

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration et les demandeurs de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres

État membre (UE/EEE)	Demandeur	Nom du produit	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Autriche	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Belgique	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Bulgarie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Chypre	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
République tchèque	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.

État membre (UE/EEE)	Demandeur	Nom du produit	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Estonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
France	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Allemagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Grèce	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Hongrie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Irlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.

État membre (UE/EEE)	Demandeur	Nom du produit	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Italie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Lettonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Lituanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Luxembourg	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Malte	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Pays-Bas	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.

État membre (UE/EEE)	Demandeur	Nom du produit	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Roumanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Slovaquie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Slovénie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.

État membre (UE/EEE)	Demandeur	Nom du produit	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Royaume-Uni	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgique	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcelet (porcelets sevrés)	Incorporation dans des aliments secs à l'usine agréée. Voie orale uniquement.

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de
l'autorisation de mise sur le marché de Gotal 1 000 g/kg
prémélange médicamenteux pour porcelets**

Synthèse de l'évaluation scientifique de Gotal 1 000 g/kg prémélange médicamenteux pour porcelets (*voir Annexe I*)

Introduction

Gotal 1 000 g/kg prémélange médicamenteux pour porcelets (ci-après «Gotal») contient de l'oxyde de zinc, son principe actif. Des études ont montré que l'oxyde de zinc est bénéfique chez les porcelets susceptibles de développer une diarrhée légère à modérée. L'indication proposée pour Gotal est la prévention de la diarrhée après sevrage chez les porcelets.

Le demandeur, Huvepharma NV, a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Gotal, via la procédure décentralisée, conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, en renvoyant au produit de référence ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff autorisé au Royaume-Uni. La demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise au Royaume-Uni en qualité d'État membre de référence et en Allemagne, en Autriche, en Belgique, en Bulgarie, à Chypre, au Danemark, en Espagne, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, au Luxembourg, à Malte, aux Pays-Bas, en Pologne, au Portugal, en République tchèque, Roumanie, Slovaquie et Slovénie en qualité d'États membres concernés.

Au cours de la procédure décentralisée, des risques ont été identifiés par la Belgique, la France et les Pays-Bas, qui ont considéré que l'autorisation de mise sur le marché de Gotal pouvait présenter un risque potentiel grave pour l'environnement et que les mesures d'atténuation des risques (RMM) proposées pour la maîtrise du risque ne permettent pas de contrôler ou de prévenir l'accumulation continue du zinc et, par ailleurs, que leur mise en œuvre n'est pas réalisable dans toutes les exploitations porcines. Ces questions demeurant non résolues, une saisine du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée (médicaments à usage vétérinaire) (CMD(v)) a été lancée en vertu de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE. Au cours de la procédure CMD(v), la Belgique a conclu qu'une autorisation de mise sur le marché de Gotal pouvait être octroyée à condition que les RMM soient incluses dans les informations sur le produit. Les questions soulevées par la France et les Pays-Bas demeurant non résolues, les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord concernant le produit. Le CVMP a donc été saisi le 30 septembre 2014, en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE.

Le CVMP a été invité à rendre un avis sur les questions soulevées par la France et les Pays-Bas et à parvenir à une conclusion en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque de Gotal.

Évaluation des données présentées

Au cours de cette procédure, le CVMP a été invité à déterminer si l'utilisation de Gotal, un médicament vétérinaire contenant de l'oxyde de zinc, une substance métallique, en tant que principe actif classé comme très toxique pour les organismes aquatiques, pouvait présenter un risque potentiel grave pour l'environnement et, si tel était le cas, si les mesures d'atténuation des risques permettaient de maîtriser et/ou de prévenir de manière adéquate les risques environnementaux.

Données sur les effets

Les concentrations prévisibles sans effet (PNEC) signalées dans le rapport d'analyse des risques de l'Union européenne (RAR UE) sur le zinc (2010)¹ sont jugées fiables et, par conséquent, peuvent être utilisées pour la caractérisation des risques liés à Gotal. Toutefois, depuis que la collecte de données a

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

été réalisée pour rédiger le RAR UE (2010), d'autres données sont devenues disponibles (par ex. les données utilisées pour établir la norme de qualité environnementale britannique² du zinc) et ont été utilisées par le demandeur pour établir des PNEC distinctes pour chaque compartiment environnemental. Le demandeur a fourni les résumés solides des autres études examinées par des pairs et utilisées pour évaluer l'impact qui n'avaient pas été incluses dans le RAR UE (2010), y compris une conclusion sur la fiabilité et la validité de chaque étude. Bien que les critères d'évaluation d'une étude aient été de qualité insuffisante pour être pris en compte dans le calcul de la valeur de PNEC générique dont dérivent les PNEC spécifiques au site, il est admis que l'omission des données d'impact issues de cette seule étude n'aurait pas d'effet significatif sur la PNEC calculée. Compte tenu de ce qui précède, il peut être admis que les PNEC proposées par le demandeur peuvent être utilisées pour la caractérisation des risques (calcul des quotients de risque).

