

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento veterinário, espécies animais, via de administração, requerente nos Estados Membros

Estado Membro (UE/EEE)	Requerente	Nome do medicamento	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Áustria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Chipre	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.

Estado Membro (UE/EEE)	Requerente	Nome do medicamento	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Estónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
França	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Alemanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Grécia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.

Estado Membro (UE/EEE)	Requerente	Nome do medicamento	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Hungria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Itália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Letónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Lituânia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.

Estado Membro (UE/EEE)	Requerente	Nome do medicamento	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Luxemburgo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Holanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.

Estado Membro (UE/EEE)	Requerente	Nome do medicamento	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Roménia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Eslováquia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Eslovénia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Bélgica	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Pré-mistura para alimentos medicamentosos	Leitão (leitões desmamados)	Para incorporação na ração seca nas instalações registadas. Exclusivamente para uso oral.

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a concessão da
Autorização de Introdução no Mercado para Gutal 1000 g/kg
pré-mistura para alimento medicamentoso para leitões**

Resumo da avaliação científica de Gutal 1000 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso para leitões (ver Anexo I)

Introdução

Gutal 1000 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso para leitões (doravante chamado «Gutal») contém óxido de zinco como substância ativa. Estudos realizados demonstraram que o óxido de zinco é benéfico em leitões em risco de desenvolver diarreia ligeira a moderada. A indicação proposta para o Gutal é para a prevenção da diarreia pós-desmame nos leitões.

O requerente Huvepharma NV apresentou um pedido de Autorização de Introdução no Mercado, através do procedimento descentralizado, para o Gutal, de acordo com o n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, referindo-se ao medicamento de referência ZincoTec Óxido de Zinco 100% Pré-mistura para Alimento Medicamentoso autorizado no Reino Unido. O pedido de Autorização de Introdução no Mercado foi apresentado ao Reino Unido como Estado-Membro de referência e à Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, República Checa e Roménia como Estados-Membros envolvidos.

Foram identificados riscos durante o procedimento descentralizado pela Bélgica, França e Países Baixos que consideraram que a Autorização de Introdução no Mercado do Gutal pode representar um potencial risco grave para o meio ambiente e que as medidas de mitigação dos riscos (RMM) propostas para controlar o risco são insuficientes para controlar ou evitar a acumulação contínua do zinco e, além disso, não são viáveis para implementação em todas as explorações suínícolas. Estas questões não foram resolvidas e, por conseguinte, foi iniciado um procedimento de consulta junto do Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - uso veterinário (CMD(v)) nos termos do n.º 1 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE. Durante o procedimento do CMD(v), a Bélgica concluiu que é possível conceder uma Autorização de Introdução no Mercado para o Gutal desde que sejam incluídas RMM na informação do medicamento. Uma vez que as questões levantadas pela França e pelos Países Baixos não foram resolvidas, os Estados-Membros envolvidos não conseguiram chegar a um acordo sobre o medicamento e, consequentemente, a questão foi remetida para o CVMP em 30 de setembro de 2014 nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE.

Foi solicitado ao CVMP que fornecesse o seu parecer quanto às preocupações manifestadas pela França e pelos Países Baixos e que apresentasse uma conclusão sobre a relação risco-benefício do Gutal.

Avaliação dos dados apresentados

Neste procedimento, foi solicitado ao CVMP que considerasse se o uso do Gutal, um medicamento veterinário que contém óxido de zinco, uma substância metálica, como uma substância ativa que é classificada como muito tóxica para os organismos aquáticos, pode representar um potencial risco grave para o meio ambiente e, se for este o caso, se as medidas de mitigação dos riscos podem ser consideradas relevantes para o controlo adequado e/ou prevenir os riscos ambientais.

Dados dos efeitos

As concentrações previsivelmente sem efeitos (PNEC) comunicadas no Relatório de Avaliação de Riscos (RAR da UE) da União Europeia sobre o zinco (2010)¹ são consideradas fiáveis e, como tal, são

