

Anexo I

Relación de los nombres, formas farmacéuticas y dosis de los medicamentos veterinarios, especies animales, vía de administración y solicitante en los Estados Miembro

Estado miembro (UE/EEE)	Solicitante	Nombre del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Chipre	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.

Estado miembro (UE/EEE)	Solicitante	Nombre del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Alemania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.

Estado miembro (UE/EEE)	Solicitante	Nombre del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Hungría	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.

Estado miembro (UE/EEE)	Solicitante	Nombre del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Luxemburgo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Países Bajos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.

Estado miembro (UE/EEE)	Solicitante	Nombre del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Rumania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
República Eslovaca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Eslovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Premezcla para pienso medicamentoso	Lechón (lechones destetados)	Para incorporar al pienso seco en el molino registrado. Solo administración por vía oral.

Anexo II

Fundamentos y conclusiones científicas para la concesión de la autorización de comercialización de Gotal 1000 g/kg premezcla medicamentosa para porcino

1. Resumen general de la evaluación científica de Gotal 1000 g/kg premezcla medicamentosa para porcino (*ver Anexo I*)

2. Introducción

Gotal 1000 g/kg premezcla medicamentosa para porcino (en adelante, «Gotal») contiene óxido de zinc como sustancia activa. Los estudios han demostrado que el óxido de zinc es beneficioso para los lechones con riesgo de desarrollar diarrea leve o moderada. La indicación propuesta de Gotal es la prevención de la diarrea posdestete en lechones.

El solicitante, Huvepharma NV, presentó una solicitud de autorización de comercialización para Gotal, a través de un procedimiento descentralizado conforme al artículo 13, apartado (1) de la Directiva 2001/82/CE, empleando como medicamento de referencia ZincoTec óxido de zinc 100 % premezcla para piensos medicamentosos, autorizado en el Reino Unido. La solicitud de comercialización se presentó en el Reino Unido, que actuó como Estado miembro de referencia, y en Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia y España que actuaron como Estados miembros concernidos.

Durante el procedimiento descentralizado, Bélgica, Francia y los Países Bajos identificaron ciertos riesgos que les llevaron a considerar que la autorización de comercialización de Gotal podía suponer un riesgo potencial grave para el medio ambiente, y que las medidas de mitigación del riesgo (MMR) propuestas eran inadecuadas para controlar o prevenir la continua acumulación de zinc, y que, además, no sería viable aplicarlas en todas las granjas de cerdos. Estos problemas no se han solucionado y, por tanto, el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Veterinarios (CMD(v)) inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 33, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE. Durante el procedimiento del CMD(v), Bélgica aceptó conceder la autorización de comercialización a Gotal siempre que se incluyeran las MMR en la información del medicamento. Puesto que los problemas planteados por Francia y los Países Bajos no se habían resuelto, los Estados miembros concernidos no llegaron a un acuerdo sobre el medicamento y, en consecuencia, el asunto se refirió al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) el 30 de septiembre de 2014, conforme al artículo 33, apartado 4, de la Directiva 2001/82/CE.

Se pidió al CVMP que emitiera un dictamen sobre las preocupaciones planteadas por Francia y los Países Bajos y también sobre la relación beneficio/riesgo de Gotal.

3. Evaluación de la información presentada

En este procedimiento se solicitó al CVMP que analizase si el uso de Gotal, medicamento veterinario que contiene óxido de zinc (un metal) como sustancia activa, el cual está clasificado como muy tóxico para los organismos acuáticos, podía suponer un riesgo potencial grave para el medio ambiente y, en tal caso, si las MMR pueden considerarse adecuadas para controlar y/o prevenir los riesgos ambientales.

Datos sobre los efectos

Las concentraciones previstas sin efecto (PNEC) notificadas en el Informe de Evaluación del Riesgo (RAR) de la Unión Europea (UE) para el zinc (2010)¹ se consideran fiables y, por consiguiente, adecuadas para usarlas en la caracterización del riesgo de Gotal. Sin embargo, desde que se obtuvieron los datos del RAR de la UE (2010), se dispone de más información (p. ej., la que se ha utilizado para establecer la

¹ Informe de Evaluación del Riesgo (RAR) de la Unión Europea (UE) para el zinc (2010) - <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/15064/1/lbna24587enn.pdf>

Norma de Calidad Ambiental del Reino Unido² para el zinc), que ha sido utilizada por el solicitante para determinar distintas PNEC para cada compartimento medioambiental.

