

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila, živalskih vrst, poti uporabe zdravila in imetnikov dovoljenja za promet/predlagateljev

Država članica (EU/EGP)	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Bolgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Ciper	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Češka republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.

Država članica (EU/EGP)	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Estonija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Francija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Nemčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Grčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.

Država članica (EU/EGP)	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Madžarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Irska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.

Država članica (EU/EGP)	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Luksemburg	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Nizozemska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Portugalska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.

Država članica (EU/EGP)	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Romunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Slovaška	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Slovenija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.
Združeno kraljestvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgija	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice	Pujski (odstavljeni pujski)	Za vključitev v suho krmo na registriranem mlinu. Samo za peroralno uporabo.

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Gutal 1000 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašičke

Splošen povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Gutal 1000 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašičke (*glejte Prilogo I*)

Uvod

Gutal 1000 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašičke (v nadaljnjem besedilu „Gutal“) vsebuje zdravilno učinkovino cinkov oksid. Študije so pokazale, da je cinkov oksid koristen pri prašičkih, pri katerih obstaja tveganje za pojav blage do zmerne driske. Predlagana indikacija za zdravilo Gutal je preprečevanje driske pri prašičkih po odstavitvi.

Predlagatelj Huvepharma NV je predložil vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Gutal po decentraliziranem postopku v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, ki se sklicuje na referenčno zdravilo ZincoTec Zinc Oxide 100 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico, ki je odobreno v Združenem kraljestvu. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je bila predložena Združenemu kraljestvu kot referenčni državi članici ter zadevnim državam članicam Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Cipru, Češki republiki, Danski, Estoniji, Franciji, Nemčiji, Grčiji, Madžarski, Irski, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Malti, Nizozemski, Poljski, Portugalski, Romuniji, Slovaški, Sloveniji in Španiji.

Med decentraliziranim postopkom so Belgija, Francija in Nizozemska prepoznale določena tveganja in menile, da bi odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Gutal lahko pomenila resno tveganje za okolje in da ukrepi za zmanjšanje tveganja, predlagani za obvladovanje tveganja, niso zadostni, da bi lahko obvladali ali preprečili stalno kopičenje cinka, poleg tega pa jih ne bi mogli izvajati na vseh prašičjih farmah. Ta vprašanja so ostala nerazrešena, zato je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, ki je bil predložen Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Med postopkom skupine CMD(v) je Belgija zaključila, da se dovoljenje za promet z zdravilom Gutal lahko odobri pod pogojem, da se v informacije o zdravilu vključijo ukrepi za zmanjšanje tveganja. Ker pa so vprašanja, ki sta jih izpostavili Francija in Nizozemska, ostala nerazrešena, zadevne države članice niso uspele doseči soglasja v zvezi z zdravilom, zato je bila zadeva dne 30. septembra 2014 predložena odboru CVMP v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES.

Odbor CVMP so zaprosili, naj poda svoje mnenje o vprašanjih, ki sta jih izpostavili Francija in Nizozemska, ter ugotovi, kakšno je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Gutal.

Ocena predloženih podatkov

V okviru tega postopka je moral odbor CVMP presoditi, ali bi uporaba zdravila Gutal za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje zdravilno učinkovino cinkov oksid, kovinsko snov, ki je opredeljena kot zelo strupena za vodne organizme, lahko predstavljala resno tveganje za okolje in ali so v tem primeru ukrepi za zmanjšanje tveganja ustrezni, da bi lahko z njimi zadovoljivo obvladali in/ali preprečili tveganje za okolje.

Podatki o učinku

Predvidene koncentracije brez učinka (PNEC), navedene v poročilu Evropske unije o oceni tveganja (EU RAR) za cink (2010)¹, so bile ocenjene kot zanesljive in zato primerne za uporabo pri opredelitvi tveganja, povezanega z zdravilom Gutal. Vendar so po koncu zbiranja podatkov za poročilo EU RAR (2010) postali na voljo dodatni podatki (npr. podatki, ki so jih v Združenem kraljestvu uporabili za

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

določitev okoljskega standarda kakovosti² za cink), ki jih je predlagatelj uporabil za določitev različnih vrednosti PNEC za vsak del okolja. Predlagatelj je predložil prepričljive povzetke dodatnih strokovno pregledanih študij, uporabljenih pri ocenjevanju učinka, ki niso bile vključene v poročilo EU RAR (2010), vključno z zaključkom o zanesljivosti in veljavnosti vsake študije. Čeprav podatki o končnih točkah iz ene od študij niso bili dovolj kakovostni, da bi jih lahko uporabili pri izračunu generične vrednosti PNEC, iz katere so izpeljane vrednosti PNEC za določena območja, je bilo ocenjeno, da izločitev podatkov o učinkih iz te študije ne bi pomembno spremenila izračunane vrednosti PNEC. Glede na zgoraj navedeno je sprejemljivo, da se vrednosti PNEC, ki jih je predlagal predlagatelj, uporabijo za opredelitev tveganja (izračun količnikov tveganja).

