samlede zinkbelastning, som defineret i de nationale eller lokale regler, overholdes strengt. Ufortyndet gylle fra behandlede grise bør ikke anvendes på land. Fortyndet gylle fra ubehandlede dyr og søer er påkrævet, så den samlede mængde af behandlet pattegrisgødning er så lav som mulig og aldrig over 40 %, som er forholdet mellem gylle fra fravænnede pattegrise og søer, når gyllen lagres sammen. Produktet bør ikke anvendes på bedrifter, hvor blanding af gødning fra behandlede dyr med gødning af ikke-behandlede dyr ikke er mulig.

Zinks biotilgængelighed, og dermed miljørisikoen, varierer mellem jordtyper. Gylle fra behandlede grise bør ikke spredes på sårbare jordtyper, der er blevet identificeret som frit drænende, sure ($\text{pH} \leq 6$), sandede jorder.

Gylle, som indeholder zink bør ikke spredes på samme areal i på hinanden følgende år for at undgå ophobning af zink, som kan forårsage skadelige virkninger på miljøet.

Ved spredning af gylle fra behandlede dyr skal den mindste afstand til overfladevand, som defineret i de nationale eller lokale regler, strengt respekteres, og en stødpudezone på minimum 3 m anvendes, da gyllen indeholder zink, som kan forårsage skader i vandmiljøet.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE VETERINÆRLÆGEMIDLER ELLER AFFALD, HVIS NOGEN

EKSTREMT FARLIGT FOR FISK OG VANDLEVENDE ORGANISMER. Undgå at forurene overfladevand eller grøfter med produktet eller brugte beholdere.

Ikke anvendte veterinære lægemidler samt affald, der stammer fra sådanne veterinærlægemidler, skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.