El solicitante presentó resúmenes consistentes de otros estudios revisados por expertos, utilizados para evaluar los efectos, que no se habían incluido en el RAR de la UE (2010), con una conclusión sobre la fiabilidad y validez de cada estudio. Aunque los datos finales de uno de los estudios no tenían calidad suficiente para ser utilizado en el cálculo del valor genérico de la PNEC a partir del cual se derivan las PNEC específicas, se acepta que la omisión de los datos de los efectos en este único estudio no alteraría significativamente la PNEC calculada. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, puede aceptarse que las PNEC propuestas por el solicitante se utilicen para la caracterización del riesgo (cálculo de los cocientes de riesgo –CR-).

Exposición: acumulación, biodisponibilidad y modelo de cálculo de las concentraciones de zinc en el medio ambiente

Se admite que, debido a las propiedades físico-químicas del zinc (no volátil y no degradable), la aplicación continuada al suelo de estiércol procedente de explotaciones intensivas de cerdos tratados provocaría un aumento gradual de la concentración de zinc en las capas superficiales del suelo, seguido de un aumento progresivo en otros compartimentos medioambientales relevantes. Por tanto, es solo cuestión de tiempo que las PNEC se excedan en esos compartimentos.

Una consideración importante al evaluar el riesgo ambiental de los metales es determinar su biodisponibilidad. En cada compartimento (suelo, agua y sedimentos) la biodisponibilidad del zinc depende de diversos factores bióticos y abióticos. En el compartimento acuático, la biodisponibilidad del zinc en el agua se ha determinado mediante una predicción elaborada mediante la Herramienta de Evaluación de la Biodisponibilidad de los Metales -Metal Bioavailability Assessment Tool- (Agencia Ambiental del Reino Unido)³, una versión fácil de usar del Modelo de Ligando Biótico, que se utiliza para predecir los metales biodisponibles para distintas especies acuáticas (algas, Daphnia y peces) y que se ha usado con buenos resultados en varios estudios revisados por expertos para el zinc. También se han empleado los datos utilizados en el RAR de la UE (2010) para el zinc. La Herramienta de Evaluación de la Biodisponibilidad de los Metales necesita menos entradas de datos que el Modelo de Ligando Biótico para predecir la biodisponibilidad del zinc en el agua y puede utilizarse para calcular las PNEC específicas. La Herramienta de Evaluación de la Biodisponibilidad de los Metales se basa en los resultados del Modelo de Ligando Biótico para el zinc y en el conjunto de datos utilizado en la Norma de Calidad Ambiental para el zinc, y únicamente necesita introducir los datos del pH del agua, la concentración del carbono orgánico disuelto y la concentración del calcio disuelto, pero no tiene en cuenta la presencia de otros iones que pudieran afectar a la formación de complejos de zinc y, por tanto, a la biodisponibilidad.

En el suelo, propiedades como el pH, el contenido en carbono orgánico, la capacidad de intercambio catiónico y el contenido en arcilla determinan la biodisponibilidad en el compartimento terrestre. La fracción biodisponible del zinc en los suelos es pequeña (< 1 %). Los principales factores que hay que tener en cuenta al determinar la biodisponibilidad (y, en consecuencia, la ecotoxicidad) en los suelos son el tipo de suelo y el tiempo transcurrido entre la adición de zinc al suelo y las pruebas de toxicidad («envejecimiento»). Por ejemplo, suelos contaminados durante un largo periodo de tiempo muestran menos toxicidad que los suelos a los que se les ha añadido zinc recientemente. Por lo tanto, se ha establecido un factor de «envejecimiento» de 3 y se utiliza para calcular las PNEC específicas. El cálculo de las PNEC específicas para Gutal se realizó utilizando una herramienta de cálculo de Excel para la

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>

PNEC del suelo (desarrollada por Arche Consulting)⁴ que incorpora parámetros relevantes para determinar la biodisponibilidad del zinc en el suelo, como el pH, el contenido en materia orgánica y arcilla y la capacidad de intercambio catiónico.

En el caso de los sedimentos, desde que se estimó la concentración ambiental prevista (PEC) en el RAR de la UE, 2010, la forma de determinar las concentraciones en los sedimentos ha variado significativamente. Se cree que la biodisponibilidad de los metales en los sedimentos puede predecirse midiendo el contenido de sulfuros volátiles ácidos (SVA) y el metal extraído simultáneamente (MES) de los sedimentos. Otros parámetros que afectan (disminuyen) a la biodisponibilidad del zinc en los sedimentos son la presencia en los mismos de fases minerales precipitadas, como (oxi)hidróxidos de hierro y óxidos de manganeso, así como el contenido en materia orgánica.

