

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsformer, styrkor för de veterinärmedicinska produkterna, djurarter, administreringssätt, sökande i medlemsstaterna

Medlemsstat (EU/EEA)	Sökande	Produktnamn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsätt
Österrike	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Cypern	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Tjeckien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.

Medlemsstat (EU/EEA)	Sökande	Produktnamn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsätt
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Frankrike	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Tyskland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Grekland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Ungern	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.

Medlemsstat (EU/EEA)	Sökande	Produktnamn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsätt
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Lettland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Luxemburg	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Malta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Nederländerna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.

Medlemsstat (EU/EEA)	Sökande	Produktnamn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsätt
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Rumänien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Slovakien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Slovenien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.

Medlemsstat (EU/EEA)	Sökande	Produktnamn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringssätt
Storbritannien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgien	Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinc oxide	1000 g/kg	Förblandning för medicinfoder	Spädgris (avvanda kultingar)	För blandning i torrfoder vid registrerad kvarn. Endast för oralt bruk.

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av
godkännande för försäljning av Gutal 1000 g/kg premix till
medicinfoder för smågrisar**

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Gutal 1000 g/kg premix till medicinfoder för smågrisar (*se bilaga I*)

Inledning

Gutal 1000 g/kg premix till medicinfoder för smågrisar (nedan kallad "Gutal") innehåller zinkoxid som aktiv substans. Zinkoxid har i studier visat sig gynnsamt hos smågrisar som riskerar att utveckla lindrig till måttlig diarré. Den föreslagna indikationen för Gutal är förebyggande av avvänjningsdiarré hos smågrisar.

Sökanden Huvepharma NV lämnade in en ansökan om godkännande för försäljning, via det decentraliserade förfarandet, för Gutal enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, med hänvisning till referensläkemedlet ZincoTec zinkoxid 100 procent premix till medicinfoder som är godkänd i Storbritannien. Ansökan om godkännande för försäljning lämnades in till Storbritannien som referensmedlemsstat och Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike som berörda medlemsstater.

Risker identifierades under det decentraliserade förfarandet av Belgien, Frankrike och Nederländerna, som ansåg att godkännandet för försäljning av Gutal kan utgöra en potentiellt allvarlig risk för miljön och att de riskreducerande åtgärder som föreslagits för kontroll av risken inte räcker för att kontrollera eller förhindra fortlöpande ackumulering av zink och att de dessutom inte är möjliga att genomföra på alla svingårdar. Dessa frågor förblev olösta och därför inleddes en hänskjutning enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – veterinärmedicinska läkemedel (CMD(v)). Under CMD(v):s förfarande drog Belgien slutsatsen att ett godkännande för försäljning för Gutal endast kan beviljas om riskreducerande åtgärder inkluderas i produktinformationen. Eftersom de frågor som tagits upp av Frankrike och Nederländerna förblev olösta lyckades inte de berörda medlemsstaterna nå en överenskommelse beträffande produkten, varför ärendet hänsköts till CVMP den 30 september 2014 i enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG.

CVMP ombads avge ett yttrande om de farhågor som Frankrike och Nederländerna uttryckt samt dra slutsatser om nytta-riskförhållandet för Gutal.

Bedömning av inlämnade data

I detta förfarande ombads CVMP att överväga om användningen av Gutal, ett veterinärmedicinskt läkemedel innehållande metallen zinkoxid som aktiv substans, som är klassificerat som mycket giftigt för vattenorganismer, kan utgöra en potentiellt allvarlig risk för miljön och om så är fallet, huruvida riskreducerande åtgärder kan anses vara relevanta för att i tillräcklig grad kontrollera och/eller förhindra miljöriskerna.

