Anhang I

Liste der Namen, der pharmazeutischen Formen, der Stärken/Konzentrationen der Tierarzneimittel, der Tierarten, Verabreichungsform, Bewerber in den Mitgliedsstaaten

Mitgliedsstaat (EU/EWR)	Bewerber	Produktname	INN	Stärke/ Konzentration	Pharmazeutische Form	Tierarten	Verabreichungsform
Österreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Zypern	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Tschechische Republik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premix for medicated feeding stuff	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.

Dänemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Frankreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Deutschland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Griechenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.

Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Lettland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Luxemburg	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.

Niederlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Rumänien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Slowakei	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Slowenien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.

Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.
Vereinigtes Königreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Vormischung für Fütterungsarzneimittel	Ferkel (entwöhnte Ferkel)	Zur Einarbeitung in das Trockenfutter bei der registrierten Mühle. Nur zur oralen Anwendung.

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gutal 1000 g/kg Vormischung für Fütterungsarzneimittel für Ferkel

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Gotal 1000 g/kg Vormischung für Fütterungsarzneimittel für Ferkel (*siehe Anhang I*)

Einleitung

Gotal 1000 g/kg Vormischung für Fütterungsarzneimittel für Ferkel (nachfolgend bezeichnet als „Gotal“) enthält den Wirkstoff Zinkoxid. Studien haben ergeben, dass Zinkoxid für Ferkel vorteilhaft ist, bei denen das Risiko der Entwicklung einer leichten bis mäßigen Diarrhö besteht. Als Indikation für Gotal wird die Prävention einer Diarrhö bei Ferkeln nach dem Abstillen vorgeschlagen.

Der Antragsteller Huvepharma NV reichte unter Bezugnahme auf das im Vereinigten Königreich zugelassene Referenzarzneimittel „ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff“ im Rahmen eines dezentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gotal ein. Der Genehmigungsantrag für das Inverkehrbringen wurde im Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat sowie in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn und Zypern als betroffene Mitgliedstaaten eingereicht.

Während des dezentralisierten Verfahrens wurden von Belgien, Frankreich und den Niederlanden Risiken festgestellt; sie beanstandeten, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gotal ein schwerwiegendes Umweltrisiko darstellen könnte und die zur Risikokontrolle vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen unzureichend seien, um eine kontinuierliche Zinkakkumulation zu kontrollieren bzw. zu verhindern, und ihre Implementierung überdies nicht in allen Betrieben mit Schweinehaltung durchsetzbar sei. Da diese Streitpunkte ungelöst blieben, wurde gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel (CMD(v)) eingeleitet. Während des CMD(v)-Verfahrens gelangte Belgien zu der Ansicht, dass unter der Voraussetzung, dass Risikominderungsmaßnahmen in die Produktinformation aufgenommen werden, eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gotal erteilt werden kann. Da die von Frankreich und den Niederlanden geäußerten Probleme ungelöst blieben und die betroffenen Mitgliedstaaten keine Einigung hinsichtlich des Produkts erzielen konnten, wurde die Angelegenheit am 30. September 2014 gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG an den CVMP verwiesen.

Der CVMP wurde aufgefordert, eine Stellungnahme zu den von Frankreich und den Niederlanden geäußerten Bedenken abzugeben und eine Entscheidung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Gotal zu treffen.

Bewertung der vorgelegten Daten

Im Rahmen dieses Verfahrens wurde der CVMP ersucht zu prüfen, ob die Anwendung von Gotal, eines Tierarzneimittels, das als Wirkstoff Zinkoxid enthält, ein Metall, das für Wasserorganismen als sehr toxisch eingestuft ist, eine potenziell schwerwiegende Gefahr für die Umwelt darstellt und ob in diesem Fall die Risikominderungsmaßnahmen als relevant erachtet werden können, Risiken für die Umwelt ausreichend zu kontrollieren und/oder zu verhindern.

Wirkungsdaten

Die im EU-Bericht zur Risikobewertung (European Union Risk Assessment Report, EU-RAR) von Zink (2010)¹ angegebenen PNEC-Werte (predicted no effect concentrations – Konzentrationen, bei denen keine Wirkung zu erwarten ist) werden als zuverlässig und daher als geeignet für die Risikocharakterisierung von Gutal betrachtet. Seit Abschluss der Datenrecherche für den EU-RAR (2010) wurden allerdings weitere Daten verfügbar (beispielsweise diejenigen, die zur Festlegung der Umweltqualitätsstandards des Vereinigten Königreichs² für Zink verwendet wurden) und vom Antragsteller zur Festlegung unterschiedlicher PNEC-Werte für das jeweilige Umweltkompartiment verwendet. Der Antragsteller legte qualifizierte Zusammenfassungen der zusätzlichen begutachteten Studien vor, die in der Wirkungsbeurteilung, aber nicht der EU-RAR (2010) verwendet worden waren, u. a. eine Schlussfolgerung zur Zuverlässigkeit und Validität jeder einzelnen Studie. Obwohl die Endpunktdaten einer der Studien von nicht ausreichender Qualität waren, um in die Berechnung des allgemeinen PNEC-Werts einzugehen, von dem die standortspezifischen PNEC-Werte abgeleitet werden, wird akzeptiert, dass die Auslassung der Wirkungsdaten dieser einen Studie die berechneten PNEC-Werte nicht signifikant verändern würde. Unter Berücksichtigung des oben Genannten kann akzeptiert werden, dass die vom Antragsteller vorgeschlagenen PNEC-Werte zur Charakterisierung der Risiken (Berechnung der Risikoquotienten) verwendet werden können.