Exposition: accumulation, biodisponibilité et modèle de calcul des concentrations en zinc dans l'environnement

Il est reconnu qu'en raison des propriétés physicochimiques du zinc (non volatile et non dégradable), l'application continue de lisier provenant d'animaux traités sur les terres d'élevage porcin intensif provoquera une augmentation progressive de la concentration en zinc de la terre arable, suivie d'une augmentation de la concentration dans les autres compartiments concernés au fil du temps. Par conséquent, le dépassement des PNEC dans ces compartiments n'est qu'une question de temps.

L'un des aspects essentiels de l'évaluation du risque environnemental lié aux métaux est la détermination de leur biodisponibilité. Dans chaque compartiment (sol, eau et sédiments), la biodisponibilité du zinc dépend de divers facteurs biotiques et abiotiques. Dans le compartiment aquatique, la biodisponibilité du zinc dans l'eau a été prédite à l'aide de l'outil d'évaluation de la biodisponibilité des métaux (Agence de l'environnement du Royaume-Uni)³, une version conviviale du modèle de ligand biotique utilisé pour prédire les métaux biodisponibles pour différentes espèces aquatiques (algues, daphnies et poissons) et qui a été employé et largement décrit dans un nombre important d'études examinées par des pairs sur le zinc, ainsi que les données utilisées dans le RAR UE du zinc (2010). L'outil d'évaluation de la biodisponibilité des métaux permet de prédire la biodisponibilité du zinc dans l'eau en utilisant moins de données que le modèle de ligand biotique. Cet outil peut en outre être utilisé pour calculer les PNEC spécifiques au site. L'outil d'évaluation de la biodisponibilité des métaux s'appuie sur les résultats obtenus avec les modèles de ligand biotique du zinc et sur l'ensemble de données utilisées pour obtenir la norme de qualité environnementale du zinc. Cet outil requiert uniquement de saisir les données relatives au pH de l'eau et à la concentration en carbone organique dissout et en calcium dissout, mais ne tient pas compte de la présence d'autres ions susceptibles d'influer sur la spéciation du zinc et, par conséquent, sur sa biodisponibilité.

Dans le sol, les propriétés telles que le pH, la teneur en carbone organique, la capacité d'échange cationique et la teneur en argile déterminent la biodisponibilité dans le milieu terrestre. La fraction biodisponible du zinc dans le sol est faible (< 1 %). Les facteurs les plus importants pour la détermination de la biodisponibilité (et, par conséquent, de l'écotoxicité) dans les sols sont le type de sol et le délai entre l'ajout de zinc au sol et les essais de toxicité («vieillissement»). Par exemple, les sols contaminés sur une longue période montrent une toxicité moindre que les sols récemment ensemencés. Un facteur de «vieillissement» égal à 3 a donc été établi et est utilisé pour le calcul des PNEC spécifiques au site. Les PNEC spécifiques au site pour Gutal ont été calculées au moyen d'un outil Excel, le calculateur de PNEC du sol (développé par Arche Consulting)⁴. Cet outil intègre des paramètres

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

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

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

pertinents pour déterminer la biodisponibilité du zinc dans le sol, tels que le pH, la teneur en carbone organique et en argile et la capacité d'échange cationique.

Pour les systèmes sédimentaires, étant donné que la concentration environnementale prévisible (PEC) a été extrapolée (RAR UE, 2010), la méthode de détermination des concentrations sédimentaires a fait l'objet de modifications substantielles. La biodisponibilité des métaux dans les sédiments pourrait être prédite en mesurant la teneur en sulfures volatils acides (AVS, *acid volatile sulphide*) et en métaux extraits simultanément (SEM, *simultaneously extracted metal*) des sédiments. Les autres paramètres influençant (diminuant) la biodisponibilité du zinc dans les sédiments sont la présence de phases minérales précipitées, telles que les (hydr)oxydes de fer et les oxydes de manganèse, ainsi que la teneur en matière organique des sédiments.