Effektdata

De förutsedda nolleffektkoncentrationerna (PNEC, "predicted no effect concentrations") i EU:s riskbedömningsrapport (EU RAR) om zink (2010)¹ anses tillförlitliga och därför lämpliga för användning i riskkaraktäriseringen av Gutal. Men eftersom datasökningen för EU RAR (2010) var slutförd har fler

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

data blivit tillgängliga (t.ex. de som används för upprättandet av Storbritanniens miljökvalitetsstandard² för zink), och användes av sökanden för att fastställa olika PNEC-värden för varje del av miljön. Sökanden tillhandahöll robusta sammanfattningar av de kompletterande sakkunnigbedömda studier som användes i effektbedomningen som inte ingick i EU RAR (2010), inräknat en slutsats om tillförlitligheten och validiteten för varje studie. Även om effektmåttuppgifterna från en studie inte höll tillräcklig kvalitet för att användas vid beräkningen av det generiska PNEC-värdet från vilket de platsspecifika PNEC-värdena härletts, godtas det att utelämnningen av effekttuppgifterna från denna enda studie inte skulle signifikant ändra det beräknade PNEC. Med tanke på detta kan användningen av sökandens föreslagna PNEC-värden godtas för riskkaraktäriseringen (beräkning av riskkvoter).

Exponering: ackumulering, biotillgänglighet och modellberäkning av zinkkoncentrationer i miljön

Till följd av zinks fysikalisk-kemiska egenskaper (icke-flyktig och ej nedbrytbar) kan det konstateras att återkommande spridning av gödsel från behandlade djur på marken vid tillämpning av intensiv svinuppfödning kommer att ge en gradvis ökad zinkkoncentration i matjorden, vilket med tiden följs av en ökning i andra relevanta delar av miljön. Det kommer därför bara vara en tidsfråga innan ett PNEC-värde överskrids i dessa delar av miljön.

Vid bedömningen av miljörisker av metaller är det av avgörande betydelse att bestämma deras biotillgänglighet. För varje del av miljön (jord, vatten och sediment), är zinks biotillgänglighet beroende av olika biotiska och abiotiska faktorer. I vattenmiljön har zinks biotillgänglighet i vatten förutsetts genom verktyget för bedömning av metalls biotillgänglighet ("Metal Bioavailability Assessment Tool" , United Kingdom Environment Agency)³, en användarvänlig version av den biotiska ligandmodellen ("Biotic Ligand Model"), en modell som används för att förutse de biotillgängliga metallerna för olika vattenlevande arter (alger, dafnia och fisk) och som har använts och rapporterats i ett stort antal sakkunnigbedömda studier för zink, och där uppgifterna har använts i EU RAR för zink (2010). Verktyget för bedömning av metalls biotillgänglighet kräver färre inlagda data för att förutse zinks biotillgänglighet i vatten än den biotiska ligandmodellen, och kan användas för att beräkna platsspecifika PNEC-värden. Verktyget för bedömning av metalls biotillgänglighet är baserat på utflödena från den biotiska ligandmodellen för zink och datasetet som används vid härledning av miljökvalitetsstandarden för zink, och kräver bara att data läggs in för pH i vatten, upplöst organiskt kol och upplöst kalciumkoncentration, men tar inte hänsyn till närvaron av andra joner som kan påverka zinkspecieringen och därmed biotillgängligheten.

Vad gäller jord bestäms biotillgängligheten i markskiktet av egenskaper såsom pH, innehåll av organiskt kol, kapacitet för katjonbyte och innehåll av lera. Zinks biotillgängliga fraktion i jord är liten (<1 procent). De viktigaste faktorerna vid bestämning av biotillgänglighet (och därmed ekotoxicitet) i jord är jordarten och tiden mellan tillägget av zink i jorden och toxicitetstesterna ("åldrande"). Jord som kontaminerats över en längre tid uppvisar exempelvis sänkt toxicitet jämfört med färsk förorening i jord. Följaktligen har en "åldringsfaktor" på 3 fastställts som används för att beräkna platsspecifika PNEC-värden. Beräkningen av platsspecifika PNEC-värden för Gutal utfördes med Excel-verktyget "soil PNEC calculator" (framtaget av Arche Consulting)⁴ som använder relevanta parametrar för bestämningen av zinks biotillgänglighet i jord, t.ex. pH, organiskt innehåll och innehåll av lera och kapaciteten för katjonbyte.

Vad gäller sedimentsystem har sättet att bestämma sedimentkoncentrationer genomgått stora förändringar efter att den förutsedda miljökoncentrationen (PEC) för sediment härleddes (EU RAR,

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/>

2010). Det kan antas att metalls biotillgänglighet i sediment kan förutses genom att mäta innehållen av AVS ("acid-volatile sulphide", syraflyktiga sulfider) och SEM ("simultaneously extracted metal", saltsyraextraherade metaller) i sediment. Andra parametrar som påverkar (sänker) zinks biotillgänglighet i sediment är närvaron av utfällda mineralfaser, t.ex. järn(oxy)hydroxider och manganoxider, liksom innehållet av organiskt material i sediment.