Exposition: Akkumulation, Bioverfügbarkeit und Modellberechnung der Zink-Konzentrationen in der Umwelt

Es wird anerkannt, dass Zink aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften (nicht flüchtig und nicht abbaubar) bei intensiver Schweinezucht und kontinuierlicher Ausbringung der Gülle der behandelten Tiere auf die Felder zu einer allmählichen Zunahme der Zinkkonzentration in den oberen Bodenschichten und im Laufe der Zeit dann auch in anderen relevanten Kompartimenten führen wird. Daher ist es nur eine Frage der Zeit, bis alle PNEC-Werte in diesen Kompartimenten überschritten werden.

Ein kritischer Faktor für die Beurteilung der Umweltrisiken von Metallen ist die Bestimmung ihrer Bioverfügbarkeit. Die Bioverfügbarkeit von Zink hängt bei jedem Kompartiment (Boden, Wasser und Sediment) von verschiedenen biotischen und abiotischen Faktoren ab. Im aquatischen Kompartiment wurde die Bioverfügbarkeit von Zink in Wasser mit einem Skalierungswerkzeug für Metalle (Metal Bioavailability Assessment Tool, M-BAT; Umweltagentur des Vereinigten Königreichs), einer anwenderfreundlichen Version des biotischen Ligandenmodells (Biotic Ligand Model, BLM), das zur Vorhersage bioverfügbarer Metalle für verschiedene im Wasser lebende Spezies (Algen, Daphnie und Fisch) angewendet wird und in einer großen Zahl begutachteter Studien mit Zink angewendet und gut dokumentiert wurde, sowie mit den Daten aus dem EU-Bericht zur Risikobewertung von Zink (2010) vorhergesagt³. Das M-BAT benötigt weniger Daten zur Vorhersage der Zink-Bioverfügbarkeit im Wasser als das BLM und kann zur Berechnung standortspezifischer PNEC-Werte herangezogen werden. Das M-BAT basiert auf den Ergebnissen des BLM für Zink und dem Datensatz, der zur Herleitung der Umweltqualitätsnorm für Zink verwendet wird; benötigt werden nur die Daten für den pH-Wert des Wassers, die Konzentration an gelöstem organischen Kohlenstoff und gelöstem Kalzium, unberücksichtigt bleibt hingegen die Anwesenheit anderer Ionen, die die Zink-Speziation und damit die Bioverfügbarkeit beeinflussen.

¹ European Union Risk Assessment Report (EU RAR) on zinc (2010) -

<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/15064/1/lbna24587enn.pdf>

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>

Im Boden bestimmen Eigenschaften wie der pH-Wert, der Gehalt an organischem Kohlenstoff, die Kationenaustauschkapazität und der Tongehalt die Bioverfügbarkeit. Die im Boden bioverfügbare Zinkfraktion ist gering (< 1 %). Die wichtigsten Faktoren zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit (und damit der Ökotoxizität) in Böden sind Bodentyp und Zeit zwischen dem Zinkeintrag in den Boden und der Untersuchung der Toxizität („Alterung“). So zeigen z. B. Böden, die über längere Dauer kontaminiert wurden, eine geringere Toxizität als frisch kontaminierte. Demzufolge wurde zur Berechnung standortspezifischer PNEC-Werte ein „Alterungsfaktor“ von 3 festgelegt. Die Berechnung standortspezifischer PNEC-Werte für Gutal wurden in Excel mit einem Boden-PNEC-Rechner (entwickelt von der Firma Arche Consulting)⁴ durchgeführt, der zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit von Zink im Boden relevante Parameter wie pH, Gehalt an organischem Material und Ton sowie Kationenaustauschkapazität einbezieht.

Seit für Sedimentsysteme die abgeschätzten Umweltkonzentrationen (PEC) abgeleitet wurden (EU-RAR, 2010), gab es signifikante Änderungen in der Art der Bestimmung der Sedimentkonzentrationen. Es wird angenommen, dass die Bioverfügbarkeit von Metallen im Sediment durch Messung des säureflüchtigen Sulfids (AVS; Sulfid, das durch Säurebehandlung aus dem Sediment herausgelöst werden kann) und des gleichzeitig aus dem Sediment extrahierten Metalls (SEM) abgeschätzt werden kann. Weitere Parameter, die die Bioverfügbarkeit von Zink in Sedimenten beeinflussen (senken), sind die Anwesenheit von präzipitierten mineralischen Phasen, z. B. Eisen(oxid)hydroxiden und Manganoxiden sowie der Gehalt an organischer Substanz in Sedimenten.