El zinc se une fuertemente a los SVA y deja de estar biodisponible, lo que permitiría corregir la evaluación de la exposición por la biodisponibilidad de los metales en los sistemas sedimentarios (ECHA 2014)⁵. Los SVA son producidos por las bacterias de los sedimentos anóxicos. En el momento de realizarse el RAR de la UE (2010) para el zinc, los datos de efectos o exposición eran insuficientes como para estimar el efecto de estos dos parámetros (SVA/MES) sobre la biodisponibilidad del zinc en los sedimentos. En consecuencia, no se consideró la biodisponibilidad en los cálculos de la exposición (establecimiento de las PEC), lo que llevó a una evaluación del riesgo que no tuvo en cuenta la fracción biodisponible del zinc, sino solo la concentración total de zinc (biodisponible y no biodisponible). Así, cuando hay un exceso de SVA y se forman sulfuros de zinc, la PNEC puede excederse de forma considerable antes de observar algún efecto adverso. A un nivel específico, pueden realizarse las correcciones de la PNEC con la biodisponibilidad en los sedimentos en función de su contenido de SVA/MES, si se dispone de los datos necesarios; sin embargo, tales datos escasean. Por lo tanto, mientras que en suelos y aguas superficiales puede corregirse con la biodisponibilidad, esta corrección no ha sido posible en el cálculo del PEC en los en esta evaluación del riesgo ambiental.

Dado que las directrices del VICH y del CVMP para la evaluación de fase II del riesgo ambiental de los medicamentos veterinarios no se han desarrollado para moléculas inorgánicas, muchos de los supuestos y modelos de exposición descritos en ellas no son adecuados para una sustancia como el zinc. Así, se utilizó un modelo empleado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para calcular la exposición ambiental derivada del óxido de zinc como aditivo para piensos, el Modelo Intermedio Dinámico para los Metales (IDMM) de Monteiro et al. (2010)⁶, a fin de mejorar la evaluación del riesgo para Gual, ya que se considera apropiado y puede utilizarse para sustancias inorgánicas.

Se evaluaron el nivel de acumulación y la dependencia del tiempo para los distintos compartimentos medioambientales. El IDMM predice el balance de masas a largo plazo de los metales a partir de determinadas entradas (p. ej., el uso de medicamentos veterinarios) y salidas (p. ej., captación por los cultivos, envejecimiento) y concluye que el zinc se acumulará en el suelo tras una aplicación continuada de estiércol tratado, siendo los suelos ácidos y arenosos los más vulnerables, ya que tienen tendencia a que el zinc se acumule más rápidamente que en otros tipos de suelos; además, tendrán un mayor movimiento del zinc a las aguas superficiales por escorrentía y lixiviación.

Los estudios de campo sobre la acumulación de zinc en los suelos son escasos y los datos disponibles pueden considerarse ambiguos o de fiabilidad limitada ya que, por ejemplo, podrían no reflejar la pauta

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>

esperada de aplicación de estiércol tras el uso de óxido de zinc en una explotación porcina o los tipos de suelos representativos de toda Europa.

Sin embargo, en contraste con el enfoque del CVMP o la VICH, el IDMM predice el destino y el comportamiento del zinc en el suelo, diferencia los lugares según la sensibilidad al zinc, se amolda al envejecimiento del zinc, tiene en cuenta las fuentes ambientales de posibles tóxicos y se ajusta a los niveles ambientales de sustancias que se producen de forma natural. El IDMM además tiene en cuenta varios compartimentos del suelo, así como los flujos entre estos y los compartimentos acuáticos.