Zink binds starkt till AVS och blir icke-biotillgängligt, vilket skulle ge utrymme för att korrigera exponeringsbedömningen för metallers biotillgänglighet i sedimentsystem (Echa 2014)⁵. AVS framställs av bakterier i syrefria sediment. Vid tiden för zink-EU RAR (2010) fanns det alldeles för få effekter eller exponeringsdata för att förklara effekten av dessa två parametrar (AVS/SEM) på zinks biotillgänglighet i sediment. Följaktligen ingick inte biotillgänglighet i exponeringsberäkningarna (för att fastställa PEC-värden), vilket leder till en riskbedömning som inte beaktade den biotillgängliga fraktionen av zink utan bara de totala zinkkoncentrationerna (biotillgängliga och icke-biotillgängliga). Där det alltså finns ett överskott av AVS och bildas zinksulfider, kan PNEC avsevärt överskridas innan några biverkningar ses. På platsspecifik nivå kan PNEC biotillgänglighetskorrigeringar i sediment, till följd av innehållet av AVS/SEM i sediment, utföras ifall de nödvändiga uppgifterna finns tillgängliga. Sådana data är dock sällsynta. Av denna anledning, medan både jord och ytvatten kan korrigeras avseende biotillgänglighet, har en korrigering inte varit möjlig för att beräkna PEC-värdena för sediment i denna miljöriskbedömning.

Eftersom VICH- och CVMP-riktlinjerna om fas II-miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel inte främst tagits fram för oorganiska molekyler, är många av de antaganden och exponeringsmodeller som beskrivs i riktlinjerna inte lämpliga för en substans som zink. En modell som Efsa använder för att uppskatta miljöexponeringen till följd av användningen av zinkoxid som djurfodertillsats, "Intermediate Dynamic Model for Metal" (IDMM) av Monteiro et al. (2010)⁶, användes därför för att förfina riskbedömningen för Gualt, eftersom detta anses lämpligt då den kan användas för oorganiska substanser.

Nivån av ackumulering och tidsberoendet för de olika delarna av miljön utvärderades. IDMM förutser den långsiktiga massbalansen av metaller, med definierade inflöden (t.ex. användning av veterinärmedicinska läkemedel) och utflöden (t.ex. skörd, åldrande), och drar slutsatsen att zink kommer att ackumuleras i jord efter återkommande spridning av separerad gödsel, där sura sandjordar är sårbarast eftersom dessa jordar tenderar att snabbare ackumulera zink än andra jordarter och även ha en högre dränering och avrinning av zink till ytvatten.

Det finns inte många understödjande fältstudier om ackumulering av zink i jord, och de tillgängliga uppgifterna kan anses tveitydiga eller av begränsad tillförlitlighet eftersom de, till exempel, inte alltid återspeglar det förväntade mönstret för gödselspridning efter användning av zinkoxid vid svinuppfödning eller i jordarter som är typiskt för hela Europa.

Men till skillnad från CVMP/VICH-tillvägagångssättet, förutser IDMM vad som händer med zink i jord och hur det uppför sig, liksom skiljer på platser för zinkkänslighet, beaktar åldrat zink, tar hänsyn till miljökällor till potentiellt toxiska ämnen, och beaktar omgivande halter av naturligt förekommande substanser. IDMM beaktar även flera jordskikt och flödena mellan dessa och vattenmiljöerna.

Det finns ett antal osäkra faktorer förknippade med användningen av IDMM för att förutse miljöexponeringen av zink till följd av användning i veterinärmedicinska läkemedel, såsom hydrologiska effekter, upplöst organiskt kol och åldrande metall. Eftersom modellen inte gjordes tillgänglig för CVMP var det heller inte möjligt att bedöma relevansen av normalvärdesparametrar för inflöden eller köra