Zink bindet fest an AVS und verliert seine Bioverfügbarkeit, was eine Korrektur der Expositionsbeurteilung der Bioverfügbarkeit von Metallen in Sedimentsystemen erlauben würde (ECHA 2014)⁵. AVS wird in anoxischen (sauerstofffreien) Sedimenten von Bakterien gebildet. Zum Zeitpunkt des EU-RAR (2010) zu Zink gab es zu wenige Wirkungs- bzw. Expositionsdaten, um die Auswirkungen dieser beiden Parameter (AVS/SEM) auf die Bioverfügbarkeit von Zink in Sedimenten berücksichtigen zu können. Demzufolge wurde bei den Expositionsrechnungen (zur Bestimmung der PEC-Werte) die Bioverfügbarkeit nicht miteinbezogen, sodass in die Risikobeurteilung nicht die bioverfügbare Fraktion von Zink einfließt, sondern die Gesamtkonzentration an Zink (bioverfügbar und nicht bioverfügbar). Wenn also ein AVS-Überschuss vorhanden ist und Zinksulfide gebildet werden, kann der PNEC-Wert deutlich überschritten sein, bevor nachteilige Auswirkungen zu beobachten sind. Auf standortspezifischer Ebene können PNEC-Werte zur Bioverfügbarkeit im Sediment anhand des AVS/SEM-Gehalts im Sediment korrigiert werden, falls die erforderlichen Daten verfügbar sind; allerdings sind solche Daten selten. Während also bei Böden und Oberflächengewässern eine Korrektur hinsichtlich der Bioverfügbarkeit möglich ist, konnte die Berechnung der Sediment-PEC-Werte in dieser Umweltverträglichkeitsprüfung nicht korrigiert werden.

Angesichts dessen, dass die VICH- und CVMP-Leitlinien zur Phase II der Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln vorrangig nicht für anorganische Moleküle entwickelt wurden, eignen sich viele der in den Leitlinien beschriebenen Annahmen und Expositionsmodelle für Stoffe wie Zink nicht. Deshalb wurde ein von der EFSA zur Abschätzung der Umweltexposition durch Verwendung von Zinkoxid als Futtermittelzusatzstoff verwendetes Modell, das Intermediate Dynamic Model for Metal (IDMM) von Monteiro et al. (2010)⁶, zur Präzisierung der Risikobewertung von Gutal angewendet, da es für anorganische Stoffe als geeignet gilt.

Das Ausmaß der Akkumulation und die Zeitabhängigkeit wurden für die unterschiedlichen Umweltkompartimente bewertet. Das IDMM sagt die langfristige Stoffbilanz von Metallen mit definierten

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

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>

Einträgen (z. B. Nutzung von Tierarzneimitteln) und Abgaben (z. B. Entfernung durch Ernte, Alterung) voraus und stellt fest, dass sich Zink nach kontinuierlicher Ausbringung von aufbereiteter Gülle im Boden anreichern wird; saure sandige Böden sind hier am gefährdetsten, da diese Böden dazu neigen, Zink rascher als andere Böden anzureichern und außerdem eine höhere Entwässerung und Auswaschung von Zink ins Oberflächenwasser zeigen.

Unterstützende Feldstudien zur Zinkakkumulation in Böden sind kaum vorhanden und die verfügbaren Daten können als zweifelhaft oder nur eingeschränkt zuverlässig betrachtet werden, da sie beispielsweise nicht das Muster der Gülleausbringung, das nach der Anwendung von Zinkoxid bei der Schweinezucht erwartet wird, oder der Bodenarten, die für ganz Europa repräsentativ sind, widerspiegeln.

Im Gegensatz zum CVMP/VICH-Ansatz schätzt das IDMM das Schicksal und Verhalten von Zink im Boden ab, differenziert zwischen Standorten unterschiedlicher Zinkempfindlichkeit, nimmt gealtertes Zink auf, berücksichtigt Umweltquellen potenzieller Giftstoffe und die Konzentrationen der in der Umgebung natürlich vorkommenden Stoffe. Das IDMM berücksichtigt außerdem mehrere Bodenkompimente und den Stoffaustausch zwischen diesen und aquatischen Kompartimenten.