Le zinc établit des liaisons fortes avec les AVS et devient ainsi non disponible, ce qui justifierait une correction de l'évaluation de l'exposition lors de la détermination de la biodisponibilité des métaux dans les systèmes sédimentaires (ECHA 2014)⁵. Les AVS sont produits par les bactéries dans les sédiments anoxiques. Au moment de la publication du RAR UE sur le zinc (2010), les données sur les effets ou sur l'exposition étaient insuffisantes pour rendre compte de l'impact de ces deux paramètres (AVS/SEM) sur la biodisponibilité du zinc dans les sédiments. Par conséquent, la biodisponibilité n'a pas été prise en compte dans les calculs d'exposition (établissement des PEC), d'où une évaluation du risque basée sur les concentrations totales en zinc (biodisponible et non biodisponible) plutôt que sur la fraction biodisponible du zinc. Ainsi, lorsqu'il existe un excès d'AVS et que des sulfures de zinc sont formés, la PNEC peut être considérablement dépassée avant qu'un quelconque effet défavorable soit observé. Concernant la PNEC spécifique au site, il est possible de corriger la biodisponibilité dans les sédiments en fonction de la teneur en AVS/SEM des sédiments si les données nécessaires sont disponibles. Toutefois, ces données sont rares. Pour cette raison, alors qu'une correction sur la biodisponibilité est possible aussi bien pour les sols que pour les eaux de surface, cela n'a pas été le cas pour le calcul des PEC sédimentaires dans l'évaluation de ce risque environnemental.

Étant donné que les lignes directrices de la VICH et du CVMP concernant l'évaluation du risque environnemental de phase II des médicaments vétérinaires n'ont pas été rédigées principalement pour les molécules inorganiques, une grande partie des hypothèses et des modèles d'exposition décrits dans ces lignes directrices ne s'appliquent pas à une substance telle que le zinc. Par conséquent, un modèle utilisé par l'EFSA pour estimer l'exposition environnementale liée à l'utilisation d'oxyde de zinc en tant qu'additif alimentaire, le modèle dynamique intermédiaire pour les métaux (IDMM, *Intermediate Dynamic Model for Metal*) de Monteiro et coll. (2010)⁶, a été employé pour affiner l'évaluation du risque de Gutal. Cet usage a en effet été jugé adapté, puisque le modèle s'applique aux substances inorganiques.

Le niveau d'accumulation et la dépendance au temps pour les différents compartiments environnementaux ont été évalués. L'IDMM prédit le bilan massique à long terme des métaux, avec des entrées (par ex., utilisation de médicaments vétérinaires) et des sorties (par ex., point de prélèvement des cultures, vieillissement) définies. Ce modèle conclut à l'accumulation du zinc dans les sols après l'application continue de lisier traité, les sols sableux acides étant les plus vulnérables en raison de leur tendance à accumuler le zinc plus rapidement que les autres types de sols et de leur drainage et écoulement du zinc plus importants vers les eaux de surface.

De rares études de terrain décrivent l'accumulation du zinc dans les sols. Les données disponibles peuvent par ailleurs être jugées ambiguës ou peu fiables, notamment car elles pourraient ne pas

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>

refléter le schéma d'application du lisier attendu après l'utilisation de l'oxyde de zinc dans des élevages porcins ou sur des types de sols représentatifs de toute l'Europe.

Toutefois, contrairement à la méthodologie du CVMP/de la VICH, l'IDMM prévoit le devenir et le comportement du zinc dans le sol, différencie les sites en fonction de la sensibilité au zinc, tient compte du vieillissement du zinc, intègre les sources environnementales de produits nocifs potentiels et tient compte des niveaux ambiants des substances naturelles. L'IDMM porte en outre sur plusieurs compartiments du sol et tient compte des flux entre ces derniers et les compartiments aquatiques.