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

adequadas para uso na caracterização dos riscos do Gutal. No entanto, desde que a pesquisa de dados para o RAR da UE (2010) foi concluída, tornaram-se disponíveis mais dados (por exemplo, os utilizados no estabelecimento da Norma de Qualidade Ambiental do Reino² para o zinco) e foram usados pelo requerente para estabelecer diferentes PNEC para cada compartimento ambiental. O requerente apresentou os resumos consistentes de estudos adicionais revistos pelos pares utilizados na avaliação do efeito que não foram incluídos no RAR da UE (2010), incluindo uma conclusão sobre a fiabilidade e a validade de cada estudo. Embora os dados do parâmetro de avaliação final de um estudo não fossem de qualidade suficiente para serem usados no cálculo do valor genérico da PNEC do qual derivam as PNEC específicas do local, aceitou-se que a omissão dos dados dos efeitos retirados deste único estudo não alteraria significativamente a PNEC calculada. Tendo em consideração o acima exposto, pode aceitar-se que as PNEC propostas pelo requerente podem ser usadas para a caracterização dos riscos (cálculo dos quocientes de risco).

Exposição: acumulação, biodisponibilidade e modelo de cálculo das concentrações de zinco no meio ambiente

Reconhece-se que, devido às propriedades físico-químicas de zinco (não volátil e não degradável), a aplicação contínua de estrume de animais tratados na terra sujeita a práticas de criação intensiva de suínos vai causar um aumento gradual na concentração de zinco no solo, seguido de um aumento noutros compartimentos correspondentes, ao longo do tempo. Por conseguinte, será apenas uma questão de tempo antes de qualquer PNEC ser excedida nestes compartimentos.

Uma consideração crítica em relação à avaliação do risco ambiental dos metais é a determinação da sua biodisponibilidade. No caso de cada compartimento (solo, água e sedimentos), a biodisponibilidade do zinco depende de vários fatores bióticos e abióticos. No compartimento aquático, a biodisponibilidade do zinco em água foi prevista usando a Ferramenta de Avaliação da Biodisponibilidade dos Metais (Agência do Ambiente do Reino Unido)³, uma versão de utilização fácil do Modelo de Ligando Biótico, um modelo que é usado para prever os metais biodisponíveis para diferentes espécies aquáticas (algas, dafnia e peixes) e que tem sido utilizado e bem relatado num grande número de estudos revistos pelos pares para o zinco, e os dados utilizados no RAR da UE para o zinco (2010). A Ferramenta de Avaliação da Biodisponibilidade dos Metais requer menos informações novas para prever a biodisponibilidade do zinco na água do que o Modelo de Ligando Biótico, e pode ser usada para calcular PNEC específicas do local. A Ferramenta de Avaliação da Biodisponibilidade dos Metais baseia-se nos resultados dos Modelos de Ligandos Bióticos do zinco e no conjunto de dados utilizado na derivação da Norma de Qualidade Ambiental para o zinco, e requer apenas informações novas para o pH da água e a concentração do carbono orgânico dissolvido e do cálcio dissolvido, mas não toma em conta a presença de outros iões que podem afetar a especiação do zinco e, por conseguinte, a biodisponibilidade.

No solo, propriedades como o pH, o teor de carbono orgânico, a capacidade de troca catiónica e o teor de argila determinam a biodisponibilidade no compartimento terrestre. A fração biodisponível de zinco no solo é pequena (< 1%). Os fatores mais importantes para determinar a biodisponibilidade (e, por conseguinte, a ecotoxicidade) em solos são o tipo de solo e o tempo entre a adição de zinco ao solo e os testes de toxicidade («envelhecimento»). Por exemplo, os solos contaminados por um período prolongado de tempo apresentam uma toxicidade reduzida em comparação com solos recentemente enriquecidos. Consequentemente, foi estabelecido um fator de «envelhecimento» de 3 e é usado no cálculo de PNEC específicas do local. O cálculo das PNEC específicas do local para o Gutal foi levado a cabo usando uma ferramenta calculadora em Excel da PNEC no solo (desenvolvida pela Arche

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>

Consulting)⁴ que incorpora parâmetros relevantes para determinar a biodisponibilidade do zinco do solo, como o pH, o teor de matéria orgânica e argila e a capacidade de troca de catiões.

Para os sistemas de sedimentos, desde que se obtenha a concentração previsível no ambiente (PEC) (RAR da UE, 2010), têm ocorrido mudanças significativas na forma como as concentrações em sedimentos são determinadas. Acredita-se que a biodisponibilidade dos metais no sedimento pode ser prevista medindo o sulfureto ácido volátil (AVS) e os teores de metais extraídos simultaneamente (SEM) dos sedimentos. Outros parâmetros que afetam (diminuindo) a biodisponibilidade do zinco em sedimentos são a presença de fases minerais precipitadas, por exemplo, (oxi)hidróxidos de ferro e óxidos de manganês, bem como o teor de matéria orgânica em sedimentos.