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>

modellen med data om specifika spridningsmängder för zink. Exponering på spridningsmängder som anses relevanta till följd av användningen av zinkinnehållande veterinärmedicinska läkemedel beräknas därför från IDMM:s fördefinierade belastningsfrekvenser. För högre spridningsmängder än de som rapporterades med IDMM (Efsa, 2012)⁷ krävs ändå extrapolering, och förhållandet mellan belastningsfrekvenser för zink och PEC-värdena som beräknas med IDMM är inte linjärt, vilket gör att validiteten av de extrapolerade PEC-värdena kan ifrågasättas vid de högsta spridningsmängderna för zink. Trots dessa osäkra faktorer och i avsaknad av ett bättre alternativ anses det att IDMM kan användas för att uppnå en rimlig bedömning av den risk för miljön som användning av Gutal innebär. Validering av IDMM har dessutom utförts genom jämförelsen av modellförutsägelser med publicerade övervakningsdata för zinkspridningar. Även om det fanns begränsade data så visar resultaten att zinkkoncentrationer förutses exakt i jord men mindre exakt i ytvatten och sediment. Ett pragmatiskt tillvägagångssätt skulle ha vidtagits när valideringen av mekanistiska miljömodeller (t.ex. IDMM och FOCUS⁸) övervägdes, när validering handlar om att styrka påståenden om tillämpligheten av förutsägelser gällande avsedd användning eller avsett syfte. Modeller är till sin natur en ofullständig version av det undersökta systemet, men detta betyder inte att de inte kan vara mycket användbara och få stor tillämpning. Valideringsuppgifterna för IDMM är begränsade men tillräckliga för att inge säkerhet att modellen kan användas för att uppnå en riktig, pragmatisk bedömning av exponeringen av zink på miljön. Eftersom IDMM har beaktats för Efsas bedömning av zinkexponering, kan det dessutom anses relevant för bedömningen av veterinärmedicinska läkemedel med hänsyn till miljöexponeringsbedömning.

Riskbedömning

För att bedöma risken för varje del av miljön efter utvidgad spridning av gödsel på mark, jämfördes PEC-värden och PNEC-värden för varje FOCUS-scenario vid tre tidpunkter (år: 2020, 2040, 2060), med hjälp av två spridningsmängder: en värsta tänkbara spridningsmängd ($7 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$) och en lägre spridningsmängd ($4 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$). I markskiktet och vattenmiljön påträffades en risk ($RQ > 1$) i 4 av 19 scenarier och i 5 av 15 scenarier från och med 2060, för den värsta tänkbara respektive lägre spridningsmängden. För två av FOCUS-scenarierna (sura sandjordar) är riskkvoterna (RQs) > 1 för båda belastningsfrekvenserna vid samtliga tidpunkter. En risk identifierades för samtliga FOCUS-sedimentscenarier, vid båda belastningsfrekvenserna och vid varje tidpunkt. Resultaten av miljöriskbedömningen för Gutal återspeglar Efsas slutsats om zink, dvs. det finns ett potentiellt miljöproblem som gäller vattenmiljön (inräknat sediment), där sura, väl-dränerade sandjordar är sårbarast för dessa processer.

För att bättre visa på riskerna vid spridningsmängder som anses särskilt relevanta genom användningen av Gutal på $8,2 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ y}^{-1}$, $7,2 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ och $2,8 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, har riskkvoter extrapolerats (linjärt) från spridningsmängder på 4 och $7 \text{ kg zink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$. Denna linjära extrapolering är tveksam, eftersom de ingående processerna inte är linjära. Den tillhandahållna informationen visar att det finns fel och dessa är mer uttalade för sedimentskiktet och vid låga belastningar. Trots dessa osäkra faktorer, med tanke på den aktiva substansens art som oorganisk molekyl, och de svårigheter som fastställts genom hela spridningsförfarandet vad gäller bedömning av miljörisken för en förening "utanför" den aktuella CVMP/VICH-riktlinjen, kan det godtas att de uppskattade PEC-värden som extrapolerats från IDMM-utflödena ger en rimlig återgivning av miljöexponeringen som kan användas vid riskkaraktäriseringen för Gutal.

Trots att PEC-värdena inte kan verifieras för varje del av miljön eftersom IDMM inte tillhandahålls, förefaller dessa totalt sett tämligen konservativa eftersom ett rimligt värsta tänkbara exponeringsscenario beaktas, dvs. återkommande spridning av utspädd gödsel fram till 2060. Vad

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/>

gäller i synnerhet PEC-värdena för sediment beaktas inte ackumulationsfaktorer (t.ex. deposition, resuspension, och begraving av zink) och antas det att sediment i suspension är representativa för deponerat sediment, samtidigt som halterna av syraflyktiga sulfider inte beaktas. Det senare kan minska zinks biotillgänglighet och, även om halterna är varierande, kan PNEC-värdena avsevärt överskridas där zinksulfider bildas innan några biverkningar ses.