Diverses incertitudes sont associées à l'utilisation de l'IDMM pour prédire l'exposition environnementale au zinc liée à l'utilisation de médicaments vétérinaires, notamment l'impact de l'hydrologie, du carbone organique dissout et du vieillissement du métal. En outre, le modèle n'ayant pas été mis à la disposition du CVMP, la pertinence des paramètres d'entrée par défaut n'a pas pu être évaluée et le modèle n'a pas pu être exécuté sur la base des données sur les taux d'application spécifiques du zinc. Par conséquent, l'exposition aux taux d'application jugés pertinents d'après l'utilisation des médicaments vétérinaires à base de zinc est calculée sur la base des taux de charge prédéfinis de l'IDMM. Néanmoins, pour les taux d'application supérieurs à ceux rapportés sur la base de l'IDMM (EFSA, 2012)⁷, une extrapolation est nécessaire. Or, le lien entre le taux de charge du zinc et les valeurs de PEC calculées par l'IDMM n'est pas linéaire, ce qui pourrait remettre en cause la validité des PEC extrapolées pour les taux d'application du zinc les plus élevés. En dépit de ces incertitudes et en l'absence d'une meilleure solution, on estime que l'IDMM peut être utilisé pour établir une évaluation raisonnable du risque environnemental lié à l'utilisation de Gual. En outre, l'IDMM a été validé en comparant les prédictions du modèle aux données de surveillance publiées concernant les applications de zinc. Bien que les données disponibles aient été limitées, les résultats montrent que les concentrations en zinc sont prédites avec précision dans les sols, mais que cette précision est moindre pour les eaux de surface et les sédiments. Une méthode pragmatique doit être employée pour la validation des modèles mécanistiques environnementaux (par ex., IDMM et FOCUS⁸), lorsque la validation a pour but de justifier les déclarations d'applicabilité des prédictions par rapport à l'utilisation ou à l'objectif prévus. En raison de leur nature, les modèles constituent une représentation incomplète du système étudié, mais peuvent néanmoins se révéler particulièrement utiles et être largement implémentés. Bien que limitées, les données de validation de l'IDMM sont suffisantes pour assurer que le modèle peut être utilisé pour obtenir une évaluation large et pragmatique de l'exposition environnementale au zinc. En outre, l'IDMM ayant été pris en compte pour l'évaluation de l'exposition au zinc de l'EFSA, il peut également être jugé pertinent pour l'étude des médicaments vétérinaires dans le cadre de l'évaluation de l'exposition environnementale.

Évaluation du risque

Afin d'évaluer le risque auquel chaque compartiment est soumis après l'application prolongée de lisier sur les terres, les valeurs de PEC et de PNEC ont été comparées, pour chaque scénario FOCUS, à trois dates d'échéance (années : 2020, 2040, 2060), en utilisant deux taux d'application : un taux d'application représentatif du cas le plus défavorable (7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹) et un taux d'application plus faible (4 kg zinc ha⁻¹ a⁻¹). Dans les compartiments terrestre et aquatique, un risque (QR > 1) a été démontré dans 4 scénarios sur 19 et dans 5 scénarios sur 15 à partir de 2060 pour le taux d'application représentatif du cas le plus défavorable et le taux d'application plus faible, respectivement. Concernant deux des scénarios FOCUS (sols acides, sols sableux), les quotients de risque (QR) sont > 1 pour les deux taux de charge à toutes les dates d'échéance. Un risque a été identifié pour tous les scénarios FOCUS concernant le système sédimentaire, aux deux taux de charge et à chaque date d'échéance. Les résultats de l'évaluation du risque environnemental de Gual reflètent la conclusion de l'EFSA concernant le zinc, à savoir qu'il existe un risque environnemental potentiel pour le compartiment

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/>

aquatique (sédiments compris), les sols acides, sableux et bien drainés étant les plus vulnérables à ces processus.

Pour mieux caractériser les risques posés par l'utilisation de Gotal aux taux d'application jugés particulièrement pertinents de 8,2 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, 7,2 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹ et 2,8 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, les QR ont été extrapolés (linéairement) des taux d'application de 4 et 7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹. Cette extrapolation linéaire est contestable, les processus qui entrent en jeu n'étant pas linéaires. Les informations fournies identifient des erreurs, qui sont plus marquées pour le compartiment sédimentaire et à de faibles charges. Malgré ces incertitudes, compte tenu de la nature du principe actif, une molécule inorganique, et des difficultés identifiées tout au long de la procédure de demande en matière d'évaluation du risque environnemental d'un composant «hors» des recommandations actuelles du CVMP/de la VICH, on peut accepter que les valeurs de PEC estimées par extrapolation des résultats de l'IDMM reflètent de manière satisfaisante l'exposition environnementale à utiliser pour la caractérisation du risque de Gotal.

Bien que les valeurs de PEC de chaque compartiment ne puissent pas être vérifiées, l'IDMM n'ayant pas été fourni, ces valeurs semblent plutôt prudentes, car un scénario d'exposition la plus défavorable a été intégré, à savoir l'application continue de lisier non dilué jusqu'en 2060. Plus particulièrement, en ce qui concerne les PEC des sédiments, les facteurs d'accumulation (par ex., dépôt, remise en suspension et enfouissement du zinc) n'ont pas été pris en compte, il a été supposé que les sédiments en suspension sont représentatifs des sédiments déposés et il n'est pas tenu compte des taux de sulfures volatils. Ces derniers peuvent réduire la biodisponibilité du zinc et, bien que leurs taux soient variables, les PNEC peuvent être largement dépassées avant que des effets défavorables soient observés lorsque des sulfures de zinc sont formés.

