

## **ANHANG I**

### **BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DER TIERARZNEIMITTEL, TIERART(EN), ART(EN) DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<b>Mitglied- staat</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Name und Anschrift des Unternehmens</b>	<b>Tierart(en)</b>	<b>Darreichungs- form</b>	<b>Stärke</b>	<b>Anwendungs- gebiete</b>
Österreich	Baycox 25 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Bayer Austria Ges.m.b.H Herbststraße 6-10 1160 Wien Österreich	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Belgien	Baycox 2,5 % orale oplossing	Bayer SA-NV Health Care Animal Health Louizalaan 143 Avenue Louise 1050 Brüssel Belgien	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Bulgarien	Baycox 2,5 % solution	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Bulgarien	Cevazuril oral solution	Ceva Sante Animale La Balastriere 33501 Libourne Cedex Frankreich	Broiler, Brüter, Junghennen und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Prävention und Behandlung einer Kokzidiose
Zypern	Baycox 2,5 % oral solution	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Broiler und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Tschechische Republik	Baycox 2,5 % sol. ad us. vet.	Bayer s.r.o. Litvinovska 609/3 190 21 Praha 9 Tschechische Republik	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Frankreich	Baycox 2,5 %	BAYER SANTE 13 rue Jean Jaures 92807 PUTEAUX Frankreich	Hühner: Broiler, Junghennen und Brüter	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Prävention und Behandlung einer Kokzidiose

<b>Mitglied- staat</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Name und Anschrift des Unternehmens</b>	<b>Tierart(en)</b>	<b>Darreichungs- form</b>	<b>Stärke</b>	<b>Anwendungs- gebiete</b>
Frankreich	CEVAZURIL	Ceva Sante Animale La Balastriere 33501 Libourne Cedex Frankreich	Hühner: Broiler, Junghennen und Brüter	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Prävention und Behandlung einer Kokzidiose
Deutschland	Baycox 2,5 %	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Deutschland	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Griechenland	Baycox 2,5 % oral solution	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Broiler und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Ungarn	Baycox 2,5 % solution A.U.V.	Bayer Hungaria Kft.Co. LTD. Alkotás u.50 1123 Budapest Ungarn	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Irland	Baycox 2.5 % Solution	Bayer Ltd Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irland	Hühner	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung und Eindämmung einer Kokzidiose
Italien	Baycox soluzione 2.5%	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italien	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Italien	Cevazuril <sup>1</sup>	CEVA VETEM S.p.A. Via Colleoni, 15 Agrate Brianza Italien	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose

<sup>1</sup> Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde am 12. Juni 2007 ausgesetzt.

<b>Mitglied- staat</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Name und Anschrift des Unternehmens</b>	<b>Tierart(en)</b>	<b>Darreichungs- form</b>	<b>Stärke</b>	<b>Anwendungs- gebiete</b>
Polen	Baycox 2,5 %	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Broiler, Brüter, Puten und Tauben	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Hühner und Puten: Behandlung einer Kokzidiose  Tauben: Behandlung und Prävention einer Kokzidiose
Portugal	Baycox 2,5 % oral solution	Bayer Portugal S.A Rua Da Quinta do Pinheiro, N.º 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Rumänien	Cevazuril	Ceva Sante Animale La Balastriere 33501 Libourne Cedex Frankreich	Broiler, Brüter, Junghennen und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Slowakische Republik	Baycox 2.5 % sol. a.u.v.	Bayer s.r.o. Litvinovska 609/3 190 21 Praha 9 Tschechische Republik	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Slowenien	Baycox 2,5 % w/v oral solution	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana Slowenien	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose

<b>Mitglied- staat</b>	<b>Phantasiebezeichnung</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Name und Anschrift des Unternehmens</b>	<b>Tierart(en)</b>	<b>Darreichungs- form</b>	<b>Stärke</b>	<b>Anwendungs- gebiete</b>
Niederlande	Baycox 2.5 %	Bayer BV HealthCare Animal Health Postbus 80 3640 AB Mijdrecht Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Niederlande	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Niederlande	Baycox oplossing 2.5%	Bayer BV HealthCare Animal Health Postbus 80 3640 AB Mijdrecht Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Niederlande	Hühner und Puten	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose
Vereinigtes Königreich	Baycox 2.5 % oral solution	Bayer Plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Vereinigtes Königreich	Broiler and Broiler- Brüter	Lösung zum Eingeben	25 mg/ml	Behandlung einer Kokzidiose