Kombinationen av ett konservativt PNEC (utan att biotillgänglighet redovisas) och PEC kan leda till att risken till följd av zink i sediment överskattas. Den största säkerheten i IDMM PEC-värdena gäller jordskiktet, med en lägre säkerhet för ytvatten och därefter sediment. Det är dock tydligt att riskkvoterna kommer att överskridas för alla delar av miljön, antingen omedelbart (sediment) eller med tiden (jord, grund- och ytvatten), och dessa risker måste bemötas. Eftersom zink är en metall gäller inte de allmänna antaganden som vanligtvis görs avseende nedbrytning, och därför kommer risken att vara svår att åtgärda när väl kritiska koncentrationer överskrids.

Det står på det hela taget klart att långvarig, återkommande användning av zink-innehållande veterinärmedicinska läkemedel kommer att orsaka ett gradvis nettoinflöde av zink i miljön. Oavsett vilken modell och vilka spridningsmängder som används, beräknas en risk för miljön där bara tiden som krävs för att nå denna risk varierar.

Riskreducerande åtgärder

Sökanden har genererat riskkvotvärden för alternativa spridningsmängder via linjär extrapolering av IDMM-resultaten för spridningsmängder på 4 och 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ för att bättre beakta relevanta riskreducerande åtgärder. Trots att osäkerhet råder över den linjära extrapoleringen av IDMM-resultaten, anses de PEC-värden som extrapolerats från IDMM-utflödena ge en rimlig återgivning av den miljöexponering som kan användas vid riskkaraktäriseringen för Gutal. Det är för närvarande osäkert vad som är ett rimligt värsta tänkbara exponeringsscenario för gödselspridningsmängden. För varje del av miljön har ändå risker identifierats för vissa scenarier vid varje undersökt spridningsmängd.

Vad gäller riskreducerande åtgärder och med tanke på behovet av att förhindra ackumulering av zink i delar av miljön ovanför PNEC-nivåer, har det föreslagits att utspädd gödsel från behandlade smågrisar inte bör spridas på mark och att gödsel från behandlade djur bör spädas med gödsel från obehandlade djur, så att den behandlade gödseln är högst 40 procent av den totala blandningen. I större svinuppfödningregioner finns strikta regler och kontroller för gödselspridning på plats, även om det är tydligt att detta råd följs på frivillig basis och att god jordbrukssed kan variera mellan medlemsstaterna. Åtgärden bör dock sakta ner ackumuleringen av zink och därmed minska risken för varje del av miljön. Vanligtvis hålls smågrisar och suggor på samma gård, med utspädning av smågrisarnas behandlade gödsel. Också där lagring av gödsel kombineras skulle smågrisars gödsel stå för högst 40 procent av blandningen. Produkten bör inte användas på gårdar där spädning av gödsel inte är möjlig. Även om denna riskreducerande åtgärd med största sannolikhet kommer att minska risken för alla delar av miljön kan ändå en risk för ytvatten och i synnerhet sediment kvarstå.

För att begränsa förlusten av näringsämnen och eutrofieringen rekommenderar god jordbrukssed att gödsel inte sprids på känsliga jordar (sura, fritt dränerande sandjordar). Även om god jordbrukssed varierar mellan medlemsstaterna och följs på frivillig basis kan det vara praktiskt och lämpligt med en liknande riskreducerande åtgärd för Gutal. En lämplig riskreducerande åtgärd förefaller även vara rådet att undvika sprida gödsel på samma landareal under efterföljande år för att sakta ner ackumuleringen av zink.

Den slutgiltiga föreslagna riskreducerande åtgärden är att tillämpa lokala eller nationella regler för det minsta avståndet från öppet vatten där gödsel får spridas. Liknande förordningar om kontroll av öppna vattendrag från exponering för näringsämnen följs i överensstämmelse med god jordbrukssed. Det finns för närvarande inga data som är specifika för zink, men skyddsremsors förmåga att minska

sedimentbelastningar i suspension, vilket är den främsta transportvägen för zink till lokala vattendrag, kan användas som indikator. Enligt dessa understödjande data kan en skyddsremsa på minst 3 m minska avrinningen 3 till 5 gånger. Trots bristen på data kan det godtas att en sådan åtgärd troligen skulle minska avrinningen av zink till vattendrag.