O zinco liga-se fortemente ao AVS e torna-se não biodisponível, o que permitiria fazer uma correção na avaliação da exposição para a biodisponibilidade de metais em sistemas de sedimentos (ECHA 2014)⁵. O AVS é produzido por bactérias em sedimentos anóxicos. No momento do RAR da UE (2010) do zinco, existiam muito poucos efeitos ou dados de exposição que conseguissem explicar o efeito destes dois parâmetros (AVS/SEM) na biodisponibilidade do zinco em sedimentos. Consequentemente, a biodisponibilidade não foi considerada para cálculos da exposição (que estabelecem as PEC), levando assim a uma avaliação dos riscos que não explicou a fração biodisponível do zinco, mas antes as concentrações totais do zinco (biodisponíveis e não biodisponíveis). Por isso, quando existe um excesso de AVS e se formam sulfuretos de zinco, a PNEC pode ser substancialmente excedida antes de se observarem quaisquer efeitos adversos. A um nível específico do local, se os dados necessários estiverem disponíveis, podem ser efetuadas correções da biodisponibilidade da PNEC em sedimentos em resultado do teor de AVS/SEM em sedimentos; no entanto, esses dados são escassos. Por conseguinte, embora os solos e as águas superficiais possam ser ambos corrigidos em termos de biodisponibilidade, não foi possível proceder a uma correção para o cálculo das PEC dos sedimentos nesta avaliação de riscos ambientais.

Dado que as normas orientadoras do VICH e do CVMP sobre a avaliação de riscos ambientais de Fase II dos medicamentos veterinários não foram desenvolvidas principalmente para moléculas inorgânicas, muitas das premissas e modelos de exposição descritos nas normas orientadoras são inadequados para uma substância como o zinco. Assim, um modelo usado pela EFSA para estimar a exposição ambiental do uso do óxido de zinco como aditivo alimentar, o Modelo Intermediário Dinâmico para Metais (IDMM) da autoria de Monteiro et al. (2010)⁶, foi usado para refinar a avaliação dos riscos para o Gutal dado que é considerado adequado porque pode ser usado para substâncias inorgânicas.

Foram avaliados o nível de acumulação e a dependência temporal para os diferentes compartimentos ambientais. O IDMM prevê o equilíbrio da massa a longo prazo dos metais, com informações novas (por exemplo, utilização de medicamentos veterinários) e resultados definidos (por exemplo, recolha da colheita, envelhecimento), e conclui que o zinco se acumulará no solo após a aplicação contínua de estrume, sendo que os solos ácidos arenosos são mais vulneráveis devido à tendência para acumularem zinco mais rapidamente do que outro tipo de solo e terão também uma maior drenagem e escoamento do zinco para as águas superficiais.

São escassos os estudos de campo de suporte sobre a acumulação do zinco nos solos, e os dados disponíveis podem ser considerados ambíguos ou de fiabilidade limitada porque, por exemplo, poderão não refletir o padrão de aplicação esperado do estrume após o uso do óxido de zinco na criação de suínos ou tipos de solos representativos de toda a Europa.

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

⁵ ECHA, 2014. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7b:Endpoint specific guidance

⁶ Monteiro SC, Lofts S, Boxall ABA. 2010. Pre-Assessment of Environmental Impact of Zinc and Copper Used in Animal Nutrition. Report to the European Food Safety Authority - <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/74e.htm>

No entanto, em contraste com a abordagem do CVMP/VICH, o IDMM prevê o destino e o comportamento do zinco no solo, diferencia os locais em termos da sensibilidade ao zinco, aceita o zinco envelhecido, considera fontes ambientais de potenciais tóxicos e aceita níveis ambientais de substâncias de ocorrência natural. O IDMM também considera vários compartimentos do solo e os fluxos entre estes e os meios aquáticos.