Izpostavljenost: kopičenje, biološka uporabnost in modelni izračun koncentracij cinka v okolju

Znano je, da zaradi fizikalnih in kemijskih lastnosti cinka (nehlapen in nerazgradljiv) stalno nanašanje gnoja zdravljenih živali na zemljo v okviru intenzivne prasičereje povzroči postopno povečanje koncentracije cinka v humusu, sčasoma pa tudi v drugih zadevnih delih okolja. Zato je samo še vprašanje časa, kdaj bodo v teh delih okolja presežene vrednosti PNEC.

Ključen dejavnik pri ocenjevanju tveganja za okolje, povezanega s kovinami, je določitev njihove biološke uporabnosti. Biološka uporabnost cinka v posameznem delu okolja (v tleh, vodi in usedlinah) je odvisna od različnih biotskih in abiotskih dejavnikov. Za vodno okolje je bila predvidena biološka uporabnost cinka v vodi določena s pomočjo orodja za oceno biološke uporabnosti kovin (Agencija Združenega kraljestva za okolje)³, uporabniku prijazne različice biotskega ligandskega modela, ki se uporablja za napoved biološko uporabnih kovin za različne vodne vrste (alge, vodne bolhe in ribe) in ki so ga uporabili in natančno dokumentirali v velikem številu strokovno pregledanih študij o cinku, ter s pomočjo podatkov, uporabljenih v poročilu EU RAR za cink (2010). Orodje za oceno biološke uporabnosti kovin (Metal Bioavailability Assessment Tool) zahteva manj vhodnih podatkov za napoved biološke uporabnosti cinka v vodi kot biotski ligandski model in se lahko uporabi za izračun vrednosti PNEC za določeno območje. Orodje za oceno biološke uporabnosti kovin temelji na izhodnih podatkih biotskih ligandskih modelov za cink in naboru podatkov, uporabljenih za izpeljavo okoljskega standarda kakovosti za cink, ter zahteva samo vhodne podatke za pH vode, raztopljeni organski ogljik in koncentracijo raztopljenega kalcija, ne upošteva pa prisotnosti drugih ionov, ki bi lahko vplivali na speciacijo cinka ter s tem na njegovo biološko uporabnost.

Kar zadeva tla, je biološka uporabnost v tleh odvisna od lastnosti, kot so pH, vsebnost organskega ogljika, kationska izmenjalna kapaciteta in vsebnost gline. Biološko uporaben delež cinka v tleh je majhen (< 1 %). Najpomembnejša dejavnika, ki določata biološko uporabnost (in s tem tudi strupenost za okolje) v tleh, sta vrsta tal in čas med vnosom cinka v tla ter preskusom strupenosti („staranje“). Na primer: tla, ki so kontaminirana že dlje časa, so manj strupena kot tla, ki so bila pravkar kontaminirana z zdravilom. Zato je bil določen faktor „staranja“ 3, ki se je uporabil pri izračunu vrednosti PNEC za določeno območje. Vrednosti PNEC za določeno območje so bile za zdravilo Gutal izračunane z Excelovim orodjem za izračun vrednosti PNEC za tla (ki ga je razvilo podjetje Arche Consulting)⁴, ki vključuje parametre, pomembne za določitev biološke uporabnosti cinka v tleh, kot so pH, vsebnost organskih snovi in gline ter kationska izmenjalna kapaciteta.

Kar zadeva sedimentne sisteme, je od izpeljave (EU RAR, 2010) predvidene okoljske koncentracije (PEC) za sedimente prišlo do pomembnih sprememb v načinu določanja koncentracij v sedimentih. Biološko uporabnost kovin v sedimentih naj bi bilo mogoče napovedati z merjenjem vsebnosti v kislini hlapnega

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/>

sulfida (acid volatile sulphide – AVS) in sočasno ekstrahiranih kovin (simultaneously extracted metal – SEM) v sedimentih. Ostala parametra, ki vplivata na (zmanjšujeta) biološko uporabnost cinka v sedimentih, sta prisotnost oborjenih mineralnih faz, npr. železovih (oksi)hidroksidov in manganovih oksidov, ter vsebnost organskih snovi v sedimentih.