De föreslagna riskreducerande åtgärderna uppfyller kriterierna i CVMP:s riktlinje om miljökonsekvensbedömning för veterinärmedicinska läkemedel till stöd för VICH:s riktlinjer GL6⁹ och GL38¹⁰ (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)¹¹, såsom framgår av CVMP:s diskussionsunderlag om riskreducerande åtgärder i samband med miljöriskbedömningen av veterinärmedicinska läkemedel¹², förutom i fall där de eventuellt inte följer allmän jordbrukssed i en viss medlemsstat, till exempel i medlemsstater där handel med gödsel är allmänt förekommande och lantbrukaren därför kanske inte är samma person som sprider gödseln, eller i fall där effekten av de riskreducerande åtgärderna inte har definitivt påvisats (t.ex. skyddszoner). Även om det är känt att de föreslagna riskreducerande åtgärderna är bristfälliga och att den omfattning med vilken de minskar miljörisken inte kan fullständigt kvantifieras, kan de ändå förväntas sakta ner ackumuleringen av zink i miljön.

1. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Bedömning av nytta

Den föreslagna indikationen för Gutal är förebyggande av avvänjningsdiarré hos smågrisar. Efter att ansökan om godkännande för försäljning lämnades in i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG och bioekvivalens accepterades, anses behandlingsnyttan för Gutal vara densamma som den för referensprodukten, ZincoTec - zinkoxid 100 procent premix till medicinfoder, och har inte omprövats som del av detta förfarande.

Riskbedömning

Kvalitet, säkerhet för måldjuret, säkerhet för användaren, effekt på utvecklingen av antimikrobiell resistens och restmängder bedömdes inte i detta hänskjutningsförfarande, eftersom inga betänkligheter anmälades av referensmedlemsstaten.

Miljörisker

På grund av zinks inneboende egenskaper (icke-flyktig och ej nedbrytbar) är potentialen för att PNEC-värdena med tiden kommer att överskridas till följd av återkommande spridning av gödsel från behandlade djur på mark under längre tid ett betydande miljöproblem, särskilt för de känsligaste jordarterna (sura, fritt dränerande sandjordar) och organismer i vattenmiljöerna. Efter återkommande spridning av gödsel från behandlade djur, ses till 2060 en miljörisk (definierat genom RQ-värden >1) i 4 av 19 jordscenarier, 5 av 15 ytvattenscenarier och i vart och ett av de 15 sedimentscenarierna. En risk identifierades från 2020 för två av 15 ytvattenscenarier (sura sandjordar) och för samtliga 15 sedimentscenarier. Det noteras dock att osäkerhetsnivån i riskkaraktäriseringen för sediment är avsevärt högre än för jord eller ytvatten.

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

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

För att minska risken från ackumuleringen av zink i delar av miljön föreslås att ett antal riskreducerande åtgärder bör ingå i produktinformationen. För det första bör outspädd gödsel från behandlade smågrisar spädas ut innan den sprids på mark (så att den behandlade gödseln är högst 40 procent av den totala blandningen). Produkten bör inte användas på gårdar där lämplig spädning av gödsel inte är möjlig. För det andra, i takt med att zinks biotillgänglighet varierar mellan jordarter bör inte gödsel från behandlade smågrisar spridas på jordarter som har identifierats som särskilt känsliga, dvs. fritt dränerande, sura (pH ≤ 6), sandjordar. För det tredje, för att minska zinkackumuleringen bör inte gödsel från behandlade djur spridas på samma landareal under efterföljande år. Slutligen rekommenderar produktresumén efterlevnad av åtgärder som lokala/nationella myndigheter vidtar för att förhindra att gödsel når vatten och ett allt för stort läckage av mineraler genom införandet av en skyddszon. Även om det är känt att de föreslagna riskreducerande åtgärderna är bristfälliga och att den omfattning med vilken de minskar miljörisken inte kan fullständigt kvantifieras, kan de ändå förväntas sakta ner ackumuleringen av zink i miljön.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Efter att ansökan om godkännande för försäljning lämnades in i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, anses behandlingsnyttan för Gutal vara densamma som den för referensprodukten, ZincoTec - zinkoxid 100 procent premix till medicinfoder, och omprövas inte som del av detta förfarande.