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

# WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

## 1. Einleitung und Hintergrund

Toltrazuril wird oral im Trinkwasser zur Behandlung einer Kokzidiose verabreicht. In der Praxis bedeutet dies, dass bei Intensivhaltung alle Vögel in einem Stall behandelt werden, auch wenn nicht alle Anzeichen einer Erkrankung zeigen. In einigen Mitgliedstaaten (Bulgarien, Frankreich und Rumänien) umfassen die Anwendungsgebiete auch die Prävention einer Kokzidiose. In Irland erstrecken sich die Anwendungsgebiete auch auf die Kontrolle von Kokzidiose. Die Dosis und die Behandlungsdauer betragen in allen Mitgliedstaaten für Hühner und Puten 7 mg/kg Körpergewicht pro Tag über zwei aufeinander folgende Tage. Allerdings kann in einigen Mitgliedstaaten (Tschechische Republik, Ungarn, Italien, Niederlande, Portugal und Vereinigtes Königreich) die Verabreichung bei einer starken Belastung nach fünf Tagen wiederholt werden. In Polen ist das Tierarzneimittel zur Behandlung und Prävention einer Kokzidiose bei Tauben in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag an drei aufeinander folgenden Tagen zugelassen.

### 1.1 Von Deutschland vorgebrachte Bedenken

Deutschland war der Ansicht, dass die Zulassung von Baycox 2,5 % Lösung eine potentielle schwerwiegende Gefahr für die Umwelt darstelle, und zwar aus folgenden Gründen:

#### Nicht tragbares Risiko für höhere Pflanzen

Es gibt Belege, die auf ein nicht tragbares Risiko für Pflanzen hinweisen, wenn Mist von Geflügel, das mit Baycox 2,5 % behandelt wurde, auf Agrarflächen ausgebracht wird.

#### Kontaminierung von Grundwasser mit organischen Halogenverbindungen, Liste I der europäischen Richtlinie 80/68/EWG

Toltrazurilsulfon (Ponazuril), der Hauptmetabolit von Toltrazuril, kann nach dem Ausbringen von mit Baycox 2,5 % kontaminiertem Geflügelmist auf Agrarflächen in das Grundwasser gelangen ( $PEC_{\text{Grundwasser}} > 0,1 \mu\text{g/l}$ ). Toltrazuril und sein Hauptmetabolit Toltrazurilsulfon sind organische Halogenverbindungen, die unter Liste I der europäischen Richtlinie 80/68/EWG über den Schutz des Grundwassers gegen Verschmutzung durch bestimmte gefährliche Stoffe fallen. Die Verschmutzung des Grundwassers durch die in Liste I aufgeführten Stoffe ist zu verhindern.

Frage an den CVMP:

- 1) Stellt es eine schwerwiegende Umweltgefährdung dar, wenn eine trophische Ebene des terrestrischen Ökosystems, d. h. Pflanzen, durch die Anwendung von Baycox 2,5 % beeinträchtigt wird? Falls ja, welche Maßnahmen zur Risikominderung sind geeignet, die Umweltgefährdung auf ein vertretbares Maß zu reduzieren?
- 2) Ist es akzeptabel, dass der Wirkstoff in Baycox 2,5 %, Toltrazuril, nach Anwendung bei den Zieltieren in das Grundwasser gelangen kann, obwohl der Wirkstoff in der EU-Grundwasser-Richtlinie 80/68/EWG gelistet ist?

### 1.2 Dem CVMP vorgelegte Informationen

Stellungnahmen auf die Fragenliste des CVMP zu den drei vom CVMP angesprochenen Punkten (wie im Gutachten aufgeführt) gingen von Bayer HealthCare AH (Baycox) und Ceva Santé Animale (Cevazuril) ein. Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten bezogen sich lediglich auf Hühner und Puten.