L'association de PNEC (non représentatives de la biodisponibilité) et de PEC prudentes pourrait entraîner une surestimation du risque lié au zinc dans les sédiments. Les PEC obtenues par l'IDMM les plus fiables concernent les compartiments du sol, avec une certitude moindre pour les eaux de surface et, par conséquent, pour les sédiments. Toutefois, il semblerait que, pour tous les compartiments, les QR seront dépassés soit immédiatement (sédiments) soit à terme (sol, eaux souterraines et eaux de surface). Il convient donc de prendre des mesures à l'égard de ces risques. Le zinc étant un métal, les hypothèses générales habituellement appliquées à la dégradation ne sont pas valides. Par conséquent, une fois les concentrations critiques dépassées, le risque sera difficile à éliminer.

Dans l'ensemble, il apparaît que l'utilisation continue à long terme de médicaments vétérinaires à base de zinc entraînera une introduction nette progressive de zinc dans l'environnement. Quels que soient le modèle et les taux d'application utilisés, un risque pour l'environnement est obtenu. Seul le temps nécessaire à l'apparition du risque varie.

Mesures d'atténuation des risques

Le demandeur a généré des valeurs de QR pour d'autres taux d'application par extrapolation linéaire des résultats de l'IDMM aux taux d'application de 4 et 7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹ afin de mieux tenir compte des RMM pertinentes. Bien qu'il existe des incertitudes concernant l'extrapolation linéaire des résultats de l'IDMM, il est considéré que les valeurs de PEC extrapolées à partir des résultats de l'IDMM reflètent l'exposition environnementale de manière raisonnable à des fins d'utilisation dans la caractérisation du risque de Gotal. À ce jour, le scénario d'exposition le plus défavorable raisonnable pour le taux d'application du lisier est mal défini. Néanmoins, pour chaque compartiment, des risques ont été identifiés pour certains scénarios, à chaque taux d'application étudié.

Dans le cadre des RMM et en raison de la nécessité de prévenir une accumulation du zinc supérieure aux niveaux de PNEC dans les compartiments environnementaux, il a été proposé d'interdire l'application de lisier non dilué issu de porcelets traités aux terres et d'imposer que le lisier issu

d'animaux traités soit dilué avec du lisier provenant d'animaux non traités, de telle manière que le lisier traité représente au maximum 40 % du mélange total. Dans les régions à forte concentration d'élevages porcins, des règles et des contrôles stricts de l'application de lisier ont été mis en place, même s'il a été constaté que ces conseils sont librement appliqués et que les bonnes pratiques agricoles peuvent varier au sein des États membres. Toutefois, cette mesure ralentirait l'accumulation du zinc et, par conséquent, limiterait le risque pour chaque milieu environnemental. Les porcelets et les truies sont généralement élevés dans la même exploitation, ce qui permet de diluer le lisier traité issu des porcelets. Celui-ci représenterait plus ou moins 40 % du mélange, même lorsque le stockage du lisier est combiné. Le produit ne doit pas être utilisé dans les exploitations où il n'est pas possible de diluer le lisier. Bien que cette RMM réduise très probablement le risque pour tous les compartiments, un risque peut subsister pour les eaux de surface et, plus particulièrement, pour les sédiments.

Pour limiter la perte en substances nutritives et l'eutrophisation, les bonnes pratiques agricoles recommandent de ne pas épandre de lisier sur les sols vulnérables (sols acides, à bon drainage, sableux). Bien que les bonnes pratiques agricoles varient d'un État membre à l'autre et qu'elles soient librement appliquées, une RMM similaire pour Gutal serait réaliste et adaptée. En outre, le conseil consistant à éviter l'épandage de lisier sur la même zone de terre plusieurs années de suite afin de ralentir l'accumulation du zinc semble une RMM judicieuse.

La RMM finale proposée est d'appliquer les règles locales ou nationales concernant la distance minimale des eaux libres à laquelle le lisier peut être épandu. Des réglementations similaires concernant le contrôle de l'exposition aux substances nutritives dans les voies d'écoulement à ciel ouvert doivent être respectées, conformément aux bonnes pratiques agricoles. Aucune donnée spécifique au zinc n'est actuellement disponible. Cependant, la capacité des bandes-tampons à réduire la charge des sédiments en suspension, qui constituent la voie principale de transport du zinc vers les cours d'eau locaux, peut être utilisée comme indicateur. Ces données d'appui suggèrent qu'une bande-tampon d'au moins 3 m pourrait réduire l'écoulement de 3 à 5 fois. Malgré le manque de données, on peut considérer qu'une telle mesure réduirait très probablement l'écoulement du zinc vers les cours d'eau.

