

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, del dosaggio del medicinale veterinario, della specie animale, della via di somministrazione, del richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati Membri

Stato Membro	Titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Belgio	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Cipro	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Repubblica Ceca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.

Stato Membro	Titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.

Stato Membro	Titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Ungheria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Lettonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.

Stato Membro	Titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Lussemburgo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Pasesi Bassi	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.

Stato Membro	Titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Modalità e via di somministrazione
Romania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Slovacchia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.
Regno Unito	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgio	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	premiscela medicata per mangimi	Suinetti (suinetti svezzati)	Per incorporazione nel mangime secco in mangimifici autorizzati. Solo per uso orale.

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Gotal 1000 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi per suinetti

Sintesi generale della valutazione scientifica di Gotal 1000 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi per suinetti (*si veda allegato I*)

Introduzione

L'ossido di zinco è il principio attivo di Gotal 1000 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi per suinetti (di seguito "Gotal"). Alcuni studi hanno dimostrato i benefici dell'ossido di zinco contro il rischio di sviluppare diarrea da lieve a moderata nei suinetti. L'indicazione proposta per Gotal è la prevenzione della diarrea post-svezzamento nei suinetti.

La richiedente Huvepharma NV ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Gotal, mediante la procedura decentrata, a norma dell'articolo 13, par. 1, della direttiva 2001/82/CE, che rimanda al prodotto di riferimento ZincoTec Zinc Oxide 100% premiscela per alimenti medicamentosi autorizzato nel Regno Unito. La domanda è stata presentata nel Regno Unito come Stato membro di riferimento e in Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia e Spagna, come Stati membri interessati.

Belgio, Francia e Paesi Bassi hanno rilevato alcuni rischi durante la procedura decentrata poiché hanno ritenuto che l'autorizzazione all'immissione in commercio di Gotal possa presentare un potenziale rischio ambientale grave e che le misure di mitigazione del rischio (Risk Mitigation Measures, RMM) proposte per la gestione di tale rischio fossero inadeguate a controllare o prevenire l'accumulo continuo di zinco e, inoltre, non fossero attuabili in tutti gli allevamenti di suini. Questi problemi sono rimasti irrisolti ed è stata pertanto avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, par. 1, della direttiva 2001/82/CE al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (medicinali veterinari) (CMD(v)). Nel corso della procedura del CMD(v), il Belgio ha concluso che l'autorizzazione per l'immissione in commercio di Gotal può essere concessa purché le RMM siano incluse nelle informazioni sul prodotto. Dal momento che i problemi sollevati da Francia e Paesi Bassi sono rimasti irrisolti, gli Stati membri interessati non hanno raggiunto un accordo in merito al prodotto e, di conseguenza, la questione è stata deferita al CVMP il 30 settembre 2014 ai sensi dell'articolo 33, par. 4, della direttiva 2001/82/CE.

Il CVMP è stato invitato a fornire un parere in merito alle preoccupazioni sollevate da Francia e Paesi Bassi e a trarre conclusioni sul rapporto rischi/benefici per Gotal.

Valutazione dei dati presentati

Nell'ambito di tale procedura, è stato chiesto al CVMP di considerare se l'uso di Gotal, un medicinale veterinario il cui principio attivo è l'ossido di zinco, un composto metallico classificato come altamente tossico per gli organismi acquatici, può presentare un potenziale rischio ambientale grave e, in questo caso, se le misure di mitigazione del rischio possono essere ritenute adeguate al fine di controllare e/o prevenire opportunamente i rischi ambientali.

Dati sugli effetti

Le concentrazioni prevedibili prive di effetti (PNEC) riportate nella relazione dell'Unione europea sulla valutazione dei rischi (EU RAR) legati allo zinco (2010)¹ sono considerate affidabili e, pertanto, possono essere utilizzate nella caratterizzazione del rischio di Gotal. Tuttavia, una volta completata la raccolta di

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

dati per la EU RAR (2010), sono diventati disponibili ulteriori dati (ad esempio quelli utilizzati per stabilire lo standard di qualità ambientale del Regno Unito² per lo zinco), che sono stati impiegati dal richiedente per stabilire PNEC diverse per ciascuna matrice ambientale. Il richiedente ha fornito sommari esaurienti degli ulteriori studi verificati da esperti indipendenti utilizzati nella valutazione degli effetti che non erano stati inclusi nella EU RAR (2010), compresa una conclusione sull'affidabilità e la validità di ciascuno studio. Sebbene la qualità dei dati sugli endpoint di uno degli studi non fosse sufficiente perché potessero essere utilizzati nel calcolo del valore della PNEC generica dal quale vengono ricavate le PNEC specifiche, si ritiene che l'omissione dei dati sugli effetti di un solo studio non produrrebbe un'alterazione significativa del calcolo della PNEC. Considerato quanto sopra, si ritiene che le PNEC proposte dal richiedente possano essere utilizzate per la caratterizzazione dei rischi (calcolo dei quozienti di rischio).