Es besteht eine Reihe von Unsicherheiten, die mit der Anwendung des IDMM zur Abschätzung der Umweltexposition von Zink durch Verwendung in Tierarzneimitteln verbunden sind, u. a. hydrologische Effekte und Auswirkungen von gelöstem organischem Kohlenstoff und Metallalterung. Da das Modell dem CVMP nicht zugänglich gemacht wurde, konnte darüber hinaus die Relevanz der voreingestellten Eingangsparameter nicht beurteilt und das Modell nicht mit den Daten zu spezifischen Zink-Ausbringungsraten durchgerechnet werden. Daher wird die Exposition bei Ausbringungsraten, die anhand der Anwendung zinkhaltiger Tierarzneimittel als relevant erachtet werden, mittels der vordefinierten Belastungsraten des IDMM berechnet. Bei höheren als den mit dem IDMM (EFSA, 2012)⁷ gemeldeten Ausbringungsraten ist eine Extrapolation erforderlich; allerdings ist das Verhältnis zwischen Zink-Belastungsrate und den mittels IDMM berechneten PEC-Werten nicht linear, was die Gültigkeit der extrapolierten PEC-Werte bei den höchsten Zink-Ausbringungsraten infrage stellen könnte. Trotz dieser Unsicherheiten und mangels einer besseren Alternative wird davon ausgegangen, dass das IDMM verwendet werden kann, um eine vernünftige Beurteilung des Umweltrisikos, das durch die Anwendung von Gutal bedingt wird, zu erzielen. Darüber hinaus erfolgte die Validierung des IDMM im Vergleich zu Modellvorhersagen zu veröffentlichten Überwachungsdaten zu Zinkausbringungen. Obwohl Daten in nur begrenztem Umfang verfügbar waren, zeigen die Ergebnisse, dass die Zinkkonzentrationen in Böden exakt vorhergesagt werden, jedoch weniger genau in Oberflächengewässern und Sediment. In Anbetracht der Validierung mechanistischer Umweltmodelle (z. B. IDMM und FOCUS⁸), bei denen sich die Validierung mit begründeten Aussagen zur Anwendbarkeit von Vorhersagen in Bezug auf den beabsichtigten Gebrauch oder Zweck befasst, sollte ein pragmatischer Ansatz verfolgt werden. Modelle sind naturgemäß eine unvollständige Darstellung des zu untersuchenden Systems, was aber nicht heißt, dass sie nicht sehr nutzbringend und umfassend eingesetzt werden können. Die Validierungsdaten für das IDMM sind trotz ihres begrenzten Umfangs ausreichend, um Vertrauen dahin gehend zu schaffen, dass das Modell zur Erzielung einer ausreichenden, pragmatischen Beurteilung der Umweltexposition von Zink angewendet werden kann. Da das IDMM bereits bei der EFSA zur Beurteilung der Zinkexposition berücksichtigt wurde, kann es auch als relevant für die Bewertung von Tierarzneimitteln bei der Beurteilung der Umweltexposition herangezogen werden.

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/>

Risikobewertung

Um das Risiko nach übermäßiger Ausbringung von Gülle für jedes Kompartiment zu bewerten, wurden die PEC- und PNEC-Werte für jedes einzelne FOCUS-Szenarium zu drei Zeitpunkten (Jahre: 2020, 2040, 2060) unter Verwendung zweier Ausbringungsraten miteinander verglichen: einer „Worst-Case“-Ausbringungsrate ($7 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$) und einer geringeren Ausbringungsrate ($4 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$). In den terrestrischen und aquatischen Kompartimenten wurden bei „Worst-Case“- bzw. niedrigerer Ausbringungsrate in 4 von 19 Szenarien bzw. 5 von 15 Szenarien ab 2060 Risiken ($\text{RQ} > 1$) festgestellt. Bei zwei der FOCUS-Szenarien (saure, sandige Böden) liegen die Risikoquotienten (RQs) bei beiden Belastungsraten zu jedem Zeitpunkt bei > 1 . Bei allen FOCUS-Sedimentszenarien wurde ein Risiko festgestellt, und zwar bei beiden Belastungsraten und zu jedem Zeitpunkt. Die Ergebnisse der Umweltverträglichkeitsprüfung für Gual spiegeln die Schlussfolgerung der EFSA zu Zink wider, d. h., es gibt potenzielle Umweltbedenken hinsichtlich des aquatischen Kompartiments (einschließlich Sediment), wobei saure, sandige, gut drainierte Böden besonders anfällig für diese Prozesse sind.

Um die Risiken durch die Ausbringungsraten, die bei Anwendung von Gual in einer Menge von $8,2 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $7,2 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ und $2,8 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ als besonders relevant erachtet wurden, besser darstellen zu können, wurden die RQs anhand der Ausbringungsraten von 4 und $7 \text{ kg Zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ (linear) extrapoliert. Diese lineare Extrapolation ist bedenklich, da die beteiligten Prozesse nicht linear verlaufen. Die bereitgestellten Daten deuten darauf hin, dass diese Verfahrensweise mit Fehlern behaftet ist und diese beim Sediment und bei geringer Belastung stärker ausgeprägt sind. Trotz dieser Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Natur des Wirkstoffs als anorganisches Molekül sowie den Schwierigkeiten, die während des Antragsverfahrens für die Bewertung des Umweltrisikos für einen Stoff „außerhalb“ der derzeitigen CVMP/VICH-Leitlinie festgestellt wurden, kann akzeptiert werden, dass die anhand der IDMM-Ergebnisse extrapolierten PEC-Schätzwerte die Umweltexposition bei der Risikocharakterisierung von Gual angemessen widerspiegeln.

Obwohl die PEC-Werte für die einzelnen Kompartimente nicht überprüft werden können, da das IDMM nicht bereitgestellt wurde, scheinen sie insgesamt recht konservativ (zurückhaltend) zu sein, da ein sinnvolles „Worst-Case“-Expositionsszenarium berücksichtigt wird, nämlich die kontinuierliche Ausbringung unverdünnter Gülle bis 2060. Was die Sediment-PEC-Werte anbelangt, werden die Akkumulationsfaktoren (z. B. Ablagerung, Resuspension und Verschüttung von Zink) nicht miteinbezogen; es wird angenommen, dass suspendierte Sedimente repräsentativ für abgelagertes Sediment sind, und AVS-Konzentrationen werden nicht berücksichtigt. Letztere können die Bioverfügbarkeit von Zink reduzieren und, obwohl die Konzentrationen variabel sind, können die PNEC-Werte dort, wo Zinksulfide gebildet werden, weit überschritten werden, bevor unerwünschte Auswirkungen zu beobachten sind.