Cink se močno veže na AVS in postane biološko neuporaben, kar bi omogočilo popravek ocene izpostavljenosti za biološko uporabnost kovin v sedimentnih sistemih (ECHA 2014)⁵. AVS proizvajajo bakterije v anoksičnih sedimentih. V času priprave poročila EU RAR za cink (2010) je bilo na voljo premalo podatkov o učinkih oziroma izpostavljenosti, da bi lahko upoštevali vpliv teh dveh parametrov (AVS/SEM) na biološko uporabnost cinka v sedimentih. Biološka uporabnost zato ni bila upoštevana pri izračunih izpostavljenosti (določanju vrednosti PEC), kar pomeni, da v oceni tveganja ni bil upoštevan biološko uporaben delež cinka, temveč skupne koncentracije cinka (biološko uporabnega in neuporabnega). Ker so torej prisotne presežne količine AVS in se tvorijo cinkovi sulfidi, je lahko PNEC znatno presežena, preden je mogoče opaziti kakršne koli škodljive učinke. Kar zadeva posamezna območja, so za sedimente popravki vrednosti PNEC za biološko uporabnost na osnovi vsebnosti AVS/SEM v sedimentu mogoči, če so na voljo potrebni podatki – vendar pa je tovrstnih podatkov zelo malo. Medtem ko je torej tla in površinske vode mogoče popraviti za biološko uporabnost, takšen popravek v tej oceni tveganja za okolje ni mogoč za izračun vrednosti PEC za sedimente.

Zaradi dejstva, da smernice VICH in CVMP za oceno tveganja za okolje II. faze za zdravila za uporabo v veterinarski medicini niso primarno razvite za anorganske molekule, veliko predpostavk in modelov izpostavljenosti, opisanih v smernicah, ni primernih za snov, kot je cink. Zato je bil za izboljšanje ocene tveganja za zdravilo Gutal uporabljen model, ki ga je agencija EFSA uporabila za oceno izpostavljenosti okolja, povezane z uporabo cinkovega oksida kot krmnega dodatka, tj. vmesni dinamični model za kovine (Intermediate Dynamic Model for Metal – IDMM), ki so ga razvili Monteiro in sodelavci (2010)⁶, saj je bil ta model ocenjen kot ustrezen, ker se lahko uporablja za anorganske snovi.

Ovrednoteni sta bili stopnja kopičenja in časovna odvisnost za različne dele okolja. Model IDMM napove dolgoročno masno bilanco kovin na podlagi opredeljenega vnosa (npr. uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini) in odvzema (odvzem snovi s pridelki, staranje) in je predvidel, da se bo cink ob stalnem nanašanju gnoja kopičil v tleh, pri čemer bodo najbolj ranljiva kislja peščena tla, saj se v teh tleh cink kopiči hitreje kot v drugih vrstah tal, zanje pa je značilno tudi večje odvodnjavanje in odtekanje cinka v površinske vode.

Podpornih terenskih študij o kopičenju cinka v tleh je zelo malo, razpoložljivi podatki pa so dvoumni ali ne povsem zanesljivi, saj med drugim ne odražajo pričakovanega vzorca nanašanja gnoja po uporabi cinkovega oksida v prašičereji in vrst tal, reprezentativnih za celotno Evropo.

Vendar pa v nasprotju s pristopi iz smernic CVMP/VICH model IDMM napove usodo in obnašanje cinka v tleh, razlikuje območja glede na občutljivost za cink ter upošteva staranje cinka, vire morebitnih strupenih snovi v okolju in količino naravno prisotnih snovi v okolju. Prav tako model IDMM upošteva več delov tal ter pretok snovi med njimi in vodnim okoljem.

Po drugi strani obstaja več nejasnosti, povezanih z uporabo modela IDMM za napovedovanje izpostavljenosti okolja cinku zaradi uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, med drugim glede hidroloških vplivov ter vpliva organskega ogljika in staranja kovin. Poleg tega zaradi dejstva, da model ni bil na voljo odboru CVMP, ni bilo mogoče oceniti primernosti privzetih vhodnih parametrov niti ni bilo mogoče uporabiti modela z uporabo podatkov o odmerkih, specifičnih za cink. Tako je bila izpostavljenost pri ustreznih odmerkih, značilnih za uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini,