Existe uma série de incertezas associadas à utilização do IDMM para prever a exposição ambiental do zinco derivada da utilização em medicamentos veterinários, tais como os efeitos de hidrologia, carbono orgânico dissolvido e envelhecimento do metal. Além disso, como o modelo não foi disponibilizado ao CVMP, não foi possível avaliar a relevância dos parâmetros padrão utilizados e não foi possível executar o modelo usando dados sobre taxas de aplicação específicas para o zinco. Por conseguinte, a exposição com taxas de aplicação consideradas relevantes derivadas do uso de medicamentos veterinários contendo zinco é calculada a partir de níveis de carga predefinidos do IDMM. No entanto, para taxas de aplicação mais elevadas do que aquelas notificadas pelo uso do IDMM (EFSA, 2012)⁷, é necessária extrapolação, e a relação entre o nível de carga do zinco e os valores da PEC calculados pelo IDMM não é linear, o que poderia questionar a validade das PEC extrapoladas com as taxas de aplicação de zinco mais elevadas. Apesar destas incertezas, e na ausência de uma alternativa melhor, considera-se que o IDMM pode ser usado para se obter uma avaliação razoável dos riscos para o meio ambiente causados pela utilização do Gutal. Além disso, a validação do IDMM foi realizada pela comparação das previsões do modelo com os dados de monitorização publicados para aplicações de zinco. Apesar de estarem disponíveis dados limitados, os resultados mostram que as concentrações de zinco estão previstas com precisão em solos, mas nem tanto em águas superficiais e sedimentos. Deve ser adotada uma abordagem pragmática quando se considera a validação de modelos mecanicistas ambientais (por exemplo, IDMM e FOCUS⁸), em que a validação procura fundamentar as reivindicações sobre a aplicabilidade das previsões com referência ao uso ou propósito a que se destina. Devido à sua natureza, os modelos são uma representação incompleta do sistema em investigação, mas isso não quer dizer que não possam ser muito úteis e amplamente implementados. Embora limitados, os dados de validação para o IDMM são suficientes para dar confiança de que o modelo pode ser utilizado para atingir uma avaliação ampla e pragmática da exposição do zinco ao meio ambiente. Além disso, como foi tomado em consideração para a avaliação da EFSA da exposição do zinco, o IDMM também pode ser considerado relevante para a avaliação dos medicamentos veterinários em termos de avaliação da exposição ambiental.

Avaliação dos riscos

Para avaliar o risco para cada compartimento após a aplicação prolongada de estrume na terra, os valores de PEC e PNEC para cada cenário FOCUS foram comparados em três momentos (anos: 2020, 2040, 2060), utilizando duas taxas de aplicação: a taxa de aplicação do pior caso (7 kg de zinco ha⁻¹ a⁻¹) e uma taxa de aplicação mais baixa (4 kg de zinco ha⁻¹ a⁻¹). Nos compartimentos terrestres e aquáticos, detetou-se um risco (RQ > 1) em 4 de um total de 19 cenários e em 5 de um total de 15 cenários a partir de 2060, para a taxa do pior caso e de aplicação mais baixa, respetivamente. Para dois dos cenários FOCUS (solos ácidos arenosos), os quocientes de risco (RQ) são >1 para ambos os níveis de carga em todos os pontos temporais. Foi identificado um risco para todos os cenários de sedimentos FOCUS, em ambos os níveis de carga e em cada ponto temporal. Os resultados da avaliação de riscos ambientais para o Gutal refletem a conclusão da EFSA relativamente ao zinco, ou seja, existe uma potencial preocupação ambiental relacionada com o compartimento aquático (incluindo os sedimentos), sendo que os solos ácidos, arenosos e devidamente drenados são os mais vulneráveis a estes processos.

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/>

Para uma melhor indicação dos riscos com taxas de aplicação consideradas particularmente relevantes pelo uso de Gutal de 8,2 kg de zinco $\text{ha}^{-1} \text{y}^{-1}$, 7,2 kg de zinco $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$, 3,3 kg de zinco $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$ e 2,8 kg de zinco $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$, os RQ foram extrapolados (linearmente) a partir de taxas de aplicação de 4 e 7 kg de zinco $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$. Esta extrapolação linear é questionável, visto que os processos envolvidos não são lineares. As informações fornecidas indicam que existem erros e que estes são mais pronunciados para o compartimento de sedimentos e com cargas baixas. Apesar destas incertezas, considerando a natureza da substância ativa, uma molécula inorgânica, e das dificuldades identificadas durante todo o processo do pedido em termos de avaliar os riscos ambientais para um composto «fora» da orientação atual do CVMP/ VICH, pode aceitar-se que os valores PEC estimados extrapolados a partir dos resultados do IDMM proporcionam um reflexo razoável da exposição ambiental para utilização na caracterização dos riscos para o Gutal.