Die Kombination von konservativem PNEC- (ohne Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit) und PEC-Wert kann zu einer Überschätzung des durch Zink in Sedimenten bedingten Risikos führen. Die größte Gewissheit liefern die IDMM-PEC-Werte für das Kompartiment Boden, eine geringere Gewissheit für Oberflächengewässer und eine weiter reduzierte für Sedimente. Es ist allerdings offensichtlich, dass die RQs bei allen Kompartimenten – entweder schnell (Sediment) oder irgendwann (Böden, Grund- und Oberflächenwasser) – überschritten und diese Risiken demzufolge angegangen werden müssen. Da Zink ein Metall ist, sind übliche Annahmen, die normalerweise zum Abbau gemacht werden, nicht anwendbar; sind die kritischen Konzentrationen erst einmal überschritten, ist das Risiko deshalb nur schwer zu beseitigen.

Insgesamt ist offensichtlich, dass die langfristige, kontinuierliche Anwendung zinkhaltiger Tierarzneimittel zu einem allmählichen Nettoeintrag von Zink in die Umwelt führen wird. Ganz gleich,

welches Modell und welche Ausbringungsraten verwendet werden, wird ein Umweltrisiko berechnet, nur die benötigte Zeit bis zur Erreichung dieses Risikos variiert.

Maßnahmen zur Risikominderung

Zur besseren Berücksichtigung relevanter Risikominderungsmaßnahmen hat der Antragsteller über lineare Extrapolation der IDMM-Ergebnisse für Ausbringungsraten von 4 und 7 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹ RQ-Werte für alternative Ausbringungsraten berechnet. Obwohl es hinsichtlich der linearen Extrapolation der IDMM-Ergebnisse Unsicherheiten gibt, wird davon ausgegangen, dass die anhand der IDMM-Ergebnisse extrapolierten PEC-Werte die Umweltexposition bei der Risikocharakterisierung von Gütal angemessen widerspiegeln. Derzeit ist unklar, wie ein sinnvolles „Worst-Case“-Expositionsszenarium für die Gülleausbringungsrate aussieht. Nichtsdestoweniger wurden in jedem Kompartiment bei jeder untersuchten Ausbringungsraten Risiken in Bezug auf einige Szenarien festgestellt.

Mit Blick auf die Risikominderungsmaßnahmen und angesichts der Notwendigkeit, eine Akkumulation von Zink in der Umwelt oberhalb der PNEC-Werte zu verhindern, wurde vorgeschlagen, keine unverdünnte Gülle behandelter Ferkel auf Felder auszubringen und die Gülle behandelter Tiere mit der unbehandelten Tiere so zu verdünnen, dass die behandelte Gülle maximal 40 % der Gesamtmischung ausmacht. In Regionen mit großen Schweinezuchtbetrieben gelten strenge Regeln und Kontrollen hinsichtlich der Gülleausbringung, obwohl man sich dessen bewusst ist, dass diese Empfehlung auf freiwilliger Basis befolgt wird und die gute landwirtschaftliche Praxis (Good Agricultural Practice, GAP) zwischen den Mitgliedstaaten variieren kann. Allerdings würde diese Maßnahme die Zinkanreicherung verlangsamen und auf diese Weise das Risiko für jedes Umweltkompartiment verringern. In der Regel werden Ferkel und Sauen im gleichen Betrieb gehalten, sodass die behandelte Ferkelgülle problemlos verdünnt werden kann. Selbst dort, wo die Güllelagerung kombiniert ist, würde die Ferkelgülle 40 % der Mischung oder weniger betragen. Das Tierarzneimittel sollte nicht in Betrieben angewendet werden, in denen eine Verdünnung der Gülle nicht möglich ist. Obwohl diese Risikominderungsmaßnahme das Risiko für alle Kompartimente am ehesten reduzieren würde, könnte für Oberflächengewässer und insbesondere das Sediment ein Risiko bestehen bleiben.

Um den Nährstoffverlust und die Eutrophierung zu begrenzen, empfiehlt die gute landwirtschaftliche Praxis, die Gülle nicht auf empfindlichen Böden (sauren, frei entwässernden, sandigen Böden) auszubringen. Obwohl die gute landwirtschaftliche Praxis zwischen den Mitgliedstaaten variiert und auf freiwilliger Basis befolgt wird, dürfte eine ähnliche Risikominderungsmaßnahme für Gütal durchführbar und angemessen sein. Zusätzlich erscheint die Empfehlung, zur Verlangsamung der Zinkakkumulation die Ausbringung der Gülle in aufeinanderfolgenden Jahren im gleichen Gebiet zu vermeiden, eine geeignete Risikominderungsmaßnahme zu sein.