Esposizione: accumulo, biodisponibilità e calcolo del modello delle concentrazioni di zinco nell'ambiente

Date le proprietà chimico-fisiche dello zinco (non volatile e non degradabile), è risaputo che l'applicazione continua sul terreno di letame proveniente da animali trattati nell'ambito di pratiche di suincoltura intensiva determinerà un graduale aumento della concentrazione di zinco nello strato superficiale del terreno che, con il passare del tempo, interesserà altri comparti rilevanti. Pertanto, è solo questione di tempo prima che i livelli delle PNEC in tali comparti siano superati.

Una considerazione fondamentale nell'ambito della valutazione del rischio ambientale dei metalli è la loro biodisponibilità. Per ciascun comparto (suolo, acqua e sedimenti), la biodisponibilità dello zinco varia in base a diversi fattori biotici e abiotici. Per quanto riguarda il comparto acquatico, la biodisponibilità dello zinco nell'acqua è stata calcolata utilizzando lo strumento di valutazione della biodisponibilità dei metalli (Agenzia per l'ambiente del Regno Unito)³, una versione semplificata del modello del ligando biotico utilizzato per calcolare i metalli biodisponibili in diverse specie acquatiche (alghe, dafnie e pesci) e impiegato e descritto a fondo in numerosi studi verificati da esperti indipendenti relativi allo zinco, e i dati sono stati utilizzati nella EU RAR sullo zinco (2010). Lo strumento di valutazione della biodisponibilità dei metalli richiede l'immissione di un numero minore di dati per calcolare la biodisponibilità dello zinco nell'acqua rispetto al modello del ligando biotico e può essere utilizzato per calcolare le PNEC sito-specifiche. Lo strumento di valutazione della biodisponibilità dei metalli si basa sui risultati del modello del ligando biotico per lo zinco e sul set di dati impiegato nell'elaborazione dello standard di qualità ambientale per lo zinco, e richiede solo i dati iniziali relativi al pH dell'acqua e alle concentrazioni di carbonio organico disciolto e di calcio disciolto, ma non prende in considerazione la presenza di altri ioni che potrebbero influenzare la speciazione dello zinco e, pertanto, la sua biodisponibilità.

Nel suolo, proprietà quali pH, contenuto di carbonio organico, capacità di scambio cationico e contenuto di argilla determinano la biodisponibilità del comparto terrestre. La frazione biodisponibile di zinco nel suolo è ridotta (<1%). I fattori più importanti per la determinazione della biodisponibilità (e, pertanto, della ecotossicità) nel terreno sono il tipo di suolo e il tempo intercorso tra l'aggiunta di zinco al suolo e il test di tossicità ("invecchiamento"). Ad esempio, i terreni contaminati da un lungo periodo di tempo mostrano una tossicità ridotta rispetto ai terreni sottoposti a contaminazione recente. Di conseguenza, è stato fissato un fattore di "invecchiamento" di 3 da utilizzare per il calcolo delle PNEC sito-specifiche. Il calcolo delle PNEC sito-specifiche per Gutal è stato realizzando utilizzando uno strumento Excel di calcolo delle PNEC del suolo (sviluppato da Arche Consulting)⁴ che comprende parametri importanti per

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/>

determinare la biodisponibilità dello zinco nel terreno, quali pH, contenuto di sostanze organiche e di argilla e capacità di scambio cationico.

Per quanto riguarda i sedimenti, sono stati realizzati cambiamenti significativi nelle modalità di calcolo delle concentrazioni nel sedimento dopo la derivazione della concentrazione ambientale prevista (PEC) nel sedimento (EU RAR, 2010). Si ritiene che la biodisponibilità dei metalli nei sedimenti possa essere calcolata misurando i contenuti di solfuro acido volatile (AVS) e di metalli estratti simultaneamente (SEM) presenti nei sedimenti. Altri parametri che influiscono sulla biodisponibilità dello zinco (riducendola) sono la presenza di fasi minerali precipitate, ad esempio (oss)idrossidi di ferro e ossidi di manganese, nonché il contenuto di materiale organico nei sedimenti.