Embora os valores PEC para cada compartimento não possam ser verificados porque o IDMM não é fornecido, em geral eles parecem ser bastantes conservadores na medida em que se considera um cenário razoável de exposição de pior caso, ou seja, a aplicação contínua de estrume não diluído até 2060. Relativamente, sobretudo, às PEC em sedimentos, os fatores de acumulação não são considerados (por exemplo, deposição, ressuspensão e enterro de zinco) e presume-se que sedimentos em suspensão são representativos do sedimento depositado, não sendo fornecida qualquer explicação para os níveis de sulfureto ácido volátil. Estes últimos podem reduzir a biodisponibilidade do zinco e, embora os níveis sejam variáveis, sempre que se formam sulfuretos de zinco, as PNEC podem ser largamente excedidas antes de se observarem efeitos adversos.

A combinação de uma PNEC (sem ter em conta a biodisponibilidade) e de uma PEC conservadoras pode resultar numa sobre-estimativa dos riscos devido ao zinco em sedimentos. A maior certeza nas PEC do IDMM é relativamente ao compartimento do solo, com uma certeza mais baixa nas águas superficiais e, em seguida, nos sedimentos. No entanto, é visível que, para todos os compartimentos, os RQ serão excedidos imediatamente (sedimentos) ou acabarão por ser excedidos (solos, águas subterrâneas e superficiais), e esses riscos devem ser abordados. Como o zinco é um metal, não se aplicam as suposições gerais habitualmente feitas sobre a degradação. Por conseguinte, uma vez excedidas concentrações críticas, os riscos serão difíceis de corrigir.

Em geral, é visível que a utilização contínua e a longo prazo de medicamentos veterinários contendo zinco resultará numa clara entrada gradual do zinco no meio ambiente. Qualquer que seja o modelo e as taxas de aplicação usados, um risco para o meio ambiente é calculado apenas com variação do período de tempo necessário para se chegar a esse risco.

Medidas de mitigação dos riscos

O requerente tem gerado valores RQ para taxas de aplicação alternativas através da extrapolação linear dos resultados do IDMM para taxas de aplicação de 4 e 7 kg de zinco $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$ para uma melhor apreciação das RMM relevantes. Embora existam incertezas com a extrapolação linear dos resultados do IDMM, considera-se que os valores PEC extrapolados a partir dos resultados do IDMM proporcionam um reflexo razoável da exposição ambiental para utilização na caracterização dos riscos para o Gutal. Atualmente, não há certezas quanto ao que representa um cenário razoável de exposição de pior caso para a taxa de aplicação de estrume. Não obstante, no caso de cada compartimento, os riscos foram identificados para alguns cenários em cada taxa de aplicação investigada.

Em termos de RMM e tendo em conta a necessidade de evitar a acumulação do zinco em compartimentos ambientais acima dos níveis de PNEC, foi proposto não se aplicar estrume não diluído de leitões tratados na terra e que o estrume de animais tratados fosse diluído com estrume de animais não tratados, de modo a que o estrume tratado inclua 40% ou menos da mistura total. Nas principais regiões de criação de suínos, estão implementadas regras e controlos rigorosos sobre a aplicação de estrume, embora se perceba que este conselho é seguido numa base voluntária e que as Boas Práticas

Agrícolas podem variar entre os diferentes Estados-Membros. No entanto, esta medida retardará a acumulação do zinco e, por conseguinte, reduzirá o risco para cada compartimento ambiental. Habitualmente, os leitões e as porcas são mantidos na mesma exploração, o que permite a diluição do estrume dos leitões tratados. Mesmo quando o armazenamento de estrume é combinado, o estrume dos leitões será responsável por 40% ou menos da mistura. O medicamento não deve ser usado em explorações onde a diluição do estrume não é possível. Embora o mais provável fosse que esta RMM reduzisse o risco de todos os compartimentos, pode permanecer um risco para as águas superficiais e, sobretudo, para os sedimentos.

Para limitar a perda de nutrientes e a eutrofização, as Boas Práticas Agrícolas recomendam que o estrume não deve ser espalhado em solos vulneráveis (solos que drenam livremente, ácidos e arenosos). Apesar de as Boas Práticas Agrícolas variarem entre os Estados-Membros e serem seguidas de forma voluntária, pode ser prática e apropriada uma RMM semelhante para o Gutal. Além disso, o conselho para evitar a dispersão de estrume na mesma área de terra durante anos sucessivos para retardar a acumulação do zinco parece ser uma RMM adequada.