Existen incertidumbres relacionadas con el uso del IDMM para predecir la exposición ambiental al zinc utilizado en medicamentos veterinarios, tales como los efectos de la hidrología, el carbono orgánico disuelto y el envejecimiento del metal. Además, como el modelo no estaba a disposición del CVMP, no se pudo evaluar la relevancia de los parámetros de entrada predeterminados y el modelo no se pudo aplicar utilizando datos con tasas de aplicación específicas para el zinc. Por tanto, la exposición con tasas de aplicación consideradas relevantes con el uso de medicamentos veterinarios que contienen zinc se calculó a partir de tasas de carga predefinidas del IDMM. Además, para tasas de aplicación mayores de las notificadas utilizando el IDMM (EFSA, 2012)⁷ es necesario extrapolar, y la relación entre la tasa de carga del zinc y los valores de PEC calculados por el IDMM no es lineal, lo cual cuestionaría la validez de las PEC extrapoladas a las tasas máximas de aplicación del zinc. A pesar de estas incertidumbres, y a falta de una alternativa mejor, se considera que puede utilizarse el IDMM para realizar una evaluación razonable del riesgo que supone para el medio ambiente el uso de Gutal. Por otra parte, la validación del IDMM se ha realizado por comparación de las predicciones del modelo con los datos de seguimiento publicados para las aplicaciones de zinc. Aunque se dispone de datos limitados, los resultados demuestran que las concentraciones de zinc pueden predecirse con mucha exactitud en los suelos, pero no tanto en las aguas superficiales y los sedimentos. Al validar los modelos ambientales mecanicistas (p. ej., IDMM y FOCUS⁸) se debe adoptar un enfoque pragmático en el que la validación se ocupe de las alegaciones que sustenten la aplicabilidad de las predicciones en relación con el propósito o uso previsto. Por su misma naturaleza, los modelos son representaciones incompletas del sistema que se investiga, pero eso no significa que no puedan ser de gran utilidad y aplicarse de forma generalizada. Aunque limitados, los datos de validación para el IDMM son suficientes para confiar en que el modelo pueda utilizarse para lograr una evaluación suficiente y pragmática de la exposición ambiental al zinc. Además, como en su evaluación de la exposición al zinc la EFSA ha tenido en cuenta el IDMM, este modelo también puede considerarse pertinente para evaluar la exposición ambiental a los medicamentos veterinarios.

Evaluación del riesgo

A fin de evaluar el riesgo para cada compartimento tras la aplicación de estiércol al suelo, se compararon los valores de las PEC y la PNEC para cada escenario FOCUS en tres puntos temporales (años 2020, 2040, 2060) utilizando dos tasas de aplicación: la tasa de aplicación que supone el peor caso (7kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹) y una tasa de aplicación más baja (4kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹). En los compartimentos terrestre y acuático se detectó un riesgo (CR > 1) en 4 de los 19 escenarios y en 5 de los 15 escenarios de 2060 en adelante, para el peor caso y para la tasa de aplicación más baja, respectivamente. En dos de los escenarios FOCUS (suelos ácidos y arenosos) los cocientes de riesgos (CR) son > 1 para ambas tasas de carga en todos los puntos temporales. Se identificó un riesgo en todos los escenarios FOCUS de sedimentos, para ambas tasas de carga y en cada punto temporal. Los resultados de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de Gutal reflejan las conclusiones de la EFSA sobre el zinc, a saber, que existe un posible problema ambiental relacionado con el

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/>

compartimento acuático (incluidos los sedimentos) siendo los suelos ácidos, arenosos y con buen drenaje los más vulnerables a esos procesos.

Para especificar los riesgos derivados de tasas de aplicación consideradas especialmente relevantes mediante el uso de Gual a razón de 8,2kg de zinc ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹ y 2,8 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, se han extrapolado (linealmente) los CR a partir de tasas de aplicación de 4 y 7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹. La extrapolación lineal es cuestionable, dado que los procesos implicados no son lineales. La información facilitada indica que existen errores y que estos son mayores para el compartimento sedimentario y a cargas bajas. A pesar de estas incertidumbres, teniendo en cuenta la naturaleza de la sustancia activa (una molécula inorgánica) y las dificultades encontradas durante el procedimiento de autorización en lo referente a la evaluación del riesgo ambiental de un compuesto que se encuentra «fuera» de las directrices actuales del CVMP o la VICH, puede aceptarse que los valores calculados para la PEC, extrapolados de los resultados del IDMM, reflejan de una manera razonable la exposición ambiental cuando se utilizan en la caracterización del riesgo de Gual.

Aunque los valores de la PEC para cada compartimento no pueden verificarse porque no se ha facilitado el IDMM, en general parecen bastante conservadores cuando se considera el escenario de exposición más desfavorable, es decir, la aplicación continuada de estiércol no diluido hasta 2060. Con respecto a las PEC de los sedimentos en particular, no se han tenido en cuenta los factores de acumulación (p. ej., deposición, resuspensión y enterramiento del zinc), se ha dado por supuesto que los sedimentos en suspensión son representativos de los sedimentos depositados y no se han tenido en cuenta los niveles de SVA. Estos últimos pueden reducir la biodisponibilidad y, aunque los niveles sean variables, cuando se forman sulfuros de zinc, las PNEC pueden superarse considerablemente antes de que se observe ningún efecto adverso.