Formando un legame forte con l'AVS, lo zinco diventa non biodisponibile e ciò consentirebbe di apportare una correzione alla valutazione dell'esposizione per quanto riguarda la biodisponibilità dei metalli nei sedimenti (ECHA 2014)⁵. Nei sedimenti anossici, l'AVS è prodotto dai batteri. Al momento della EU RAR sullo zinco (2010) non erano disponibili effetti o dati relativi all'esposizione sufficienti perché potessero essere presi in considerazione questi due parametri (AVS/SEM) relativi alla biodisponibilità dello zinco nei sedimenti. Di conseguenza, la biodisponibilità non è stata considerata nei calcoli relativi all'esposizione (che determinavano le PEC), e quindi la valutazione del rischio non ha tenuto in considerazione la frazione biodisponibile di zinco bensì le concentrazioni totali di zinco (biodisponibile e non biodisponibile). Pertanto, laddove in presenza di un eccesso di AVS si formino solfuri di zinco, è possibile che i livelli delle PNEC vengano ampiamente superati prima che si osservino eventuali effetti avversi. A un livello sito-specifico, è possibile effettuare le correzioni della biodisponibilità delle PNEC nei sedimenti in base al contenuto di AVS/SEM nei sedimenti purché siano disponibili i dati necessari; tuttavia, tali dati sono scarsi. Pertanto, mentre per i terreni e le acque di superficie si possono effettuare le correzioni relative alla biodisponibilità, non è stato possibile correggere il calcolo delle PEC nei sedimenti in questa valutazione del rischio ambientale.

Dato che le linee guida della VICH e del CVMP sulla fase II della valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non sono pensate principalmente per le molecole inorganiche, molte delle ipotesi e molti dei modelli di esposizione descritti in esse non sono adatti per una sostanza come lo zinco. Pertanto, per migliorare la valutazione del rischio per Gutal è stato utilizzato un modello impiegato dall'EFSA per valutare l'esposizione ambientale derivata dall'utilizzo di ossido di zinco come additivo per mangimi, l'Intermediate Dynamic Model for Metal (IDMM) di Monteiro et al. (2010)⁶, ritenuto adatto in quanto utilizzabile per le sostanze inorganiche.

Sono stati valutati il livello di accumulo e la dipendenza dal fattore tempo per i diversi comparti ambientali. L'IDMM stabilisce il bilancio di massa a lungo termine dei metalli, con fonti definite di ingresso (ad esempio l'utilizzo di medicinali veterinari) e uscita (ad esempio canali di sfogo delle colture, invecchiamento) e conclude che vi sarà un accumulo di zinco nel terreno come conseguenza dell'applicazione continua di letame trattato e i terreni sabbiosi acidi saranno i più vulnerabili data la loro tendenza ad accumulare lo zinco più rapidamente rispetto agli altri tipi di terreni e presenteranno inoltre un livello maggiore di drenaggio e scorrimento dello zinco verso le acque di superficie.

Gli studi di supporto sul campo relativi all'accumulo di zinco nei terreni sono pochi e i dati disponibili possono essere ritenuti incerti o poco affidabili poiché, ad esempio, è possibile che non riflettano il modello di applicazione del letame previsto in seguito all'utilizzo di ossido di zinco negli allevamenti di suini o il terreno rappresentativo dei vari tipi di suolo presenti in Europa.

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>

Tuttavia, diversamente dall'approccio di CVMP/VICH, l'IDMM prevede il destino e il comportamento dello zinco nel terreno, differenzia i siti in base alla sensibilità allo zinco, tiene conto dello zinco invecchiato, considera le fonti ambientali di sostanze tossiche potenziali e i livelli ambientali di sostanze naturalmente presenti. L'IDMM considera anche diversi comparti di terreno e i flussi tra questi e i comparti acquatici.