Les RMM proposées remplissent les critères énoncés dans les lignes directrices du CVMP concernant l'évaluation du risque environnemental des médicaments vétérinaires, renforçant les lignes directrices de la VICH GL 6⁹ et GL 38¹⁰ (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, comme le souligne le document de réflexion du CVMP sur les RMM en lien avec l'évaluation du risque environnemental des médicaments vétérinaires¹², sauf dans les cas où les RMM ne respecteraient pas les pratiques agricoles habituelles d'un État membre particulier, par exemple, dans les États membres où le commerce du lisier est fréquent et où, par conséquent, l'exploitant pourrait ne pas épandre personnellement le lisier, ou dans les cas où l'effet de la RMM n'a pas été démontré de manière incontestable (par ex., bandes-tampons). Néanmoins, bien que les défauts des RMM proposées soient reconnus et que leur impact sur la réduction du risque environnemental ne puisse pas être totalement quantifié, on peut s'attendre à ce qu'elles ralentissent l'accumulation du zinc dans l'environnement.

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

1. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation des bénéfices

L'indication proposée pour Gutral est la prévention de la diarrhée après sevrage chez les porcelets. Étant donné que la demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, et que la bioéquivalence a été acceptée, les bénéfices thérapeutiques de Gutral sont considérés identiques à ceux du produit de référence, ZincoTec - Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff, et n'ont pas été réévalués dans le cadre de cette procédure.

Évaluation du risque

La qualité, la sécurité de l'animal ciblé, la sécurité de l'utilisateur, l'impact sur le développement de résistances antimicrobiennes et les résidus n'ont pas été évalués dans cette procédure de saisine, aucun problème n'ayant été déclaré par l'État membre de référence.

Risques pour l'environnement

En raison de la nature intrinsèque du zinc (non volatile et non dégradable), le risque de dépassement des PNEC résultant de l'application continue de lisier issu d'animaux traités sur la terre pendant une période prolongée est un problème environnemental non négligeable, en particulier pour les types de sols les plus vulnérables (sols acides, à bon drainage, sableux) et les organismes des compartiments aquatiques. Après l'application continue de lisier issu d'animaux traités, d'ici à 2060, un risque environnemental (défini par des valeurs de QR > 1) est observé dans 4 scénarios sur 19 pour les sols, 5 scénarios sur 15 pour les eaux de surface et dans chacun des 15 scénarios pour les sédiments. Un risque a été identifié à partir de 2020 dans deux scénarios sur 15 pour les eaux de surface (sols acides, sols sableux) et dans l'ensemble des 15 scénarios pour les sédiments. Toutefois, il est souligné que le niveau d'incertitude dans la caractérisation du risque pour les sédiments est nettement supérieur à celui des sols ou des eaux de surface.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Afin de réduire le risque lié à l'accumulation du zinc dans les compartiments environnementaux, il a été proposé d'inclure différentes RMM dans les informations sur le produit. Premièrement, le lisier non dilué issu des porcelets traités doit être dilué avant application aux terres (de telle manière que le lisier traité représente 40 % maximum du mélange total). Le produit ne doit pas être utilisé dans les exploitations où il n'est pas possible de diluer correctement le lisier. Deuxièmement, la biodisponibilité du zinc variant selon le type de sol, le lisier issu de porcelets traités ne doit pas être épandu sur les types de sols identifiés comme étant les plus vulnérables, à savoir les sols à bon drainage, les sols acides ($\text{pH} \leq 6$) et les sols sableux. Troisièmement, afin de réduire l'accumulation du zinc, le lisier issu d'animaux traités ne doit pas être épandu sur la même zone de terre plusieurs années consécutives. Enfin, le RCP conseille de se conformer aux mesures prises par les autorités locales/nationales pour éviter la pénétration du lisier dans les eaux et la fuite excessive de minéraux en établissant une bande-tampon. Bien que les défauts des RMM proposées soient reconnus et que leur impact sur la réduction du risque environnemental ne puisse pas être totalement quantifié, on peut s'attendre à ce qu'elles ralentissent l'accumulation du zinc dans l'environnement.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Étant donné que la demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, les bénéfices thérapeutiques de Gutral sont considérés identiques à ceux du produit de référence, ZincoTec - Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff, et ne sont pas réévalués dans le cadre de cette procédure.