## 2. Kritische Bewertung

Die zur Diskussion stehenden Tierarzneimittel enthalten den Wirkstoff Toltrazuril und sind zur Behandlung einer Kokzidiose bei Geflügel angezeigt. Der CVMP wurde mit der Gruppe von Arzneimitteln befasst, da die Auffassung bestand, diese stellten möglicherweise ein unvertretbares Risiko für terrestrische Pflanzen und das Grundwasser dar.

Sowohl Hühnern als auch Puten wird Toltrazuril oral über das Trinkwasser in einer Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht pro Tag über zwei aufeinander folgende Tage verabreicht. In einigen Mitgliedstaaten kann die Verabreichung bei einer starken Belastung nach fünf Tagen wiederholt werden. Die vorgelegten Daten untermauerten die Bedeutung des Tierarzneimittels für die Anwendung in Fällen, in denen Kokzidiostatika und Impfstoffe versagt hatten, angesichts der begrenzten Verfügbarkeit anderweitiger Behandlungen (Amprolium, Sulfonamide) und der Notwendigkeit, diese Behandlungen zu rotieren, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden bzw. zu verzögern. Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass in der Praxis eine wiederholte Behandlung mit dem Tierarzneimittel nicht erfolgt, da sie nicht notwendig ist.

Bei Hühnern wird das Tierarzneimittel bei Broilern und Junghennen angewendet, die als Legehennen vorgesehen sind. Broiler werden aufgrund der Epidemiologie der Krankheit nach dem 14. Lebenstag und gewöhnlich nicht vor dem 18. bis 19. Lebenstag behandelt. Aufgrund der Länge der Wartezeit werden in machen Ländern Broiler nur selten behandelt. Bei Junghennen kann das Tierarzneimittel nach den ersten beiden Lebenswochen und bevor die Tiere erstmals legen angewendet werden. Das Tierarzneimittel wird bei beiden Hühnerarten nur gelegentlich angewendet, da Kokzidiose hauptsächlich durch eine gute Hygiene und Kokzidiostatika oder Impfstoffe kontrolliert wird. Bei Puten wird das Tierarzneimittel im Lebensalter von 5 bis 6 Wochen angewendet.

Zusammengefasst ist das Anwendungsmuster das eines Präparates, das weder bei Hühnern noch bei Puten regelmäßig zum Einsatz kommt, aber angesichts eines Kokzidiose-Ausbruchs angewendet wird.

Die Hauptanwendung erfolgt bei Junghennen; Broiler werden nur selten behandelt. Bei normaler Anwendung ist die Behandlung von mehr als ein oder zwei Zyklen Broilern in einem Jahr äußerst unwahrscheinlich. Die im Rahmen der Expositionsschätzung vorgelegten Daten weisen darauf hin, dass die Berechnung einer Plateaukonzentration für Toltrazurilsulfon nicht erforderlich ist, da sie in der Praxis nicht erreicht wird.

Die vorgelegten Informationen zu der Frage, wie Hühnerstreu in der Praxis verarbeitet und behandelt wird, lässt darauf schließen, dass die Ställe nach Entfernung des Vogelbestandes gereinigt werden. Die Einstreu aus dem Stall kann auf die Agrarflächen als organischer Dünger ausgebracht werden, wird jedoch äußerst selten auf Weideland ausgebracht, da die Möglichkeit besteht, dass das Gras durch Ammoniak „verbrannt“ wird und weidende Tiere Krankheitskeime aus der Streu aufnehmen. Stallmist von Hühnerbetrieben wird darüber hinaus für den Transport und Verkauf gesammelt. In diesem Fall ist es wahrscheinlich, dass Mist von behandelten Vögeln mit Streu von nicht behandelten Vögeln vermischt wird. Einstreu von Broilern wird ferner der Verbrennung zur Stromerzeugung zugeführt (ca. 40 % in den Niederlanden). Diese Angaben verringern die Möglichkeit weiter, dass Streu von behandelten Vögeln wiederholt über mehrere Jahre auf dieselben Landflächen ausgebracht wird.

## 2.1 Risiko für terrestrische Pflanzen

Nach Verabreichung von Toltrazuril an das Zieltier erfolgt die Ausscheidung zum Teil in Form der Muttersubstanz und zum Teil in Form des Hauptmetaboliten, Toltrazurilsulfon. Im Boden wird Toltrazuril rasch ( $DT_{50}$  7,5 Tage) zu Toltrazurilsulfon abgebaut.