Vi sono alcune incertezze relative all'impiego dell'IDMM per il calcolo dell'esposizione ambientale dello zinco legata all'utilizzo di medicinali veterinari, quali ad esempio gli effetti dell'idrologia, del carbonio organico disciolto e dell'invecchiamento dei metalli. Inoltre, dato che il modello non è stato messo a disposizione del CVMP, non è stato possibile valutare la rilevanza dei parametri predefiniti né usare il modello impiegando dati sui tassi di applicazione specifici per lo zinco. Pertanto, l'esposizione sui tassi di applicazione considerati rilevanti dall'utilizzo di medicinali veterinari contenenti zinco è calcolata a partire dai tassi di carico predefiniti dell'IDMM. Tuttavia, per quanto riguarda tassi di applicazione più elevati rispetto a quelli riportati utilizzando l'IDMM (EFSA, 2012)⁷ è necessario effettuare un'estrapolazione e la relazione tra tasso di carico dello zinco e valori PEC calcolati dall'IDMM non è lineare; questo potrebbe mettere in discussione la validità delle PEC estrapolate ai tassi più elevati di applicazione dello zinco. Nonostante queste incertezze e in assenza di alternative più efficaci, si ritiene che l'IDMM possa essere utilizzato per ottenere una valutazione ragionevole del rischio ambientale legato all'utilizzo di Gual. Inoltre, è stata effettuata la convalida dell'IDMM mediante il confronto tra le previsioni del modello e i dati di monitoraggio pubblicati relativi alle applicazioni dello zinco. Sebbene i dati disponibili fossero limitati, i risultati dimostrano che le previsioni relative alle concentrazioni di zinco sono accurate per quanto riguarda i terreni ma lo sono meno per quanto riguarda acque di superficie e sedimenti. È necessario adottare un approccio pragmatico quando si tratta di convalidare modelli meccanicistici ambientali (quali IDMM e FOCUS⁸), nei casi in cui la convalida riguardi la dimostrazione della fondatezza delle affermazioni di applicabilità delle previsioni in riferimento all'uso o scopo previsto. Per loro natura, i modelli sono una rappresentazione incompleta del sistema preso in esame ma ciò non significa che non possano essere molto utili e ampiamente utilizzati. Sebbene limitati, i dati di convalida per l'IDMM sono sufficienti a garantire che il modello possa essere utilizzato per ottenere una valutazione ampia e pragmatica dell'esposizione ambientale allo zinco. Inoltre, dato che l'IDMM è stato preso in considerazione per la valutazione EFSA dell'esposizione allo zinco, può anche essere considerato adatto alla valutazione dei medicinali veterinari in termini di valutazione dell'esposizione ambientale.

Valutazione del rischio

Al fine di valutare il rischio per ciascun comparto in seguito all'applicazione estensiva di letame sul terreno, sono stati confrontati i valori di PEC e PNEC per ciascuno scenario FOCUS relativi a tre momenti diversi (anni: 2020, 2040, 2060), utilizzando due tassi di applicazione: l'ipotesi più sfavorevole (7 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹) e un tasso di applicazione inferiore (4 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹). Nel comparto terrestre e in quello acquatico è stato rilevato un rischio (QR > 1) a partire dal 2060 in 4 dei 19 scenari per l'ipotesi più sfavorevole e in 5 dei 15 scenari per il tasso di applicazione inferiore. Per due degli scenari FOCUS (terreni sabbiosi acidi) i quozienti di rischio (QR) sono > 1 per entrambi i tassi di carico in tutti i momenti considerati. È stato rilevato un rischio per tutti gli scenari FOCUS relativi ai sedimenti, per entrambi i tassi di carico e per ogni momento considerato. I risultati della valutazione del rischio ambientale per Gual riflettono le conclusioni dell'EFSA relativamente allo zinco, cioè emerge un potenziale problema ambientale relativo al comparto acquatico (sedimenti compresi), e i terreni sabbiosi acidi ben drenati risultano i più vulnerabili a questi processi.

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/>

Al fine di indicare meglio i rischi derivanti dai tassi di applicazione considerati particolarmente rilevanti dall'uso di Gotal di 8,2 kg di zinco ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹ e 2,8 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹, sono stati estrapolati (linearmente) i QR dai tassi di applicazione di 4 e 7 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹. Questa estrapolazione lineare è discutibile in quanto i processi utilizzati non sono lineari. Le informazioni fornite indicano la presenza di errori, più evidenti per il comparto dei sedimenti e a carichi inferiori. Nonostante queste incertezze, considerando la natura del principio attivo, una molecola inorganica, e le difficoltà rilevate durante la procedura di applicazione relative alla valutazione del rischio ambientale per un composto "non contemplato" dall'attuale orientamento CVMP/VICH, si conviene che i valori stimati delle PEC estrapolati dai risultati dell'IDMM riflettano in modo ragionevole l'esposizione ambientale per l'utilizzo nella caratterizzazione del rischio per Gotal.

Sebbene non sia possibile verificare i valori PEC per ciascun comparto poiché non è stato fornito l'IDMM, nel complesso sembrano piuttosto conservativi dal momento che è stata presa in considerazione l'ipotesi di esposizione più sfavorevole, ossia l'applicazione continua di letame non diluito fino al 2060. Per quanto riguarda in particolare le PEC relative ai sedimenti, non vengono considerati i fattori di accumulo (ad esempio deposito, risospensione e interrimento dello zinco), si presume che i sedimenti sospesi siano rappresentativi dei sedimenti depositati e non è stato tenuto conto dei livelli di solfuro acido volatile. Quest'ultimo può ridurre la biodisponibilità dello zinco e, sebbene i livelli possano variare, laddove si formino solfuri di zinco è possibile che i valori delle PNEC siano ampiamente superati prima che si osservino effetti avversi.