La qualité, la sécurité de l'animal ciblé, la sécurité de l'utilisateur, l'impact sur le développement de résistances antimicrobiennes, les résidus et l'efficacité n'ont pas été évalués dans cette procédure de saisine, aucun problème n'ayant été déclaré par l'État membre de référence.

Cette saisine a été lancée en raison des inquiétudes concernant l'évaluation du risque environnemental. Un risque pour l'environnement a été identifié en raison de l'accumulation du zinc, en particulier dans le compartiment aquatique. L'ampleur de ce risque n'a pas pu être déterminée avec certitude. Diverses RMM sont proposées, qui devraient réduire l'accumulation du zinc.

Conclusion du rapport bénéfice/risque

Le principe actif de Gutal est l'oxyde de zinc. L'oxyde de zinc est inclus dans des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans plusieurs États membres de l'UE pour l'utilisation chez le porc.

Étant donné que la demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, et que la bioéquivalence a été acceptée, le rapport bénéfice/risque de Gutal est considéré équivalent à celui du produit de référence, ZincoTec - Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff.

Un risque pour l'environnement a été identifié en raison de l'accumulation du zinc, en particulier dans le compartiment aquatique.

De manière générale, à l'instar des bénéfiques, les autres risques devraient être identiques à ceux du produit de référence et ils n'ont pas été évalués par le CVMP.

Le CVMP a conclu que les inquiétudes exprimées par la France et les Pays-Bas ne devraient pas empêcher l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, à condition que les mesures d'atténuation des risques recommandées, qui devraient réduire l'accumulation du zinc, soient ajoutées aux informations sur le produit.

Motifs de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de Gutal 1 000 g/kg prémélange médicamenteux pour porcelets

Compte tenu de toutes les données soumises, le CVMP a conclu que:

- cette saisine a été lancée en raison des inquiétudes concernant l'évaluation du risque environnemental; un risque pour l'environnement a été identifié en raison de l'accumulation du zinc, en particulier dans le compartiment aquatique;
- étant donné que la demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, et que la bioéquivalence a été acceptée, le rapport bénéfice/risque de Gutal est considéré équivalent à celui du produit de référence, ZincoTec - Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff;
- toutefois, les problèmes environnementaux en rapport avec l'utilisation de Gutal ayant été résolus et un risque environnemental lié à l'utilisation de médicaments vétérinaires à base de zinc ayant été identifié, il est jugé nécessaire que des mesures de gestion des risques supplémentaires soient prises pour réduire l'accumulation du zinc dans les milieux du sol et les milieux aquatiques et sédimentaires;

Par conséquent, le CVMP a recommandé d'accorder les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires mentionnés à l'annexe I, en modifiant le résumé des caractéristiques du produit et la notice pour l'État membre de référence. Les versions modifiées du résumé des caractéristiques du produit et de la notice de l'État membre de référence figurent dans l'annexe III.

Annexe III

Modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice (sections utiles uniquement)

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination avec les modifications suivantes :

Ajouter le texte ci-après dans les sections utiles se rapportant aux informations sur le produit

Résumé des caractéristiques du produit

4.5 Précautions particulières d'emploi

Autres précautions relatives à l'impact sur l'environnement

Le zinc se révèle extrêmement toxique pour les organismes aquatiques, bien qu'il puisse avoir des effets sur la croissance, la survie et la reproduction d'animaux et de plantes tant en milieu aquatique que terrestre. Il est persistant dans les sols et peut s'accumuler dans les sédiments. Sa toxicité dépend des conditions environnementales et du type d'habitat. L'application des mesures décrites ci-après peut cependant contribuer à réduire les risques pour l'environnement.

Lors de l'épandage de lisier provenant d'animaux traités, la teneur maximale autorisée de zinc doit être respectée, conformément aux réglementations locales et nationales en vigueur. Le lisier de porcelets traités qui n'aura pas été préalablement dilué ne sera pas épandu sur les terres. Il conviendra de le diluer avec du lisier provenant d'animaux non traités ou de truies afin de maintenir le taux de lisier de porcelets traités au plus bas et à un taux ne pouvant en aucun cas dépasser les 40 %, soit le ratio appliqué lorsque le lisier provenant de porcelets sevrés est stocké avec celui provenant de truies. Le médicament ne doit pas être utilisé sur les exploitations fermières où les conditions permettant de mélanger le lisier des animaux traités au lisier d'animaux non traités ne sont pas réunies.