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>

ki vsebujejo cink, izračunana iz vnaprej določenih stopenj obremenitve v modelu IDMM. Vendar pa je pri odmerkih, večjih od tistih, izračunanih z modelom IDMM (EFSA, 2012)⁷, potrebna ekstrapolacija, pri čemer razmerje med stopnjo obremenitve s cinkom in vrednostmi PEC, izračunanimi z modelom IDMM, ni linearno, zaradi česar bi bila lahko vprašljiva veljavnost ekstrapoliranih vrednosti PEC pri največjih odmerkih cinka. Kljub tem nejasnostim je bilo ob odsotnosti boljše alternative ocenjeno, da se z modelom IDMM lahko pridobi sprejemljiva ocena tveganja, ki ga za okolje predstavlja uporaba zdravila Gutal. Opravljena je bila tudi validacija modela IDMM s primerjavo napovedi modela z objavljenimi podatki o spremljanju uporabe cinka. Čeprav so bili na voljo omejeni podatki, so rezultati pokazali, da je model pravilno napovedal koncentracije cinka v tleh, manj točno pa koncentracije v površinskih vodah in sedimentih. Pri obravnavanju validacije modelov za ocenjevanje mehanizmov okolja (npr. IDMM in FOCUS⁸), kjer je validacija povezana z dokazovanjem trditev o uporabnosti napovedi glede na predvideno uporabo ali namen, je treba uporabiti pragmatičen pristop. Modeli zaradi svojih lastnosti pomanjkljivo prikazujejo proučevani sistem, vendar zaradi tega ni mogoče trditi, da niso zelo uporabni in primerni za široko uporabo. Podatki o validaciji modela IDMM so omejeni, vendar zadostni, da je mogoče potrditi, da se model lahko uporabi za pridobitev obsežne pragmatične ocene izpostavljenosti okolja cinku. Poleg tega je bilo ocenjeno, da je model IDMM glede na to, da ga je upoštevala tudi agencija EFSA pri ocenjevanju izpostavljenosti cinku, primeren za oceno zdravil za uporabo v veterinarski medicini za pridobitev ocene izpostavljenosti okolja.

Ocena tveganja

Tveganje za posamezen del okolja po obširnem nanosu gnoja na zemljo so ocenili tako, da so primerjali vrednosti PEC in PNEC za vsak scenarij v modelu FOCUS ob treh časovnih točkah (leta: 2020, 2040, 2060), pri čemer so uporabili dva odmerka: odmerek cinka v najslabšem možnem primeru ($7 \text{ kg ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$) in manjši odmerek cinka ($4 \text{ kg ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$). Pri zemeljskem in vodnem delu okolja je bilo tveganje ($KT > 1$) ugotovljeno pri 4 od 19 scenarijev za odmerek v najslabšem možnem primeru in pri 5 od 15 scenarijev za manjši odmerek od leta 2060 naprej. Pri dveh scenarijih v modelu FOCUS (kisla, peščena tla) so bili količniki tveganja (KT) > 1 pri obeh stopnjah obremenitve in ob vseh časovnih točkah. Tveganje je bilo ugotovljeno pri vseh scenarijih za sedimente v modelu FOCUS pri obeh stopnjah obremenitve in ob vseh časovnih točkah. Rezultati ocene tveganja za okolje za zdravilo Gutal so skladni z zaključki iz poročila agencije EFSA za cink, da obstaja morebitna nevarnost za okolje, povezana z vodnim delom okolja (vključno s sedimenti), pri čemer so najbolj ranljiva kisla, peščena in dobro propustna tla.

Da bi bolje prikazali tveganja, povezana z odmerki, ki veljajo za posebej relevantne pri uporabi zdravila Gutal in znašajo $8,2 \text{ kg cinka ha}^{-1} \text{ y}^{-1}$, $7,2 \text{ kg cinka ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg cinka ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ ter $2,8 \text{ kg cinka ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, so (linearno) ekstrapolirali količnike tveganja iz odmerkov 4 in $7 \text{ kg cinka ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$. Linearna ekstrapolacija je vprašljiva, saj vpleteni procesi niso linearni. Predloženi podatki kažejo, da so prisotne napake, ki so bolj izražene pri sedimentih in pri majhnih obremenitvah. Kljub tem nejasnostim se ob upoštevanju narave zdravilne učinkovine, ki je anorganska molekula, in težav pri oceni tveganja za okolje za spojino, ki ni obravnavana v veljavnih smernicah CVMP/VICH, ki so jih opažali skozi celoten postopek obravnavanja vloge, lahko zaključi, da ocenjene vrednosti PEC, ekstrapolirane iz izhodnih podatkov modela IDMM, zadovoljivo odražajo izpostavljenost okolja, da se lahko uporabijo pri opredelitvi tveganja za zdravilo Gutal.