A RMM final proposta é aplicar regras locais ou nacionais para a distância mínima desde a fonte de água aberta na qual o estrume deve ser espalhado. Regulamentos semelhantes em matéria de controlo dos cursos de água abertos, desde a exposição aos nutrientes, são respeitados em conformidade com as Boas Práticas Agrícolas. Atualmente, não estão disponíveis dados específicos do zinco. No entanto, a capacidade das faixas tampão para reduzir cargas suspensas de sedimentos, que são a via predominante de transporte do zinco para cursos de água locais, pode ser utilizada como indicador. Estes dados de suporte sugerem que uma zona tampão de 3 m ou mais poderá reduzir o escoamento em 3 a 5 vezes. Apesar da falta de dados, pode aceitar-se que tal medida irá, muito provavelmente, reduzir o escoamento de zinco para cursos de água.

As RMM propostas cumprem os critérios estabelecidos na norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários em apoio das normas orientadoras do VICH GL6⁹ e GL 38¹⁰(EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, conforme indicado no documento de reflexão do CVMP relativo às RMM relacionadas com a avaliação de riscos ambientais dos medicamentos veterinários¹², exceto nos casos em que poderão não estar em consonância com a prática agrícola comum num Estado-Membro específico, por exemplo, nos Estados-Membros onde o comércio do estrume é habitual e, como tal, o agricultor poderá não ser a pessoa que espalha o estrume, ou nos casos em que o efeito da RMM não foi demonstrado de forma definitiva (por exemplo, zonas tampão). Não obstante, embora se reconheça que as RMM propostas têm deficiências, e que não é possível quantificar totalmente a medida em que estas reduzem o risco ambiental, é possível prever que as referidas RMM retardem a acumulação do zinco no meio ambiente.

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 (EMEA/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. Avaliação risco-benefício

Avaliação dos benefícios

A indicação proposta para o Gutal é para a prevenção da diarreia pós-desmame nos leitões. Uma vez que o pedido de Autorização de Introdução no Mercado foi apresentado em conformidade com n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE e a bioequivalência foi aceite, os benefícios terapêuticos para o Gutal são considerados os mesmos que os do medicamento de referência, ZincoTec - Óxido de Zinco 100% Pré-mistura para Alimento Medicamentoso, e não foram reavaliados enquanto parte deste procedimento.

Avaliação dos riscos

Considerando que o Estado-Membro de referência não notificou qualquer preocupação, a qualidade, a segurança do animal alvo, a segurança do utilizador, o impacto no desenvolvimento da resistência antimicrobiana e os resíduos não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Riscos para o meio ambiente

Devido à natureza intrínseca do zinco (não volátil e não degradável), o potencial para as PNEC serem eventualmente excedidas em resultado da aplicação contínua de estrume de animais tratados na terra durante um período de tempo prolongado constitui uma preocupação ambiental significativa, sobretudo no que diz respeito aos tipos de solos mais vulneráveis (solos que drenam livremente, ácidos e arenosos) e aos organismos dos compartimentos aquáticos. Após a aplicação contínua de estrume de animais tratados, até 2060, um risco ambiental (definido por valores $RQ > 1$) é observado em 4 de 19 cenários de solo, 5 de 15 cenários de água superficiais e em cada um dos 15 cenários de sedimentos. Identificou-se um risco a partir de 2020 para dois de 15 cenários de águas superficiais (solos ácidos arenosos) e para todos os 15 cenários de sedimentos. No entanto, é de notar que o nível de incerteza na caracterização dos riscos para o sedimento é consideravelmente maior do que para o solo ou as águas superficiais.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

Para reduzir o risco de acumulação do zinco nos compartimentos ambientais, propõe-se a inclusão de uma série de RMM na informação do medicamento. Em primeiro lugar, que o estrume não diluído de leitões tratados deve ser diluído antes de ser aplicado na terra (de modo a que o estrume tratado inclua 40% ou menos da mistura total). O medicamento não deve ser usado em explorações onde a diluição adequada do estrume não é possível. Em segundo lugar, como a biodisponibilidade do zinco varia entre os tipos de solos, o estrume de leitões tratados não deve ser espalhado nos tipos de solos que foram identificados como mais vulneráveis, ou seja, solos que drenam livremente, ácidos ($pH \leq 6$) e arenosos. Em terceiro lugar, para reduzir a acumulação do zinco, o estrume de animais tratados não deve ser espalhado na mesma área de terra em anos sucessivos. Por último, a SPC aconselha o cumprimento das medidas tomadas pelas autoridades locais/nacionais para impedir a entrada de estrume nas águas e o vazamento excessivo de minerais através da implementação de uma zona tampão. Embora se reconheça que as RMM propostas têm deficiências, e que não é possível quantificar totalmente a medida em que estas reduzem o risco ambiental, é possível prever que as referidas RMM retardem a acumulação do zinco no meio ambiente.