La combinazione di una PNEC conservativa (che non tiene conto della biodisponibilità) e della PEC può comportare una sopravvalutazione del rischio derivante dallo zinco nei sedimenti. È nel comparto terrestre che si ha il livello di certezza maggiore riguardo alle PEC dell'IDMM, seguono le acque di superficie per le quali il livello di certezza è inferiore e infine i sedimenti. Tuttavia, è evidente che, per tutti i comparti, i QR saranno superati immediatamente (sedimenti) o in tempi più lunghi (terreni, acque sotterranee e di superficie), ed è necessario essere pronti ad affrontare questi rischi. Le ipotesi generali solitamente formulate in merito alla degradazione non sono applicabili nel caso dello zinco in quanto si tratta di un metallo, pertanto, una volta superate le concentrazioni critiche, i rischi saranno difficilmente recuperabili.

Nel complesso, è evidente che l'utilizzo continuo e a lungo termine di medicinali veterinari contenenti zinco porterà a un'immissione netta graduale di zinco nell'ambiente. Indipendentemente dal modello e dai tassi di applicazione utilizzati, viene calcolato un rischio ambientale in cui varia solamente con il lasso di tempo che intercorre prima che si manifesti tale rischio.

Misure di mitigazione del rischio

Il richiedente ha prodotto i valori di QR per i tassi di applicazione alternativi mediante estrapolazione lineare dei risultati dell'IDMM per i tassi di applicazione di 4 e 7 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹ per consentire una migliore considerazione delle RMM rilevanti. Nonostante le incertezze relative all'estrapolazione lineare dei risultati dell'IDMM, si ritiene che i valori PEC estrapolati dai risultati dell'IDMM riflettano in modo ragionevole l'esposizione ambientale per l'utilizzo nella caratterizzazione del rischio per Gotal. Al momento non si è certi di quale sia una plausibile ipotesi di esposizione più sfavorevole relativamente al tasso di applicazione del letame. Ciononostante, per ogni comparto, sono stati individuati i rischi per alcuni scenari relativi a ciascun tasso di applicazione preso in esame.

In termini di RMM e data la necessità di prevenire che l'accumulo di zinco nei comparti ambientali superi i livelli delle PNEC, è stato proposto di non applicare sul terreno letame non diluito prodotto da suinetti trattati ma di diluirlo con letame prodotto da animali non trattati, in modo che la porzione di letame trattato sia pari o inferiore al 40% della miscela totale. Nelle regioni in cui la suinicoltura è molto sviluppata sono in vigore norme e controlli molto rigorosi sull'applicazione del letame, sebbene ci si renda conto che l'adesione a tale proposta è su base volontaria e che le buone pratiche agricole possono

variare da uno Stato membro all'altro. Tuttavia, questa misura rallenterebbe l'accumulo di zinco e, pertanto, ridurrebbe il rischio per ciascun comparto ambientale. Solitamente suinetti e scrofe sono allevati nella stessa azienda, pertanto vi è la possibilità di diluire il letame proveniente dai suinetti trattati. Anche quando lo stoccaggio del letame è combinato, il letame dei suinetti non supera il 40% della miscela totale. Questo prodotto non deve essere utilizzato negli allevamenti in cui non è possibile diluire il letame. Sebbene questa RMM servirà molto probabilmente a ridurre il rischio per tutti i comparti, è possibile che rimanga un rischio per le acque di superficie e soprattutto per i sedimenti.

Al fine di limitare la perdita di nutrienti e l'eutrofizzazione, le buone pratiche agricole raccomandano di evitare lo spandimento del letame sui terreni vulnerabili (terreni sabbiosi, acidi, molto drenanti). Sebbene le buone pratiche agricole possano variare da uno Stato membro all'altro e l'adesione ad esse sia su base volontaria, potrebbe essere utile e appropriata una RMM simile per l'uso del Gual. Inoltre, si potrebbe formulare un'opportuna RMM che consigli di evitare lo spandimento di letame sulla stessa porzione di terreno per più anni consecutivi al fine di rallentare l'accumulo di zinco.