Čeprav vseh vrednosti PEC za posamezne dele okolja ni mogoče preveriti, ker model IDMM ni bil na voljo, se zdijo precej konzervativne, saj je bil upoštevan razumen najslabši možni scenarij izpostavljenosti, tj. stalno nanašanje nerazredčenega gnoja do leta 2060. Kar zadeva vrednosti PEC za sedimente, niso upoštevani dejavniki kopičenja (npr. usedanje, resuspenzija in zakopavanje cinka),

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/>

predpostavlja se, da so suspendirani sedimenti reprezentativni za odložene sedimente, in niso upoštevane koncentracije v kislini hlapnih sulfidov. Slednji lahko zmanjšajo biološko uporabnost cinka, zato so kljub temu, da so koncentracije spremenljive, lahko vrednosti PNEC na območjih, kjer nastajajo cinkovi sulfidi, znatno presežene, preden je mogoče opaziti kakršne koli škodljive učinke.

Kombinacija konzervativne vrednosti PNEC (brez upoštevanja biološke uporabnosti) in PEC bi lahko privedla do precenjenega tveganja zaradi cinka v sedimentih. Vrednosti PEC, izračunane z modelom IDMM, so najtočnejše za tla, manj točne pa za površinske vode in še manj za sedimente. Vendar pa je očitno, da bodo količniki tveganja za vse dele okolja preseženi bodisi takoj (sedimenti) ali sčasoma (tla ter podzemne in površinske vode), zato je ta tveganja treba ustrezno zmanjšati. Ker cink spada med kovine, običajne splošne predpostavke o degradaciji zanj ne veljajo, zato bo tveganje, ko bodo kritične koncentracije enkrat presežene, težko obvladati.

Na splošno je očitno, da bo dolgotrajna stalna uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cink, povzročila postopen čisti vnos cinka v okolje. Ne glede na to, kateri model in odmerki se uporabijo, je pri izračunu tveganja za okolje samo vprašanje časa, kdaj se bo to tveganje spremenilo.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Za boljšo obravnavo zadevnih ukrepov za zmanjšanje tveganja je predlagatelj zagotovil vrednosti KT za alternativne odmerke z linearno ekstrapolacijo rezultatov, dobljenih z modelom IDMM za odmerka cinka 4 in 7 kg ha⁻¹ a⁻¹. Kljub nejasnostim v zvezi z linearno ekstrapolacijo rezultatov, dobljenih z modelom IDMM, je bilo ocenjeno, da vrednosti PEC, ekstrapolirane iz izhodnih podatkov modela IDMM, zadovoljivo odražajo izpostavljenost okolja, da se lahko uporabijo pri opredelitvi tveganja za zdravilo Gutal. Trenutno ni jasno, kateri naj bi bil razumen najslabši možni scenarij izpostavljenosti glede na količino nanesenega gnoja. Vseeno pa so bila za vsak del okolja pri določenih scenarijih ugotovljena tveganja pri vsakem proučevanem odmerku.

V okviru ukrepov za zmanjšanje tveganja in ob upoštevanju potrebe po preprečevanju kopičenja cinka v delih okolja v koncentracijah nad vrednostmi PNEC je bilo predlagano, da se nerazredčen gnoj zdravljenih prašičkov ne bi smel nanašati na zemljo in da bi se gnoj zdravljenih živali razredčil z gnojem nezdravljenih živali, tako da bi gnoj zdravljenih živali predstavljal največ 40 % celotne mešanice. Na območjih, kjer poteka obsežna prašičreja, veljajo strožja pravila in nadzor nad uporabo gnojil, vendar je upoštevanje teh priporočil prostovoljno, dobra kmetijska praksa pa se med državami članicami razlikuje. Vendar pa bi s tem ukrepom upočasnili kopičenje cinka in s tem zmanjšali tveganje za posamezne dele okolja. Običajno so prašički in svinje na isti kmetiji, kar omogoča redčenje gnoja zdravljenih prašičkov. Tudi tam, kjer kombinirano shranjujejo različne vrste gnoja, bi gnoj prašičkov predstavljal največ 40 % mešanice. Zdravilo se ne sme uporabljati na kmetijah, kjer redčenje gnoja ni mogoče. Čeprav bi s tem ukrepom za zmanjšanje tveganja zelo verjetno zmanjšali tveganje za vse dele okolja, bi lahko bilo tveganje za površinske vode in še zlasti sedimente še vedno prisotno.