La combinación de una PNEC conservadora (que no tenga en cuenta la biodisponibilidad) y la PEC puede conducir a sobrestimar el riesgo debido al zinc en los sedimentos. La mayor certidumbre en las PEC estimadas con el modelo IDMM se obtiene para el compartimento del suelo, con una certidumbre inferior para las aguas superficiales y, a continuación, los sedimentos. Sin embargo, parece obvio que se superarán los CR para todos los compartimentos, ya sea de forma inmediata (sedimentos) o eventual (suelo, aguas freáticas y aguas superficiales) y tales riesgos deben abordarse. Como el zinc es un metal, no son aplicables los supuestos que suelen hacerse con respecto a la degradación y, por tanto, una vez que se superen las concentraciones críticas, el riesgo será difícil de reparar.

En conjunto, parece claro que el uso continuado a largo plazo de medicamentos veterinarios que contengan zinc provocará una entrada neta gradual de zinc en el medio ambiente. Con independencia del modelo y la tasa de aplicación que se utilicen, se calcula un riesgo medioambiental variando solo el tiempo necesario para alcanzar este riesgo.

Medidas de mitigación del riesgo

A fin de considerar las medidas de mitigación del riesgo (MMR) más adecuadas, el solicitante ha generado valores de CR (cociente de riesgo) para tasas de aplicación alternativas por extrapolación lineal de los resultados del modelo IDMM para las tasas de aplicación de 4 y 7kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹. Aunque existen incertidumbres con respecto a la extrapolación lineal de los resultados del IDMM, se considera que los valores de la PEC extrapolados a partir de los resultados del IDMM reflejan de forma razonable la exposición medioambiental cuando se utilizan para la caracterización del riesgo de Gual. En estos momentos no está claro que represente el escenario de exposición más desfavorable para la tasa de aplicación de estiércol. No obstante, en cada compartimento se han identificado los riesgos para algunos escenarios a cada tasa de aplicación estudiada.

En términos de las MMR y en vista de la necesidad de prevenir la acumulación de zinc en los compartimentos ambientales por encima de los niveles de la PNEC, se ha propuesto no aplicar al suelo estiércol de los lechones tratados sin dilución previa, así como mezclar el estiércol de animales tratados con estiércol de animales no tratados, de manera que el estiércol de los animales tratados suponga como máximo el 40 % del total de la mezcla. En las principales regiones productoras de porcino existen normas y controles para la aplicación del estiércol, aunque se entiende que son consejos que se siguen de manera voluntaria y las buenas prácticas agrarias pueden variar de unos Estados miembros a otros. Sin embargo, esta medida reduciría la acumulación de zinc y, por consiguiente, el riesgo para cada compartimento ambiental. Por lo general, se mantienen en la misma granja los lechones y las cerdas, lo que permite diluir el estiércol de los lechones tratados. Incluso donde se combina el almacenamiento del estiércol, el estiércol de los lechones supondría el 40 % o menos de la mezcla. El medicamento no debe utilizarse en granjas en las que no es posible diluir el estiércol. Aunque esta MMR reduciría probablemente el riesgo para todos los compartimentos, seguiría habiendo un cierto riesgo para las aguas superficiales y, en particular, los sedimentos.

Para limitar la pérdida de nutrientes y la eutrofización, las buenas prácticas agrarias recomiendan no aplicar el estiércol en suelos vulnerables (suelos ácidos, con buen drenaje y arenosos). Aunque las buenas prácticas agrarias varían entre los distintos Estados miembros y se apliquen de forma voluntaria, sería adecuado y práctico aplicar unas MMR similares para Gual. Además, otra medida de MMR adecuada sería aconsejar que no se aplicase el estiércol en la misma zona de tierra en años sucesivos, a fin de reducir la acumulación de zinc.

La última medida de mitigación del riesgo propuesta es aplicar normas locales o nacionales para mantener una distancia mínima entre las zonas donde se aplique el estiércol y los cursos de agua. De acuerdo con las buenas prácticas agrarias, se aplican normas similares para el control de la exposición de los cursos de agua a los nutrientes. Por el momento no se dispone de datos específicos para el zinc, aunque puede utilizarse como un indicador la capacidad de las zonas de amortiguación para reducir las cargas en los sedimentos suspendidos, que constituyen la vía principal de transporte de zinc en los cursos de agua. Estos datos de respaldo señalan que una zona de amortiguación de 3 m o más podría reducir la escorrentía entre 3 y 5 veces. A pesar de la falta de datos, podría aceptarse que una medida así probablemente reduciría la escorrentía del zinc hacia los cursos de agua.