Kvalitet, säkerhet för måldjuren, säkerhet för användaren, effekt på utvecklingen av antimikrobiell resistens och restmängder bedömdes inte i detta hänskjutningsförfarande, eftersom inga betänkligheter anmäldes av referensmedlemsstaten.

Denna hänskjutning väcktes till följd farhågor beträffande miljöriskbedömningen. En risk för miljön har identifierats till följd av ackumulering av zink, särskilt i vattenmiljön. Det finns viss osäkerhet förknippad med storleken på denna risk. Ett stort antal riskreducerande åtgärder föreslås som förväntas minska ackumuleringen av zink.

Slutsats om nytta-riskförhållandet

Gutal innehåller zinkoxid som aktiv substans. Zinkoxid ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i flera medlemsstater i EU för användning till svin.

Efter att ansökan om godkännande för försäljning lämnades in i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG och bioekvivalens accepterades, anses nytta-riskförhållandet för Gutal motsvara det för referensprodukten, ZincoTec - zinkoxid 100 procent premix till medicinfoder.

En risk för miljön har identifierats till följd av ackumulering av zink, särskilt i vattenmiljön.

Vad gäller nyttan i allmänhet förväntas övriga risker vara desamma som för referensprodukten och har inte närmare utvärderats av CVMP.

CVMP drog slutsatsen att invändningarna från Frankrike och Nederländerna inte bör hindra beviljandet av godkännanden för försäljning under förutsättning att de rekommenderade riskreducerande åtgärderna, som förväntas minska ackumuleringen av zink, införlivas i produktinformationen.

Skäl till beviljande av godkännanden för försäljning av Gutal 1000 g/kg premix till medicinfoder för smågrisar

Efter att ha bedömt samtliga inlämnade data drog CVMP följande slutsatser:

- Denna hänskjutning väcktes till följd farhågor beträffande miljöriskbedömningen. En risk för miljön har identifierats till följd av ackumulering av zink, särskilt i vattenmiljön.
- Efter att ansökan om godkännande för försäljning lämnades in i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG och bioekvivalens accepterades, anses nytta-riskförhållandet för Gutal motsvara det för referensprodukten, ZincoTec - zinkoxid 100 procent premix till medicinfoder.
- Det anses dock lämpligt att man efter att ha bemött de miljömässiga farhågorna vid användningen av Gutal och efter att ha identifierat en miljörisk till följd av användningen av zinkinnehållande veterinärmedicinska läkemedel, vidtar ytterligare riskhanteringsåtgärder för att minska ackumuleringen av zink i jord, vatten och sediment.

CVMP rekommenderade därför att godkännandena för försäljning beviljas för de veterinärmedicinska läkemedlen i bilaga I med ändringar i referensmedlemsstatens produktresumé och bipacksedel.

Referensmedlemsstatens ändrade produktresumé och bipacksedel finns i bilaga III.

Bilaga III

**Ändringar i de relevanta avsnitten i sammanfattningen av
produktgenskaper och bipacksedeln**

Den gällande sammanfattningen av produkttegenskaper, märkning och bipacksedel är de slutgiltiga versionerna som sammanställs under koordinationsgrupproceduren med följande ändringar:

Lägg till följande text i relevanta avsnitt av produktinformationen:

Sammanfattning av produkttegenskaper

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Övriga försiktighetsåtgärder angående miljöeffekter

Zink är mycket giftigt för vattenlevande organismer, men kan även påverka tillväxt, överlevnad och fortplantning för både vattenlevande och landlevande växter och djur. Zink är persistent i jord och kan ansamlas i sediment. Toxiciteten är beroende av miljöförhållanden och naturtyper. Miljöriskerna kan minskas genom att vidta följande åtgärder.

När man sprider gödsel från behandlade djur, måste den maximalt tillåtna totala zinkmängden enligt vad som definieras i nationella eller lokala regler strikt respekteras. Outspädd gödsel från behandlade spädgrisar bör inte spridas. Utspädning med gödsel från obehandlade djur eller sugor krävs så att den totala mängden behandlat spädgrisdödsel är så låg som möjligt och aldrig överstiger 40 %, förhållandet mellan gödsel från avvanda kultingar och sugor, när det förvaras tillsammans. Produkten bör inte användas på gårdar där blandning av gödsel från behandlade djur med gödsel från obehandlade djur inte är möjlig.