Da bi omejili izgubo hranil in eutrofikacijo, naj se v skladu z dobro kmetijsko prakso gnoj ne bi trosil po ranljivih tleh (kislih, dobro propustnih, peščenih tleh). Čeprav se dobra kmetijska praksa med državami članicami razlikuje in je njeno izvajanje prostovoljno, bi podoben ukrep za zmanjšanje tveganja lahko bil praktičen in primeren tudi za zdravilo Gutal. Primeren ukrep za zmanjšanje tveganja bi bilo tudi priporočilo, da se je treba izogibati trošenju gnoja po istem predelu zemlje več let zapored, s čimer bi upočasnili kopičenje cinka.

Zadnji predlagani ukrep za zmanjšanje tveganja pa je uvedba lokalnih in nacionalnih pravil o najmanjši razdalji od odprtih voda, na kateri se lahko trosi gnoj. Podobni predpisi v zvezi z zaščito odprtih vodotokov pred izpostavljenostjo hranilom naj bi se že upoštevali v skladu z dobro kmetijsko prakso. Podatki, specifični za cink, trenutno niso na voljo, vendar se lahko kot vodilo uporabi sposobnost varovalnih pasov, da zmanjšajo obremenitev suspendiranih sedimentov, ki v glavnem prenašajo cink v

lokalne vodotoke. Ti podporni podatki kažejo, da bi varovalni pas 3 m ali več lahko zmanjšal odtekanje cinka za 3- do 5-krat. Kljub pomanjkanju podatkov je mogoče zaključiti, da bi takšen ukrep zelo verjetno zmanjšal odtekanje cinka v vodotoke.

Predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja izpolnjujejo merila iz smernic CVMP za oceno vpliva zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicam VICH GL6⁹ in GL38¹⁰ (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, kot je navedeno v strokovni presoji ukrepov za zmanjšanje tveganja, povezanih z oceno tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, odbora CVMP¹², razen v primerih, ko niso skladni z običajno kmetijsko prakso v določeni državi članici, na primer v državah članicah, kjer je pogosto trgovanje z gnojem, zaradi česar kmet ni nujno oseba, ki trosi gnoj, in v primerih, ko vpliv ukrepov za zmanjšanje tveganja ni bil nedvoumno dokazan (npr. varovalni pasovi). Čeprav je bilo ugotovljeno, da imajo predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja pomanjkljivosti, niti ni mogoče povsem jasno določiti, v kolikšni meri bodo zmanjšali tveganje za okolje, je mogoče pričakovati, da bodo upočasnili kopičenje cinka v okolju.

1. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocena koristi

Predlagana indikacija za zdravilo Gutal je preprečevanje driske pri prašičkih po odstavitvi. Ker je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložena v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES in ker je bila biološka enakovrednost potrjena, se šteje, da so terapevtske koristi zdravila Gutal enake kot pri referenčnem zdravilu ZincoTec - Zinc Oxide 100 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico, zato v okviru tega postopka niso bile ponovno ovrednotene.

Ocena tveganja

V tem napotitvenem postopku niso ocenjevali kakovosti, varnosti za ciljne živali, varnosti za uporabnika, vpliva na razvoj protimikrobne odpornosti in ostankov, saj referenčna država članica ni priglasila nobenega pomisleka.

Tveganje za okolje

Zaradi naravnih lastnosti cinka (nehlapen in nerazgradljiv) možnost, da bi bile zaradi dolgotrajnejšega stalnega nanašanja gnoja zdravljenih živali na zemljo sčasoma presežene vrednosti PNEC, predstavlja veliko nevarnost za okolje, zlasti za najranljivejše vrste tal (kisla, dobro propustna, peščena tla) in organizme vodnih delov okolja. Ob stalnem nanašanju gnoja zdravljenih živali naj bi bilo do leta 2060 tveganje za okolje (določeno z vrednostmi $KT > 1$) prisotno pri 4 od 19 scenarijev za tla, 5 od 15 scenarijev za površinske vode in pri vseh 15 scenarijih za sedimente. Tveganje od leta 2020 je bilo ugotovljeno za dva od 15 scenarijev za površinske vode (kisla, peščena tla) in za vseh 15 scenarijev za sedimente. Vendar pa je bilo ugotovljeno, da je opredelitev tveganja za sedimente veliko bolj negotova kot za tla in površinske vode.