Die abschließend vorgeschlagene Risikominderungsmaßnahme besteht in der Anwendung lokaler oder nationaler Vorschriften, nach denen bei der Gülleausbringung ein Mindestabstand zu offenem Wasser einzuhalten ist. Vergleichbare Regelungen bezüglich der Kontrolle offener Wasserläufe bei Exposition gegenüber Nährstoffen werden in Übereinstimmung mit der guten landwirtschaftlichen Praxis eingehalten. Derzeit sind keine für Zink spezifischen Daten verfügbar; als Indikator könnte aber die Fähigkeit von Pufferzonen zur Reduzierung der Belastung suspendierter Sedimente genutzt werden, die die vorrangige Transportroute von Zink in lokale Wasserläufe darstellen. Diese unterstützenden Daten lassen vermuten, dass eine Pufferzone von 3 m oder mehr den Abfluss um den Faktor 3-5 reduzieren könnte. Trotz dieser lückenhaften Daten kann angenommen werden, dass solch eine Maßnahme den Zinkabfluss in Wasserläufe höchstwahrscheinlich reduzieren würde.

Die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen erfüllen die in der CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6⁹ und GL38¹⁰(EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹ genannten Kriterien, wie sie im CVMP-Reflexionspapier zu RMMs im Zusammenhang mit Umweltverträglichkeitsprüfungen von Tierarzneimitteln¹² angegeben sind, außer in Fällen, in denen sie nicht mit der gängigen landwirtschaftlichen Praxis eines bestimmten Mitgliedstaates übereinstimmen, z. B. in Mitgliedstaaten, in denen Güllehandel üblich und daher der Landwirt nicht die die Gülle ausbringende Person ist, oder in Fällen, in denen die Auswirkung der RMM nicht eindeutig nachgewiesen wurde (z. B. Pufferzonen). Obwohl bei den vorgeschlagenen RMMs Unzulänglichkeiten gesehen werden und nicht vollständig quantifiziert werden kann, inwieweit sie Umweltrisiken reduzieren, kann davon ausgegangen werden, dass sie die Zinkanreicherung in der Umwelt verlangsamen.

1. Nutzen-Risiko-Bewertung

Bewertung des Nutzens

Als Indikation für Gualt wird die Prävention einer Diarrhö bei Ferkeln nach dem Abstillen vorgeschlagen. Da der Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht und die Bioäquivalenz akzeptiert wurde, wird der therapeutische Nutzen von Gualt als gleichwertig mit dem des Referenzarzneimittels, „ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff“, erachtet und muss im Rahmen dieses Verfahrens nicht neu bewertet werden.

Risikobewertung

Qualität, Unbedenklichkeit für die Zieltierart, Auswirkungen der Anwendersicherheit auf die antimikrobielle Resistenzentwicklung und Rückstände wurden in diesem Befassungsverfahren nicht bewertet, da seitens des Referenzmitgliedstaats keine Bedenken gemeldet worden waren.

Risiken für die Umwelt

Aufgrund der intrinsischen Beschaffenheit von Zink (nicht flüchtig und nicht abbaubar) stellt die Möglichkeit, dass die PNEC-Werte infolge der über eine längere Zeitspanne erfolgenden kontinuierlichen Ausbringung der Gülle behandelter Tiere auf die Felder letztendlich übertroffen werden, ein signifikantes Umweltproblem dar, insbesondere im Hinblick auf die empfindlichsten Bodentypen (saure, frei entwässernde, sandige Böden) und die Organismen des aquatischen Kompartiments. Nach kontinuierlicher Ausbringung der Gülle behandelter Tiere wird bis zum Jahr 2060 ein Umweltrisiko (definiert durch RQ-Werte > 1) bei 4 von 19 Bodenszenarien, 5 von 15 Oberflächengewässerszenarien und jedem der 15 Sedimentszenarien gesehen. Ab 2020 wurde bei 2 von 15 Oberflächengewässerszenarien (saure, sandige Böden) und allen 15 Sedimentszenarien ein Risiko festgestellt. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass das Maß der Unsicherheit bei der Risikocharakterisierung für das Sediment wesentlich höher ist als für Böden oder Oberflächengewässer.

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

Maßnahmen des Risikomanagements oder der Risikominderung

Um das Risiko der Zinkanreicherung in den Umweltkompartimenten zu mindern, werden eine Reihe von Risikominderungsmaßnahmen vorgeschlagen, die in die Produktinformation aufgenommen werden sollen. Erstens sollte die unverdünnte Gülle behandelte Ferkel vor der Ausbringung auf Felder verdünnt werden (und zwar so, dass die behandelte Gülle maximal 40 % der Gesamtmischung ausmacht). Das Tierarzneimittel sollte nicht in Betrieben angewendet werden, in denen eine angemessene Verdünnung der Gülle nicht möglich ist. Zweitens sollte, da die Bioverfügbarkeit von Zink zwischen den verschiedenen Bodentypen variiert, die Gülle behandelte Ferkel nicht auf Böden ausgebracht werden, die als besonders empfindlich identifiziert wurden, also frei entwässernde, saure ($\text{pH} \leq 6$), sandige Böden. Drittens sollte zur Reduzierung der Zinkakkumulation die Gülle behandelte Ferkel nicht in aufeinanderfolgenden Jahren auf die gleiche landwirtschaftliche Fläche ausgebracht werden. Schließlich rät die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels zur Erfüllung der Maßnahmen, die von lokalen/nationalen Behörden getroffen werden, um durch Einrichtung einer Pufferzone zu verhindern, dass Gülle ins Wasser gelangt und eine übermäßige Ausspülung von Mineralien erfolgt. Obwohl bei den vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen Unzulänglichkeiten gesehen werden und nicht vollständig quantifiziert werden kann, inwieweit sie Umweltrisiken reduzieren, kann davon ausgegangen werden, dass sie die Zinkanreicherung in der Umwelt verlangsamen.

Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Da der Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht wurde, wird der therapeutische Nutzen von Gual als gleichwertig mit dem des Referenzarzneimittels, „ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff“, erachtet und im Rahmen dieses Verfahrens nicht neu bewertet.

Qualität, Unbedenklichkeit für die Zieltierart, Auswirkungen der Anwendersicherheit auf die antimikrobielle Resistenzentwicklung und Rückstände wurden in diesem Befassungsverfahren nicht bewertet, da seitens des Referenzmitgliedstaats keine Bedenken gemeldet worden waren.

Diese Befassung erfolgte aufgrund von Bedenken bezüglich der Umweltverträglichkeitsprüfung. Aufgrund der Zinkanreicherung, insbesondere im aquatischen Kompartiment, wurde ein Umweltrisiko festgestellt. Es bestehen einige Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Ausmaß dieses Risikos. Es werden verschiedene RMMs vorgeschlagen, die die Anreicherung von Zink reduzieren sollen.

Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Gual enthält Zinkoxid als Wirkstoff. Zinkoxid ist in Tierarzneimitteln enthalten, die derzeit in mehreren EU-Mitgliedstaaten zur Anwendung bei Schweinen zugelassen sind.

Da der Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht und die Bioäquivalenz akzeptiert wurde, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Gual als gleichwertig mit dem des Referenzarzneimittels, „ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff“, erachtet.

Aufgrund der Zinkanreicherung, insbesondere im aquatischen Kompartiment, wurde ein Umweltrisiko festgestellt.

Allgemein wird – wie auch beim Nutzen – erwartet, dass andere Risiken mit denen des Referenzarzneimittels übereinstimmen, sie wurden demzufolge vom CVMP nicht evaluiert.

Der CVMP war der Ansicht, dass die von Frankreich und den Niederlanden geäußerten Bedenken die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht verhindern sollten, vorausgesetzt, die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominderung, die zur Reduzierung der Zinkakkumulation führen sollen, werden in die Produktinformation aufgenommen.

Gründe für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gutal 1000 g/kg Vormischung für Fütterungsarzneimittel für Ferkel

In Erwägung aller eingereichten schriftlichen Daten gelangt der CVMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Diese Befassung erfolgte aufgrund von Bedenken bezüglich der Umweltverträglichkeitsprüfung. Aufgrund der Zinkanreicherung, insbesondere im aquatischen Kompartiment, wurde ein Umweltrisiko festgestellt.
- Da der Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht und die Bioäquivalenz akzeptiert wurde, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Gutal als gleichwertig mit dem des Referenzarzneimittels, „ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff“, erachtet.
- Allerdings wird es nach Auseinandersetzung mit den durch die Anwendung von Gutal ausgelösten Umweltbedenken und Identifizierung eines Umweltrisikos durch die Anwendung zinkhaltiger Tierarzneimittel als zweckmäßig erachtet, dass weitere Risikomanagementmaßnahmen getroffen werden, um die Akkumulation von Zink in den Kompartimenten Boden, Wasser und Sediment zu vermindern.

Daher empfahl der CVMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen des in Anhang I genannten Tierarzneimittels mit Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates zu erteilen. Die geänderte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sowie die geänderte Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates sind in Anhang III aufgeführt.

Anhang III

**Änderungen in den jeweiligen Abschnitten der
Zusammenfassung der Produkteigenschaften und der
Packungsbeilage**

Die gültige Zusammenfassung der Produkteigenschaften, der Etikettierung und der Packungsbeilage sind die endgültigen Versionen, die während des Koordinationsverfahrens der Group mit den folgenden Änderungen erzielt/erreicht wurden:

Fügen Sie den folgenden Text in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen ein:

Zusammenfassung der Produkteigenschaften

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Andere Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Auswirkung auf die Umwelt

Zink ist sehr giftig für Wasserorganismen, kann jedoch das Wachstum, das Überleben und die Vermehrung von sowohl Wasser- und Landpflanzen und Tieren beeinträchtigen. Zink ist persistent (langwirkend) in Böden und kann sich in Sedimenten ansammeln. Die Toxizität hängt von den Umweltbedingungen und Lebensraumtypen ab. Das Risiko für die Umwelt kann reduziert werden, indem die nachstehenden Maßnahmen befolgt werden.

Wenn die Gülle von behandelten Tieren aufgebracht wird, so muss die maximale Gesamtzinkbelastung, wie sie in den staatlichen oder örtlichen Vorschriften definiert ist, streng eingehalten werden. Unverdünnte Gülle von behandelten Ferkeln sollte nicht auf (Acker-)Boden angewandt werden. Die Verdünnung mit Gülle von unbehandelten Tieren oder Sauen ist erforderlich, so dass die Gesamtmenge der Gülle von behandelten Ferkeln so gering wie möglich ist, und das Verhältnis nie mehr als 40 % überschreitet, wenn die Gülle von entwöhnten Ferkeln und Säuen zusammen gelagert/gespeichert wird. Das Produkt sollte nicht auf Bauernhöfen genutzt werden, wo das Mischen von Gülle von behandelten Tieren mit der Gülle von unbehandelten Tieren nicht möglich ist.