L'RMM finale proposta è quella di applicare le norme nazionali o locali per quanto riguarda la distanza minima dalle acque libere sulla quale deve essere applicato il letame. In linea con le buone pratiche agricole, vengono rispettati simili regolamenti relativi al controllo dei corsi d'acqua aperti per quanto riguarda l'esposizione ai nutrienti. Attualmente non sono disponibili dati specifici sullo zinco, tuttavia può essere utilizzata come indicatore la capacità delle fasce tampone di ridurre i carichi dei sedimenti sospesi, che costituiscono il principale mezzo di trasporto dello zinco verso i corsi d'acqua locali. Secondo questi dati di supporto, una zona tampone di almeno 3 m potrebbe ridurre lo scorrimento da 3 a 5 volte. Nonostante le lacune nei dati, è possibile ritenere che tale misura molto probabilmente ridurrebbe lo scorrimento dello zinco verso i corsi d'acqua.

L'RMM proposta rispetta i criteri definiti nell'orientamento CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale per i medicinali veterinari a sostegno delle linee guida VICH GL6⁹ e GL38¹⁰ (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, come indicato nel documento di riflessione CVMP sulle RMM relative alla valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari¹², fatta eccezione per i casi in cui vi sia la possibilità che tali criteri non siano in linea con la pratica agricola comune di un determinato Stato membro, ad esempio negli Stati membri in cui è praticato il commercio del letame e, pertanto, è possibile che non sia l'allevatore a effettuare lo spandimento di letame, o per i casi in cui l'effetto della RMM non sia stato definitivamente dimostrato (ad esempio per le zone tampone). Ciononostante, sebbene si riconosca che le RMM proposte presentano delle carenze e non sia possibile quantificare completamente la misura in cui sono in grado di ridurre il rischio ambientale, si può prevedere che rallentino l'accumulo di zinco nell'ambiente.

1. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Valutazione dei benefici

L'indicazione proposta per Gual è la prevenzione della diarrea post-svezzamento nei suinetti. Visto che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata in base all'articolo 13(1)

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

della direttiva 2001/82/CE e la bioequivalenza è stata accettata, si ritiene che i benefici terapeutici di Gotal siano uguali a quelli del prodotto di riferimento, ZincoTec - Zinc Oxide 100% premiscela per alimenti medicamentosi e tali benefici non sono stati sottoposti a ulteriore valutazione nell'ambito di questa procedura.

Valutazione dei rischi

Qualità, sicurezza per la specie di destinazione, sicurezza dell'utilizzatore, impatto sullo sviluppo di resistenza agli antimicrobici e residui non sono stati valutati in questa procedura di deferimento, in quanto non è stata notificata dallo Stato membro di riferimento alcuna preoccupazione in merito.

Rischi per l'ambiente

Data la natura intrinseca dello zinco (non volatile e non degradabile), il potenziale superamento dei valori delle PNEC come conseguenza dell'applicazione continua sul terreno del letame prodotto da animali trattati per lunghi periodi di tempo costituisce un problema ambientale significativo, in particolare per quanto riguarda i terreni più vulnerabili (sabbiosi, acidi, molto drenanti) e gli organismi presenti nei comparti acquatici. Con un'applicazione continua di letame proveniente da animali trattati, si prevede entro il 2060 un rischio ambientale (valori dei QR >1) in 4 dei 19 scenari del comparto terrestre, in 5 dei 15 scenari relativi alle acque di superficie e in tutti e 15 gli scenari relativi ai sedimenti. È stato rilevato un rischio a partire dal 2020 per due dei 15 scenari relativi alle acque di superficie (terreni acidi e sabbiosi) e per tutti e 15 gli scenari relativi ai sedimenti. Tuttavia, si osserva che il livello di incertezza riguardo alla caratterizzazione del rischio per i sedimenti è notevolmente superiore rispetto a quello relativo a suolo o acque di superficie.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Al fine di ridurre il rischio derivante dall'accumulo di zinco nei comparti ambientali, sono state proposte alcune RMM da includere nelle informazioni sul prodotto. In primo luogo, il letame non diluito proveniente da suinetti trattati deve essere diluito prima di essere applicato sul terreno (in modo che la porzione di letame trattato sia pari o inferiore al 40% della miscela totale). Questo prodotto non deve essere utilizzato negli allevamenti in cui non è possibile un'adeguata diluizione del letame. In secondo luogo, dato che la biodisponibilità dello zinco varia a seconda del tipo di suolo, il letame dei suinetti trattati non deve essere applicato ai tipi di suolo risultati più vulnerabili, ossia ai terreni sabbiosi, molto drenanti e acidi ($\text{pH} \leq 6$). In terzo luogo, al fine di ridurre l'accumulo di zinco, il letame proveniente da animali trattati non deve essere applicato sulla stessa area di terreno per più anni consecutivi. Infine, il CSP raccomanda di mantenere la conformità con le misure adottate dalle autorità nazionali/locali al fine di prevenire l'immissione di letame nelle acque e una perdita eccessiva di minerali mediante la realizzazione di una zona tampone. Sebbene si riconosca che le RMM proposte presentino delle carenze e non sia possibile quantificare completamente la misura in cui sono in grado di ridurre il rischio ambientale, si può prevedere che rallentino l'accumulo di zinco nell'ambiente.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Visto che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata in base all'articolo 13(1) della direttiva 2001/82/CE, si ritiene che i benefici terapeutici di Gotal siano uguali a quelli del prodotto di riferimento, ZincoTec - Zinc Oxide 100% premiscela per alimenti medicamentosi e tali benefici non sono sottoposti a ulteriore valutazione nell'ambito di questa procedura.