Avaliação da relação risco-benefício

Uma vez que o pedido de Autorização de Introdução no Mercado foi apresentado em conformidade com n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, os benefícios terapêuticos para o Gutal são considerados os mesmos que os do medicamento de referência, ZincoTec - Óxido de Zinco 100% Pré-mistura para Alimento Medicamentoso, e não são reavaliados nos termos deste procedimento.

Considerando que o Estado-Membro de referência não notificou qualquer preocupação, a qualidade, a segurança do animal alvo, a segurança do utilizador, o impacto no desenvolvimento da resistência antimicrobiana, os resíduos e a eficácia não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Esta consulta foi iniciada na sequência de preocupações relacionadas com a avaliação de riscos ambientais. Foi identificado um risco para o meio ambiente devido à acumulação do zinco, sobretudo para o compartimento aquático. Existe alguma incerteza quanto à escala deste risco. São propostas várias RMM, que se preveem que reduzam a acumulação do zinco.

Conclusão sobre a relação risco-benefício

O Gutal contém óxido de zinco como substância ativa. O óxido de zinco está incluído em medicamentos veterinários atualmente autorizados em diversos Estados-Membros da UE para utilização em suínos.

Uma vez que o pedido de Autorização de Introdução no Mercado foi apresentado em conformidade com n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE e a bioequivalência foi aceite, a relação risco-benefício para o Gutal é considerada equivalente à do medicamento de referência, ZincoTec - Óxido de Zinco 100% Pré-mistura para Alimento Medicamentoso.

Foi identificado um risco para o meio ambiente devido à acumulação do zinco, sobretudo para o compartimento aquático.

Em termos gerais, tal como sucede para os benefícios, preveem-se que outros riscos sejam os mesmos do medicamento de referência e não foram avaliados pelo CVMP.

O CVMP concluiu que as preocupações expressas pela França e pelos Países Baixos não devem impedir a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, desde que as medidas recomendadas de mitigação dos riscos, que se preveem que reduzam a acumulação do zinco, sejam adicionadas à informação do medicamento.

Fundamentos para a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Gutal 1000 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso para leitões

Depois de considerar todos os dados apresentados, o CVMP concluiu que:

- Esta consulta foi iniciada na sequência de preocupações relacionadas com a avaliação de riscos ambientais. Foi identificado um risco para o meio ambiente devido à acumulação do zinco, sobretudo para o compartimento aquático.
- Uma vez que o pedido de Autorização de Introdução no Mercado foi apresentado em conformidade com n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE e a bioequivalência foi aceite, a relação risco-benefício para o Gutal é considerada equivalente à do medicamento de referência, ZincoTec - Óxido de Zinco 100% Pré-mistura para Alimento Medicamentoso.
- No entanto, considera-se adequado que, tendo sido abordadas as preocupações ambientais do uso do Gutal e tendo sido identificado um risco ambiental resultante do uso de medicamentos veterinários contendo zinco, sejam tomadas outras medidas de gestão dos riscos para reduzir a acumulação do zinco nos compartimentos do solo, água e sedimentos.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão de Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos veterinários referidos no Anexo I, com alterações no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo do Estado-Membro de referência. O Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo alterados do Estado-Membro de referência estão estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Produto e folheto informativo

O Resumo das Características do Produto, rotulagem e folheto informativo são as versões finais estabelecidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes alterações:

Adicione o seguinte texto às secções relevantes da informação do produto:

Resumo das Características do Produto

4.5 Precauções especiais de utilização

Outras precauções relativas ao impacto no ambiente

O zinco é muito tóxico para organismos aquáticos, mas pode afetar o crescimento, sobrevivência e reprodução de plantas e animais aquáticos e terrestres. O zinco é persistente nos solos e pode acumular-se em sedimentos. A toxicidade dependerá das condições ambientes e dos tipos de habitat. O risco para o ambiente pode ser reduzido aderindo às seguintes medidas.