Die Bioverfügbarkeit von Zink, und damit das Umweltrisiko, variiert zwischen den Bodenarten. Gülle von behandelten Ferkeln sollte nicht auf empfindliche Bodenarten ausgebracht werden, die als frei entwässernde, saure ($\text{pH} \leq 6$) und sandige Böden erkannt/gekennzeichnet wurden.

Gülle, die Zink enthält, sollte nicht auf der gleichen Bodenfläche in aufeinander folgenden Jahren aufgebracht werden, um die Ansammlung von Zink, die auf die Umwelt schädliche Wirkungen verursachen kann, zu vermeiden.

Wenn Gülle von behandelten Tieren aufgebracht wird, muss der Mindestabstand zum Oberflächenwasser, wie es in den nationalen oder lokalen Vorschriften angegeben wird, strikt eingehalten werden, und zumindest eine minimale Pufferzone von 3 m ist anzuwenden, weil die Gülle Zink enthält, was in Gewässern unerwünschte Wirkungen verursachen kann.

5.3 Umwelteigenschaften

Zink ist sehr toxisch für Wasserorganismen und ist persistent (langwirkend) in Böden und Sedimenten.

Zink kann sich nach kontinuierlicher Anwendung von Gülle von behandelten Tieren im Boden ansammeln; wobei saure und sandige Böden am meisten gefährdet sind.

Die Bioverfügbarkeit von Zink, und damit das Umweltrisiko, variiert zwischen den Bodentypen und den Umgebungsbedingungen (z.B. gelöster organischer Kohlenstoff, Kalzium und pH).

6.6 Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder Abfallmaterialien die aus der Verwendung solcher Produkte entstehen

EXTREM GEFÄHRLICH FÜR FISCHE UND WASSERLEBEN. Oberflächengewässer oder Gräben nicht mit dem Produkt oder verwendeten Behältnissen verseuchen.

Alle nicht genutzten Tierarzneimittel oder Abfallmaterialien, die von solchen Tierarzneimittelprodukten abgeleitet sind, sollten in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

Beipackzettel :

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Andere Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Umwelt

Zink ist sehr toxisch für Wasserorganismen, kann jedoch das Wachstum, das Überleben und die Vermehrung sowohl von Wasser- oder Landpflanzen und von Tieren beeinträchtigen. Zink ist persistent (langwirkend) in Böden und kann sich in Sedimenten ansammeln. Die Toxizität hängt von den Umweltbedingungen und Lebensraumtypen ab. Das Umweltrisiko kann reduziert werden indem die folgenden Maßnahmen eingehalten werden.

Wenn Gülle von behandelten Tieren ausgebracht wird, ist die maximale Gesamtzinkbelastung, wie sie in den nationalen oder lokalen Vorschriften ausgeführt ist, strikt einzuhalten. Unverdünnte Gülle von behandelten Ferkeln sollte nicht auf (Acker-)flächen angewandt werden. Die Verdünnung mit Gülle von unbehandelten Tieren oder Sauen ist erforderlich, so dass die Gesamtmenge der Gülle von behandelten Ferkeln so niedrig wie möglich ist, und das Verhältnis nie mehr als 40 % überschreitet, wenn die Gülle von entwöhnten Ferkeln oder Sauen zusammen gelagert/gespeichert wird. Das Produkt sollte nicht auf Bauernhöfen eingesetzt werden, wo das Mischen von Gülle von behandelten Tieren mit der Gülle von unbehandelten Tieren nicht möglich ist.

Die Bioverfügbarkeit von Zink, und damit das Umweltrisiko, variieren zwischen den Bodenarten. Die Gülle von behandelten Ferkeln sollte nicht auf empfindliche Bodenarten aufgebracht werden, die als frei entwässernde, saure ($\text{pH} \leq 6$) und sandige Böden erkannt / gekennzeichnet wurden.

Gülle, die Zink enthält, sollte in aufeinanderfolgenden Jahren nicht auf der gleichen Landfläche aufgebracht werden, um eine Ansammlung von Zink zu vermeiden, die schädliche Auswirkungen auf die Umwelt verursachen könnte.

Wenn Gülle von behandelten Tieren ausgebracht wird, so ist der Mindestabstand zum Oberflächenwasser strikt einzuhalten, wie es in den nationalen oder lokalen Vorschriften ausgeführt ist, und wenigstens eine Mindestpufferzone von 3 m angewandt wird, weil die Gülle Zink enthält, was in Gewässern unerwünschte/nachteilige Wirkungen verursachen kann.

13. BESONDERE SCHUTZMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN TIERARZNEIMITTELN ODER ABFALLMATERIALIEN, SOFERN WELCHE VORLIEGEN

EXTREM GEFÄHRLICH FÜR FISCHE UND WASSERLEBEN. Oberflächengewässer oder Gräben nicht mit dem Produkt oder verwendeten Behältnissen verseuchen.

Alle nicht verwendeten Tierarzneimittel oder Abfallmaterialien, die von solchen Tierarzneimitteln abgeleitet sind, sollten in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften entsorgt werden.