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

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Da bi zmanjšali tveganje, povezano s kopičenjem cinka v različnih delih okolja, je bilo predlagano, da se v informacije o zdravilu vključi več ukrepov za zmanjšanje tveganja. Prvi ukrep je, da je treba nerazredčen gnoj zdravljenih prašičkov pred nanosom na zemljo razredčiti (tako da gnoj zdravljenih živali predstavlja največ 40 % celotne mešanice). Zdravilo se ne sme uporabljati na kmetijah, kjer gnoja ni mogoče ustrezno razredčiti. Drugi ukrep je, da se zaradi različne biološke uporabnosti cinka v različnih vrstah tal gnoj zdravljenih prašičkov ne sme trositi po vrstah tal, ki so opredeljena kot najranljivejša – to so dobro propustna, kislja ($\text{pH} \leq 6$), peščena tla. Tretji ukrep je, da se gnoj zdravljenih živali ne sme trositi po istem predelu zemlje več let zapored, s čimer naj bi zmanjšali kopičenje cinka. Zadnji ukrep pa je priporočilo v povzetku glavnih značilnosti zdravila o upoštevanju ukrepov lokalnih/nacionalnih organov oblasti, ki določajo varovalni pas, ki preprečuje vnos gnoja v vode ter čezmerno odtekanje mineralov. Čeprav je bilo ugotovljeno, da imajo predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja pomanjkljivosti, niti ni mogoče povsem jasno določiti, v kolikšni meri bodo zmanjšali tveganje za okolje, je mogoče pričakovati, da bodo upočasnili kopičenje cinka v okolju.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ker je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložena v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, se šteje, da so terapevtske koristi zdravila Gutal enake kot pri referenčnem zdravilu ZincoTec - Zinc Oxide 100 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico, zato v okviru tega postopka niso bile ponovno ovrednotene.

V tem napotitvenem postopku niso ocenjevali kakovosti, varnosti za ciljne živali, varnosti za uporabnika, vpliva na razvoj protimikrobne odpornosti, ostankov in učinkovitosti, saj referenčna država članica ni priglasila nobenega pomisleka.

Ta napotitveni postopek je bil sprožen zaradi zadržkov v zvezi z oceno tveganja za okolje. Ugotovljeno je bilo tveganje za okolje zaradi kopičenja cinka, zlasti tveganje za vodno okolje. Obseg tega tveganja ni povsem jasen. Predlaganih je bilo več ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki naj bi zmanjšali kopičenje cinka.

Zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Zdravilo Gutal vsebuje zdravilno učinkovino cinkov oksid. Cinkov oksid je sestavina zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v več državah članicah EU za uporabo pri prašičih.

Ker je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložena v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES in ker je bila biološka enakovrednost potrjena, se šteje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Gutal enako kot pri referenčnem zdravilu ZincoTec - Zinc Oxide 100 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico.

Ugotovljeno je bilo tveganje za okolje zaradi kopičenja cinka, zlasti tveganje za vodno okolje.

Na splošno je mogoče pričakovati, da bodo druga tveganja, tako kot koristi, enaka kot pri referenčnem zdravilu, zato jih odbor CVMP ni ovrednotil.

Odbor CVMP je zaključil, da zadržki, ki sta jih izpostavili Francija in Nizozemska, ne bi smeli preprečiti odobritve dovoljenj za promet z zdravilom pod pogojem, da se v informacije o zdravilu vključijo priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki naj bi zmanjšali kopičenje cinka.

Podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Gutal 1000 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašičke

Ob upoštevanju vseh predloženih podatkov je odbor CVMP zaključil naslednje:

- ta napotitveni postopek je bil sprožen zaradi zadržkov v zvezi z oceno tveganja za okolje. Ugotovljeno je bilo tveganje za okolje zaradi kopičenja cinka, zlasti tveganje za vodno okolje;
- ker je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložena v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES in ker je bila biološka enakovrednost potrjena, se šteje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Gutal enako kot pri referenčnem zdravilu ZincoTec - Zinc Oxide 100 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico;
- vendar pa je ob upoštevanju razprave o okoljskih nevarnostih, povezanih z uporabo zdravila Gutal, in ugotovljenega tveganja za okolje, povezanega z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cink, primerno, da se sprejmejo dodatni ukrepi za obvladovanje tveganja, ki bodo zmanjšali kopičenje cinka v tleh, vodah in sedimentih.

Odbor CVMP je zato priporočil odobritev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v Prilogi I, skupaj s spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo referenčne države članice. Spremenjeni povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo referenčne države članice sta opredeljena v Prilogi III.

Priloga III

**Dopolnila, ki se vključijo v ustrezna poglavja povzetka
glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo**

Veljaven povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, dogovorjene med zasedanjem skupine za koordinacijo z naslednjimi spremembami:

Dodati naslednje besedilo v ustreznih poglavjih glede informacije o zdravilu:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Drugi previdnostni ukrepi glede vpliva na okolje

Cink je zelo toksičen za vodne organizme in lahko vpliva na rast, preživetje in reprodukcijo vodnih in kopenskih rastlin in živali. Cink vztraja v tleh in se lahko zbira v sedimentih. Toksičnost je odvisna od okoljskih pogojev in habitatnih tipov. Tveganje za okolje se lahko zmanjša ob upoštevanju naslednjih ukrepov.