La biodisponibilité du zinc et, par voie de conséquence, le risque environnemental qu'il peut représenter, peut varier en fonction du type de sol. Le lisier provenant de porcelets traités ne doit pas être épandu sur des sols vulnérables, comme les sols qui se drainent facilement, les sols acides (pH \leq 6) ainsi que les sols sablonneux.

Aucun lisier contenant du zinc ne doit être épandu sur la même surface de terre pendant plusieurs années consécutives en vue de prévenir toute accumulation de zinc pouvant exercer des effets nocifs sur l'environnement.

Lors de l'épandage de lisier provenant d'animaux traités, une distance minimale par rapport aux eaux de surface doit être scrupuleusement respectée, en vertu des réglementations locales et nationales en vigueur, de même qu'une zone tampon d'au moins 3 m doit être délimitée afin de prévenir les effets néfastes que le zinc contenu dans le lisier peut provoquer sur l'environnement aquatique.

5.3 Propriétés environnementales

Le zinc a pour caractéristique d'être extrêmement toxique pour les organismes aquatiques et il se révèle persistant dans les sols et les sédiments.

Le zinc peut s'accumuler dans le sol à la suite d'une application continue de lisier provenant d'animaux traités, les sols acides et sablonneux comptant parmi les plus vulnérables.

La biodisponibilité du zinc et, par voie de conséquence, le risque environnemental qu'il peut représenter, peut varier en fonction du type de sol et des conditions environnementales (p. ex. carbone organique dissous, calcium et pH).

6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

EXTREMEMENT DANGEREUX POUR LES POISSONS ET LES ORGANISMES AQUATIQUES. Ne pas contaminer les eaux de surface ou les fossés avec le produit ou les conditionnements usagés.

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

Notice:

12. MISE EN GARDES PARTICULIERES

Autres précautions relatives à l'impact sur l'environnement

Le zinc se révèle extrêmement toxique pour les organismes aquatiques, bien qu'il puisse avoir des effets sur la croissance, la survie et la reproduction d'animaux et de plantes tant en milieu aquatique que terrestre. Il est persistant dans les sols et peut s'accumuler dans les sédiments. Sa toxicité dépend des conditions environnementales et du type d'habitat. L'application des mesures décrites ci-après peut cependant contribuer à réduire les risques pour l'environnement.

Lors de l'épandage de lisier provenant d'animaux traités, la teneur maximale autorisée de zinc doit être respectée, conformément aux réglementations locales et nationales en vigueur. Le lisier de porcelets traités qui n'aura pas été préalablement dilué ne sera pas épandu sur les terres. Il conviendra de le diluer avec du lisier provenant d'animaux non traités ou de truies afin de maintenir le taux de lisier de porcelets traités au plus bas et à un taux ne pouvant en aucun cas dépasser les 40 %, soit le ratio appliqué lorsque le lisier provenant de porcelets sevrés est stocké avec celui provenant de truies. Le médicament ne doit pas être utilisé sur les exploitations fermières où les conditions permettant de mélanger le lisier des animaux traités au lisier d'animaux non traités ne sont pas réunies.

La biodisponibilité du zinc et, par voie de conséquence, le risque environnemental qu'il peut représenter, peut varier en fonction du type de sol. Le lisier provenant de porcelets traités ne doit pas être épandu sur des sols vulnérables, comme les sols qui se drainent facilement, les sols acides (pH \leq 6) ainsi que les sols sablonneux.

Aucun lisier contenant du zinc ne doit être épandu sur la même surface de terre pendant plusieurs années consécutives en vue de prévenir toute accumulation de zinc pouvant exercer des effets nocifs sur l'environnement.

Lors de l'épandage de lisier provenant d'animaux traités, une distance minimale par rapport aux eaux de surface doit être scrupuleusement respectée, en vertu des réglementations locales et nationales en vigueur, de même qu'une zone tampon d'au moins 3 m doit être délimitée afin de prévenir les effets néfastes que le zinc contenu dans le lisier peut provoquer sur l'environnement aquatique.

13. PRECAUTIONS PARTICULIERES A PRENDRE LORS DE L'ELIMINATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES NON UTILISES OU DE DECHETS DERIVES DE L'UTILISATION DE CES MEDICAMENTS

EXTREMEMENT DANGEREUX POUR LES POISSONS ET LES ORGANISMES AQUATIQUES. Ne pas contaminer les eaux de surface ou les fossés avec le produit ou les conditionnements usagés.

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.