Biotillgängligheten för zink och därmed miljöriskerna, varierar mellan olika jordarter. Gödsel från behandlade spädgrisar bör inte spridas på sårbara jordarter, som har identifierats som fritt dränerande, sura (pH ≤ 6) sandjordar.

Gödsel som innehåller zink bör inte spridas på samma landområde under varandra följande år för att undvika ansamling av zink, vilket kan ha negativa miljöeffekter.

När man sprider gödsel från behandlade djur, måste det minsta tillåtna avståndet till ytvatten enligt vad som definieras i nationella eller lokala föreskrifter strikt respekteras och en buffertzon på minst 3 m måste tillämpas, eftersom gödseln innehåller zink som kan påverka vattenmiljön negativt.

5.3 Miljöegenskaper

Zink är mycket giftigt för vattenlevande organismer och är persistent i mark och sediment.

Zink kan ansamlas i marken efter upprepad spridning av gödsel från behandlade djur. Sura sandjordar är som mest sårbara.

Biotillgängligheten för zink och därmed miljöriskerna varierar beroende på jordarter och miljöförhållanden (t.ex. löst organiskt kol, kalk och pH).

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för avfallshantering av oanvända veterinärmedicinska produkter eller avfall som är ett resultat av användningen av sådana produkter

EXTREMT FARLIGT FÖR FISK OCH VATTENLEVANDE ORGANISMER. Förorena inte ytvatten eller diken med produkten eller använda behållare.

Oanvända veterinärmedicinska produkter eller avfall som är ett resultat av användningen av sådana veterinärmedicinska produkter bör avfallshanteras i enlighet med lokala föreskrifter.

Bipacksedel:

12. SÄRSKILDA VARNINGAR

Övriga försiktighetsåtgärder angående miljöeffekter

Zink är mycket giftigt för vattenlevande organismer, men kan även påverka tillväxt, överlevnad och fortplantning för både vattenlevande och landlevande växter och djur. Zink är persistent i jord och kan ansamlas i sediment. Toxiciteten är beroende av miljöförhållanden och naturtyper. Miljöriskerna kan minskas genom att vidta följande åtgärder.

När man sprider gödsel från behandlade djur, måste den maximalt tillåtna totala zinkmängden enligt vad som definieras i nationella eller lokala regler strikt respekteras. Outspädd gödsel från behandlade spädgrisar bör inte spridas. Utspädning med gödsel från obehandlade djur eller sugor krävs så att den totala mängden behandlat spädgrisdödsel är så låg som möjligt och aldrig överstiger 40 %, förhållandet mellan gödsel från avvanda kultingar och sugor, när det förvaras tillsammans. Produkten bör inte användas på gårdar där blandning av gödsel från behandlade djur med gödsel från obehandlade djur inte är möjlig.

Biotillgängligheten för zink och därmed miljöriskerna, varierar mellan olika jordarter. Gödsel från behandlade spädgrisar bör inte spridas på sårbara jordarter, som har identifierats som fritt dränerande, sura ($\text{pH} \leq 6$) sandjordar.

Gödsel som innehåller zink bör inte spridas på samma landområde under på varandra följande år för att undvika ansamling av zink, vilket kan ha negativa miljöeffekter.

När man sprider gödsel från behandlade djur, måste det minsta tillåtna avståndet till ytvatten enligt vad som definieras i nationella eller lokala föreskrifter strikt respekteras och en buffertzona på minst 3 m måste tillämpas, eftersom gödseln innehåller zink som kan påverka vattenmiljön negativt.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR AVFALLSHANTERING AV OANVÄNDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER ELLER AVFALLSMATERIAL, OM DET ÄR TILLÄMPLIGT

EXTREMT FARLIGT FÖR FISK OCH VATTENLEVANDE ORGANISMER. Förorena inte ytvatten eller diken med produkten eller använda behållare.

Oanvända veterinärmedicinska produkter eller avfall som är ett resultat av användningen av sådana veterinärmedicinska produkter bör avfallshanteras i enlighet med lokala föreskrifter.