Las MMR propuestas cumplen los criterios establecidos en las directrices del CVMP sobre evaluación del impacto ambiental de los medicamentos veterinarios, que respaldan las directrices de la VICH GL6⁹ y GL38¹⁰ (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, como se indica en el documento de reflexión del CVMP sobre las MMR en relación con la evaluación del riesgo ambiental de los medicamentos veterinarios¹², excepto en casos en que no sean conformes con las prácticas agrícolas habituales en un Estado miembro concreto; por ejemplo, en Estados miembros en los que es habitual el comercio de estiércol y, por tanto, el productor puede no ser la persona que aplique el estiércol, o en casos en los que el efecto de la MMR no se haya demostrado claramente (p. ej., zonas de amortiguación). No obstante, aunque se reconoce que las MMR propuestas tienen deficiencias y no puede cuantificarse por completo en qué

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

medida reducen el riesgo medioambiental, sí que puede anticiparse que reducen la acumulación de zinc en el medio ambiente.

4. Evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Evaluación del beneficio

La indicación propuesta para Gutal es la prevención de la diarrea posdestete en lechones. Como la solicitud de la autorización de comercialización se presentó de acuerdo con el artículo 13, apartado (1) de la Directiva 2001/82/CE y se aceptó la bioequivalencia, los beneficios terapéuticos de Gutal se consideran los mismos que los del medicamento de referencia, ZincoTec óxido de zinc 100 % premezcla para piensos medicamentosos, por lo que no se han reevaluado como parte de este procedimiento.

Evaluación del riesgo

La calidad, la seguridad para los animales de destino, la seguridad para el usuario, su repercusión en el desarrollo de resistencia a los antibióticos y los residuos no se evaluaron en este procedimiento de arbitraje, ya que el Estado miembro de referencia no notificó ningún problema al respecto.

Riesgos para el medio ambiente

Dada la naturaleza intrínseca del zinc (no volátil y no degradable) la posibilidad de que las PNEC puedan eventualmente sobrepasarse como resultado de la aplicación continuada a la tierra, durante periodos prolongados, de estiércol procedente de animales tratados, es un problema ambiental significativo, en especial por lo que se refiere a los tipos de suelos más vulnerables (ácidos, con buen drenaje y arenosos) y los organismos de los compartimentos acuáticos. Tras la aplicación continuada de estiércol procedente de animales tratados, se ha identificado un riesgo para el medio ambiente (cociente de riesgo >1) en el año 2060 en 4 de 19 escenarios de suelos, 5 de 15 escenarios de aguas superficiales y en los 15 escenarios de sedimentos. Se ha identificado un riesgo para 2020 en 2 de 15 escenarios de aguas superficiales (suelos ácidos y arenosos) y en los 15 escenarios de sedimentos. Sin embargo, hay que señalar que el grado de incertidumbre en esta caracterización del riesgo para los sedimentos es considerablemente mayor que para el suelo o las aguas superficiales.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Para reducir el riesgo de acumulación de zinc en los compartimentos medioambientales, se han propuesto algunas MMR que deben incluirse en la información sobre el medicamento. En primer lugar, que el estiércol procedente de los lechones tratados debe rebajarse antes de ser aplicado a la tierra (de manera que no suponga más del 40 % del total de la mezcla). El medicamento no debe utilizarse en granjas en las que no sea posible rebajar el estiércol de forma adecuada. En segundo lugar, como la biodisponibilidad del zinc varía según el tipo de suelo, el estiércol procedente de los lechones tratados no debe aplicarse en los tipos de suelos que se han identificado como más vulnerables, es decir, los ácidos ($\text{pH} \leq 6$), bien drenados y arenosos. En tercer lugar, a fin de reducir la acumulación de zinc, el estiércol de los animales tratados no debe aplicarse en la misma zona de tierra en años sucesivos. Por último, el RCP aconseja cumplir las medidas dictadas por las autoridades locales o nacionales para impedir que el estiércol llegue a las aguas, así como las excesivas pérdidas de minerales mediante la implantación de una zona de amortiguación. Aunque se reconoce que las MMR propuestas tienen deficiencias y no puede cuantificarse por completo en qué medida reducen el riesgo ambiental, sí que puede anticiparse que reducen la acumulación de zinc en el medio ambiente.