Ao espalhar estrume proveniente de animais tratados, a carga total máxima de zinco conforme definido nos regulamentos nacionais ou locais deve ser estritamente respeitada. O estrume não diluído de leitões tratados não deve ser aplicado no solo. A diluição com estrume de animais ou porcas não tratados é necessário para que a quantidade total de estrume de leitões tratados é o mais baixo possível é o mais baixo possível e nunca excede os 40%, a proporção quando o estrume de leitões desmamados e porcas é armazenado em conjunto. O produto nunca deve ser utilizado em quintas onde a mistura de estrume de animais tratados com estrume de animais não tratados não é possível.

A biodisponibilidade do zinco, e consequentemente o risco ambiental, varia entre tipos de solo. O estrume de leitões tratados não deve espalhado sobre tipos de solo vulneráveis, que tenham sido identificados como solos arenosos, bem drenados e ácidos ($\text{pH} \leq 6$).

O estrume contendo zinco não deve ser espalhado na mesma área de terra em anos sucessivos para evitar a acumulação de zinco, o que pode causar efeitos adversos no ambiente.

Ao espalhar estrume de animais tratados, a distância mínima até à água de superfície conforme definido nos regulamentos nacionais ou locais deve ser estritamente respeitada, e deve ser aplicada uma zona tampão mínima de 3 m, porque o estrume contém zinco, o que pode causar efeitos adversos no ambiente aquático.

5.3 Propriedades ambientais

O zinco é muito tóxico para organismos aquáticos e é persistente nos solos e sedimentos.

O zinco pode-se acumular no solo na sequência contínua de estrume de animais tratados; sendo os solos arenosos ácidos os mais vulneráveis.

A biodisponibilidade do zinco, e consequentemente o risco ambiental, varia entre os tipos de solo e condições ambientais (por ex., carbono orgânico dissolvido, cálcio e pH).

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamento veterinário não utilizado ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

EXTREMAMENTE PERIGOSO PARA PEIXES E VIDA AQUÁTICA. Não contamine a água de superfície ou valas com o produto ou recipientes usados.

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

Folheto informativo:

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS)

Outras precauções relativas ao impacto no ambiente

O zinco é muito tóxico para organismos aquáticos, mas pode afetar o crescimento, sobrevivência e reprodução de plantas e animais aquáticos e terrestres. O zinco é persistente nos solos e pode acumular-se em sedimentos. A toxicidade dependerá das condições ambientes e dos tipos de habitat. O risco para o ambiente pode ser reduzido aderindo às seguintes medidas.

Ao espalhar estrume proveniente de animais tratados, a carga total máxima de zinco conforme definido nos regulamentos nacionais ou locais deve ser estritamente respeitada. O estrume não diluído de leitões tratados não deve ser aplicado no solo. A diluição com estrume de animais ou porcas não tratados é necessário para que a quantidade total de estrume de leitões tratados é o mais baixo possível é o mais baixo possível e nunca excede os 40 %, a proporção quando o estrume de leitões desmamados e porcas é armazenado em conjunto. O produto nunca deve ser utilizado em quintas onde a mistura de estrume de animais tratados com estrume de animais não tratados não é possível.

A biodisponibilidade do zinco, e conseqüentemente o risco ambiental, varia entre tipos de solo. O estrume de leitões tratados não deve espalhado sobre tipos de solo vulneráveis, que tenham sido identificados como solos arenosos, bem drenados e ácidos ($\text{pH} \leq 6$).

O estrume contendo zinco não deve ser espalhado na mesma área de terra em anos sucessivos para evitar a acumulação de zinco, o que pode causar efeitos adversos no ambiente.

Ao espalhar estrume de animais tratados, a distância mínima até à água de superfície conforme definido nos regulamentos nacionais ou locais deve ser estritamente respeitada, e deve ser aplicada uma zona tampão mínima de 3 m, porque o estrume contém zinco, o que pode causar efeitos adversos no ambiente aquático.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA A ELIMINAÇÃO DE MEDICAMENTO VETERINÁRIO NÃO UTILIZADO OU DE DESPERDÍCIOS DERIVADOS DA UTILIZAÇÃO DESSES MEDICAMENTOS

EXTREMAMENTE PERIGOSO PARA PEIXES E VIDA AQUÁTICA. Não contamine a água de superfície ou valas com o produto ou recipientes usados.

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.