Qualità, sicurezza per gli animali bersaglio, sicurezza dell'utilizzatore, impatto sullo sviluppo di resistenza agli antimicrobici e residui non sono stati valutati in questa procedura di deferimento, in quanto non è stata notificata dallo Stato membro di riferimento alcuna preoccupazione in merito.

Questa procedura di deferimento è stata avviata a causa delle preoccupazioni in merito alla valutazione del rischio ambientale. È stato rilevato un rischio ambientale dovuto all'accumulo di zinco, in particolare

nel comparto acquatico. Vi è incertezza riguardo alla portata di tale rischio. Sono state proposte diverse RMM che dovrebbero ridurre l'accumulo di zinco.

Conclusione sul rapporto rischi-benefici

Il principio attivo di Gutal è l'ossido di zinco. L'ossido di zinco è uno dei medicinali veterinari attualmente autorizzati in diversi Stati membri dell'UE per il trattamento dei suini.

Visto che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata in base all'articolo 13, par. 1, della direttiva 2001/82/CE e la bioequivalenza è stata accettata, si ritiene che il rapporto rischi/benefici di Gutal siano uguale a quello del prodotto di riferimento, ZincoTec - Zinc Oxide 100% premiscela per alimenti medicamentosi.

È stato rilevato un rischio ambientale dovuto all'accumulo di zinco, in particolare nel comparto acquatico.

In termini generali, come per i benefici, si prevede che anche altri rischi siano uguali a quelli del prodotto di riferimento per cui non sono stati valutati dal CVMP.

Il CVMP è giunto alla conclusione che le preoccupazioni espresse da Francia e Paesi Bassi non devono impedire la concessione di autorizzazioni all'immissione in commercio purché le misure di mitigazione del rischio raccomandate, che dovrebbero ridurre l'accumulo di zinco, siano inserite fra le informazioni sul prodotto.

Motivazioni per la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Gutal 1000 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi per suinetti

Avendo considerato tutti i dati presentati, il CVMP è giunto alla conclusione che:

- Questa procedura di deferimento è stata avviata a causa delle preoccupazioni in merito alla valutazione del rischio ambientale. È stato rilevato un rischio ambientale dovuto all'accumulo di zinco, in particolare nel comparto acquatico.
- Visto che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata in base all'articolo 13(1) della direttiva 2001/82/CE e la bioequivalenza è stata accettata, si ritiene che il rapporto rischi/benefici di Gutal siano uguale a quello del prodotto di riferimento, ZincoTec - Zinc Oxide 100% premiscela per alimenti medicamentosi.
- Tuttavia, avendo risolto le preoccupazioni ambientali circa l'utilizzo di Gutal e avendo individuato un rischio ambientale relativo all'uso di medicinali veterinari contenenti zinco, si ritiene opportuno che siano applicate ulteriori misure di gestione del rischio al fine di ridurre l'accumulo di zinco nel comparto del suolo, dell'acqua e dei sedimenti.

Pertanto, il CVMP ha raccomandato la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali veterinari di cui all'allegato I, con modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo dello Stato membro di riferimento. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo modificati dello Stato membro di riferimento sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglietto illustrative

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono le versioni finali ottenute durante la procedura di coordinamento del gruppo con le seguenti modifiche:

Aggiungere il seguente testo nelle sezioni pertinenti alle informazioni sul prodotto:

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Altre precauzioni per quanto riguarda l'impatto sull'ambiente

Lo zinco è molto tossico per gli organismi acquatici, ma può influenzare la crescita, la sopravvivenza e la riproduzione di piante ed animali sia acquatici e terrestri. Lo zinco è persistente nel suolo e può accumularsi nei sedimenti. La tossicità dipenderà dalle condizioni ambientali e tipologie di habitat. Il rischio per l'ambiente può essere ridotto adottando le seguenti misure.