Evaluación de la relación beneficio/riesgo

Como la solicitud de la autorización de comercialización se presentó de acuerdo con el artículo 13, apartado (1) de la Directiva 2001/82/CE, se consideró que los beneficios terapéuticos de Gutal se son los mismos que los del medicamento de referencia, ZincoTec óxido de zinc 100 % premezcla para piensos medicamentosos, por lo que no se han reevaluado en este procedimiento.

La calidad, la seguridad para las especies de destino, la seguridad para el usuario, los residuos y la eficacia no se evaluaron en este procedimiento de arbitraje, ya que el Estado miembro de referencia no notificó ningún problema al respecto.

Este procedimiento de arbitraje se ha llevado a cabo debido a cuestiones relacionadas con la evaluación del riesgo para el medio ambiente. Se ha identificado un riesgo para el medio ambiente debido a la acumulación de zinc, especialmente, en el compartimento acuático. Existen ciertas incertidumbres con respecto al grado de riesgo. Se han propuesto diversas MMR que se supone reducirán la acumulación de zinc.

Conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo

Gutal contiene óxido de zinc como sustancia activa. El óxido de zinc se encuentra entre los medicamentos veterinarios actualmente autorizados en varios Estados miembros de la UE para uso en porcino.

Como la solicitud de la autorización de comercialización se presentó de acuerdo con el artículo 13, apartado (1) de la Directiva 2001/82/CE y se aceptó la bioequivalencia, la relación beneficio/riesgo de Gutal se consideró equivalente a la del medicamento de referencia, ZincoTec óxido de zinc 100 % premezcla para piensos medicamentosos.

Se ha identificado un riesgo para el medio ambiente debido a la acumulación de zinc, especialmente, en el compartimento acuático.

En términos generales, al igual que en el caso de los beneficios, se espera que los otros riesgos sean los mismos que para el medicamento de referencia y el CVMP no los ha evaluado.

El CVMP ha llegado a la conclusión de que las preocupaciones expresadas por Francia y los Países Bajos no deben impedir que se concedan las autorizaciones de comercialización, siempre que las medidas de mitigación del riesgo recomendadas, que reducirán la acumulación de zinc, se añadan a la información sobre el medicamento.

5. Motivos para conceder las autorizaciones de comercialización a Gutal 1000 g/kg premezcla medicamentosa para porcino

Considerando todos los datos presentados, el CVMP concluyó que:

- Este procedimiento de arbitraje se planteó debido a las preocupaciones con respecto a la evaluación del riesgo para el medio ambiente.. Se ha identificado un riesgo para el medio ambiente debido a la acumulación de zinc, especialmente, en el compartimento acuático.
- Como la solicitud de la autorización de comercialización se presentó de acuerdo con el artículo 13, apartado (1) de la Directiva 2001/82/CE y se aceptó la bioequivalencia, la relación beneficio/riesgo de Gutal se consideró equivalente a la del medicamento de referencia, ZincoTec óxido de zinc 100 % premezcla para piensos medicamentosos.
- Sin embargo, se considera adecuado que, una vez abordadas las preocupaciones ambientales suscitadas por el uso de Gutal y habiendo identificado un riesgo medioambiental derivado del uso de los medicamentos veterinarios que contienen zinc, se adopten medidas de gestión del riesgo para reducir la acumulación de zinc en los compartimentos del suelo, el agua y los sedimentos.

Por tanto, el CVMP recomendó conceder la autorización de comercialización para los medicamentos veterinarios contemplados en el Anexo I, con las modificaciones del resumen de las características del producto y del prospecto del Estado miembro de referencia. El resumen de las características del producto y el prospecto modificados del Estado miembro de referencia se incluyen en el Anexo III.

Anexo III

Modificación de las secciones relevantes de la ficha técnica o resumen de las características del producto y prospecto

La ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto son las versiones finales acordadas durante el procedimiento del grupo de Coordinación con las siguientes modificaciones:

Modificaciones que deben incluirse en las secciones relevantes de la información del producto:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.5 Precauciones especiales de uso

Otras precauciones con respecto al impacto en el medio ambiente

El zinc es muy tóxico para los organismos acuáticos pero puede afectar también al crecimiento, la supervivencia y la reproducción de las plantas y los animales acuáticos y terrestres. El zinc es persistente en suelos y puede acumularse en los sedimentos. La toxicidad dependerá de las condiciones medioambientales y de los tipos de hábitat. El riesgo para el medio ambiente se puede reducir si se cumplen las siguientes medidas.