Pri širjenju gnoja zdravljenih živali je treba strogo upoštevati največjo obremenitev cinka, določeno v nacionalnih ali lokalnih predpisih. Nerazredčeni gnoj zdravljenih živali ni dovoljeno nanašati na zemljo. Potrebno je redčenje z gnojem nezdravljenih živali ali svinj, tako da je skupni znesek gnoja zdravljenih pujskov čim nižji in nikoli ne presega 40 odstotkov, kar je razmerje, ko se gnoj odstavljenih pujskov in svinj shranjuje skupaj. Zdravila ne uporabljati na kmetijah, kjer ni možno mešanje gnoja zdravljenih živali z gnojem nezdravljenih živali.

Biološka razpoložljivost cinka in tako okoljskega tveganja se razlikuje glede na vrsto tal. Gnoja zdravljenih pujskov ne širiti na ranljivih vrstah tal, ki so prepoznane kot izsuševana, kisla ($\text{pH} \leq 6$) in peščena tla.

Gnoj, ki vsebuje cink, ne razvažati na iste površine v zaporednih letih, da se izognete zbiranju cinka, ki lahko povzroči škodljive vplive na okolje.

Pri razvozu gnoja zdravljenih živali je treba strogo upoštevati minimalno razdaljo do površinskih voda, kot je določena v nacionalnih in lokalnih predpisih, ter vsaj minimalni zaščitni pas 3 m, saj gnoj vsebuje cink, ki lahko škodljivo vpliva na vodne organizme.

5.3 Okoljske lastnosti

Cink je zelo toksičen za vodne organizme in vztraja v tleh in sedimentih.

Cink se lahko zbira v prsti po stalni uporabi gnoja zdravljenih živali; najbolj občutljive so kisla, peščena tla.

Biološka razpoložljivost cinka in tako okoljsko tveganje se razlikuje med vrstami prsti in okoljskimi pogoji (npr. raztopljen organski ogljik, kalcij in pH).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

IZJEMNO NEVARNO ZA RIBE IN ŽIVLJENJE V VODI. Površinskih vod ali jarkov ne onesnažite z zdravilom ali uporabljenimi posodo.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo:

12. POSEBNA OPOZORILA

Drugi previdnostni ukrepi glede vpliva na okolje

Cink je zelo toksičen za vodne organizme in lahko vpliva na rast, preživetje in reprodukcijo vodnih in kopenskih rastlin in živali. Cink vztraja v tleh in se lahko zbira v sedimentih. Toksičnost je odvisna od okoljskih pogojev in habitatnih tipov. Tveganje za okolje se lahko zmanjša ob upoštevanju naslednjih ukrepov.

Pri širjenju gnoja zdravljenih živali je treba strogo upoštevati največjo obremenitev cinka, določeno v nacionalnih ali lokalnih predpisih. Nerazredčeni gnoj zdravljenih živali ni dovoljeno nanašati na zemljo. Potrebno je redčenje z gnojem nezdravljenih živali ali svinj, tako da je skupni znesek gnoja zdravljenih pujskov čim nižji in nikoli ne presega 40 odstotkov, kar je razmerje, ko se gnoj odstavljenih pujskov in svinj shranjuje skupaj. Zdravila ne uporabljati na kmetijah, kjer ni možno mešanje gnoja zdravljenih živali z gnojem nezdravljenih živali.

Biološka razpoložljivost cinka in tako okoljskega tveganja se razlikuje glede na vrsto tal. Gnoja zdravljenih pujskov ne širiti na ranljivih vrstah tal, ki so prepoznana kot izsuševana, kisla ($\text{pH} \leq 6$) in peščena tla.

Gnoj, ki vsebuje cink, ne razvažati na iste površine v zaporednih letih, da se izognete zbiranju cinka, ki lahko povzroči škodljive vplive na okolje.

Pri razvozu gnoja zdravljenih živali je treba strogo upoštevati minimalno razdaljo do površinskih voda, kot je določena v nacionalnih in lokalnih predpisih, ter vsaj minimalni zaščitni pas 3 m, saj gnoj vsebuje cink, ki lahko škodljivo vpliva na vodne organizme.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

IZJEMNO NEVARNO ZA RIBE IN ŽIVLJENJE V VODI. Površinskih vod ali jarkov ne onesnažite z zdravilom ali uporabljenimi posodo.

Vsako neporabljenega zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.