Durante lo spargimento delle deiezioni provenienti da animali trattati, deve essere rigorosamente rispettato il carico massimo di zinco totale come definito dalla normativa nazionale o locale. Le deiezioni non diluite provenienti da suinetti trattati non devono essere sparse sui terreni. È necessaria la diluizione con deiezioni di animali non trattati o scrofe in modo tale che l'apporto totale di letame di suinetti trattati sia il più basso possibile ed il rapporto tra letame di suinetti svezzati e scrofe, quando queste sono stoccate insieme, non sia mai superiore al 40%. Il prodotto non deve essere utilizzato nelle aziende agricole in cui miscelazione di letame da animali trattati con letame degli animali non trattati non è possibile.

La biodisponibilità di zinco, e quindi il rischio ambientale, varia a seconda del tipo di suolo. Il letame di suinetti trattati non deve essere sparso su tipi di suolo a rischio, che sono stati classificati come liberamente drenante, con acidità ($\text{pH} \leq 6$) e terreni sabbiosi.

I liquami contenenti zinco non devono essere sparsi sulla stessa superficie di terreno negli anni successivi per evitare l'accumulo di zinco che può provocare effetti negativi per l'ambiente.

Durante lo spargimento delle deiezioni da animali trattati, deve essere rigorosamente rispettata, la distanza minima dalle acque di superficie, come definito dalla normativa nazionale o locale, e adottata una distanza di sicurezza di minimo 3 m, perché il letame contiene zinco può provocare effetti negativi per l'ambiente acquatico

5.3 Proprietà ambientali

Lo zinco è molto tossico per gli organismi acquatici e persiste nel suolo e nei sedimenti.

Lo zinco può accumularsi nel suolo a seguito di una continua applicazione di letame da animali trattati; i terreni sabbiosi acidi sono i più vulnerabili.

La biodisponibilità di zinco, e quindi il rischio ambientale, varia a seconda dei tipi di terreno e delle condizioni ambientali (ad esempio carbonio organico disciolto, calcio e pH).

6.1 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

ESTREMAMENTE PERICOLOSO PER I PESCI E LA VITA ACQUATICO. Non contaminare le acque superficiali o fossati con il prodotto o con i contenitori utilizzati.

Il medicinale non utilizzato o dei rifiuti di medicinali veterinari derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglietto illustrativo:

12. AVVERTENZE SPECIALI

Altre precauzioni per quanto riguarda l'impatto sull'ambiente

Lo zinco è molto tossico per gli organismi acquatici, ma può influenzare la crescita, la sopravvivenza e la riproduzione di piante ed animali sia acquatici e terrestri. Lo zinco è persistente nel suolo e può accumularsi nei sedimenti. La tossicità dipenderà dalle condizioni ambientali e tipologie di habitat. Il rischio per l'ambiente può essere ridotto adottando le seguenti misure.

Durante lo spargimento delle deiezioni provenienti da animali trattati, deve essere rigorosamente rispettato il carico massimo di zinco totale come definito dalla normativa nazionale o locale. Le deiezioni non diluite provenienti da suinetti trattati non devono essere sparse sui terreni. È necessaria la diluizione con deiezioni di animali non trattati o scrofe in modo tale che l'apporto totale di letame di suinetti trattati sia il più basso possibile ed il rapporto tra letame di suinetti svezzati e scrofe, quando queste sono stoccate insieme, non sia mai superiore al 40%. Il prodotto non deve essere utilizzato nelle aziende agricole in cui miscelazione di letame da animali trattati con letame degli animali non trattati non è possibile.

La biodisponibilità di zinco, e quindi il rischio ambientale, varia a seconda del tipo di suolo. Il letame di suinetti trattati non deve essere sparso su tipi di suolo a rischio, che sono stati classificati come liberamente drenante, con acidità ($\text{pH} \leq 6$) e terreni sabbiosi.

I liquami contenenti zinco non devono essere sparsi sulla stessa superficie di terreno negli anni successivi per evitare l'accumulo di zinco che può provocare effetti negativi per l'ambiente.

Durante lo spargimento delle deiezioni da animali trattati, deve essere rigorosamente rispettata, la distanza minima dalle acque di superficie, come definito dalla normativa nazionale o locale, e adottata una distanza di sicurezza di minimo 3 m, perché il letame contiene zinco può provocare effetti negativi per l'ambiente acquatico

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

ESTREMAMENTE PERICOLOSO PER I PESCI E LA VITA ACQUATICO. Non contaminare le acque superficiali o fossati con il prodotto o con i contenitori utilizzati.

Il medicinale non utilizzato o dei rifiuti di medicinali veterinari derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.