Cuando se aplique estiércol de animales tratados, será preciso respetar de manera estricta la carga máxima total de zinc establecida en la normativa nacional y local. El estiércol sin diluir de lechones tratados no debe aplicarse sobre la tierra. Se requiere su dilución con el estiércol de cerdas o animales no tratados para que la cantidad total de estiércol de lechones tratados sea lo más baja posible y nunca supere el 40%, que es la proporción existente cuando el estiércol procedente de cerdas y de lechones destetados se almacena junto. El medicamento no debe utilizarse en las granjas en las que no es posible mezclar el estiércol de animales tratados con el estiércol de animales no tratados.

La biodisponibilidad del zinc, y por lo tanto, el riesgo medioambiental, varía en función del tipo de suelo. El estiércol de los lechones tratados no debe extenderse sobre suelos vulnerables, que se han identificado como suelos de buen drenaje, ácidos ($\text{pH} \leq 6$) y arenosos.

El estiércol que contiene zinc no debe aplicarse sobre la misma parcela de tierra en años sucesivos para evitar una acumulación de zinc que pudiera producir efectos adversos en el medio ambiente.

Cuando se aplique estiércol de animales tratados, es preciso respetar de manera estricta la distancia mínima hasta la superficie del agua, estipulada en las normativas nacionales o locales, y se ha de mantener una zona de amortiguamiento mínima de 3 m ya que el estiércol contiene zinc, que puede producir efectos adversos en el medio acuático.

5.3 Propiedades medioambientales

El zinc es muy tóxico para los organismos acuáticos y es persistente en suelos y sedimentos.

El zinc se puede acumular en los suelos tras la aplicación repetida de estiércol procedente de animales tratados; los suelos arenosos y ácidos son los más vulnerables.

La biodisponibilidad de zinc, y por lo tanto, el riesgo medioambiental, varía entre los distintos tipos de suelo y condiciones medioambientales (p. ej. carbono orgánico disuelto, calcio y pH).

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

EXTREMADAMENTE PELIGROSO PARA PECES Y VIDA ACUÁTICA. No contaminar las aguas superficiales ni las acequias con el medicamento ni con sus envases.

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

Prospecto:

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Otras precauciones con respecto al impacto en el medio ambiente

El zinc es muy tóxico para los organismos acuáticos pero puede afectar también al crecimiento, la supervivencia y la reproducción de las plantas y los animales acuáticos y terrestres. El zinc es persistente en suelos y puede acumularse en los sedimentos. La toxicidad dependerá de las condiciones medioambientales y de los tipos de hábitat. El riesgo para el medio ambiente se puede reducir si se cumplen las siguientes medidas.

Cuando aplique estiércol de animales tratados, será preciso respetar de manera estricta la carga máxima total de zinc establecida en la normativa nacional y local. El estiércol sin diluir de lechones tratados no debe aplicarse sobre la tierra. Se requiere su dilución con el estiércol de cerdas o animales no tratados para que la cantidad total de estiércol de lechones tratados sea lo más baja posible y nunca supere el 40%, que es la proporción existente cuando el estiércol procedente de cerdas y de lechones destetados se almacena junto. El medicamento no debe utilizarse en las granjas en las que no es posible mezclar el estiércol de animales tratados con el estiércol de animales no tratados.

La biodisponibilidad del zinc, y por lo tanto, el riesgo medioambiental, varía en función del tipo de suelo. El estiércol de los lechones tratados no debe extenderse sobre suelos vulnerables, que se han identificado como suelos de buen drenaje, ácidos ($\text{pH} \leq 6$) y arenosos.

El estiércol que contiene zinc no debe aplicarse sobre la misma parcela en años sucesivos para evitar una acumulación de zinc que pudiera producir efectos adversos en el medio ambiente.

Cuando se aplique estiércol de animales tratados, es preciso respetar de manera estricta la distancia mínima hasta la superficie del agua, estipulada en las normativas nacionales o locales, y se ha de mantener una zona de amortiguamiento mínima de 3 m ya que el estiércol contiene zinc, que puede producir efectos adversos en el medio acuático.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

EXTREMADAMENTE PELIGROSO PARA PECES Y VIDA ACUÁTICA. No contaminar las aguas superficiales ni las acequias con el medicamento ni con sus envases.

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.