Toltrazurilsulfon hat sich als im Boden stark persistent ( $DT_{50}$  472 Tage) gezeigt, wobei jedoch zu beachten ist, dass die Angaben in den vorgelegten Daten stark schwanken (Bereich: 87 - 3285 Tage), was zu einer gewissen Unsicherheit bei der Berechnung von Plateauwerten führt. Toltrazurilsulfon ist im Boden geringfügig mobil (mittlerer  $K_{oc}$  616,5). Es hat sich als toxisch für terrestrische Pflanzen erwiesen, wobei die Wirkungen auf das Pflanzenwachstum größer sind als auf das Aufgehen der Pflanzen. Die PNEC für Wachstumseffekte auf terrestrische Pflanzen beträgt  $45 \mu\text{g/kg}$ , abgeleitet aus einer NOEC von  $0,45 \text{ mg/kg}$  für *P. trivialis* und einem Bewertungsfaktor von 10. Bei dieser Bewertung wurde eine ganze Reihe von Pflanzenarten untersucht, und es war möglich, anhand einer Empfindlichkeitsverteilung eine  $HC_5$  von  $150 \mu\text{g/kg}$  zu berechnen (die  $HC_5$  ist die Gefährdungskonzentration, unterhalb der 95 % der Pflanzenarten nicht in Mitleidenschaft gezogen werden).

Bei der vorschriftsmäßigen Anwendung von Toltrazurilpräparaten für Geflügel lassen die Eigenschaften von Toltrazurilsulfon darauf schließen, dass bei terrestrischen Pflanzen möglicherweise Nebenwirkungen auftreten können, wenn Mist von behandelten Vögeln auf die Agrarflächen ausgebracht wird. Ferner besteht das Risiko, dass die Verbindung in Konzentrationen in das Grundwasser gelangt, die eine nicht tragbare Gefährdung für die Umwelt darstellen.

Die Toltrazurilsulfon-Bodenexposition wurde anhand zulässiger Gleichungen ermittelt. Als Input-Parameter wurden die in der CVMP-Leitlinie (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38* (CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6 und GL38, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)) vereinbarten Parameter herangezogen mit Ausnahme des Körpergewichts, das für Broiler und Puten altersspezifisch war, und der Stickstoffproduktion pro Platz und Jahr, die für Broiler ( $0,34 \text{ kg N/Platz/Jahr}$ ) und Puten ( $1,23 \text{ kg N/Platz/Jahr}$ ) höher lag als der in der Leitlinie angegebene Wert, da an Kokzidiose erkrankte Vögel nach einhelliger Meinung eine niedrigere Futtermittelkonversionseffizienz aufweisen und mehr Stickstoff als gesunde Vögel ausscheiden. Dieser Ansatz ist gerechtfertigt und wird durch den CVMP akzeptiert.

Um das Risiko für Pflanzen zu beurteilen, wurde die  $PEC_{\text{Boden initial}}$  sowohl für Weideland als auch für Ackerflächen mit der PNEC für Pflanzen von  $45 \mu\text{g/kg}$  verglichen. Lediglich für Broiler, die über 9 Zyklen jährlich behandelt wurden, und nur, wenn die Einstreu auf Weideland ausgebracht wurde, könnte ein nicht vertretbares Risiko für Pflanzen entstehen (Risikoquotient (RQ) > 1). Für Broiler-Brüter, Junghennen und Puten lag der RQ in allen Fällen unter 1.

Zielgruppe	Zyklen/ Jahr	PEC <sub>Boden initial</sub> ( $\mu\text{g/kg}$ )		RQ		Ausbringungs- rate (g/ha)
		Weideflächen	Ackerflächen	Weideflächen	Ackerflächen	
Broiler 21 T. (0,95 kg)	9	86	22	1,9	0,5	64,5
Broiler 28 T. (1,3 kg)		117	29	2,6	0,7	87,8
Broiler-Brüter	1	8,4	2,1	0,2	0,05	6,3
Junghennen	2,6	30	7,5	0,7	0,17	22,5
Puten 6 Wo. (2,75 kg)	2,7	21	5,3	0,5	0,13	15,8

Wie aus den in der Tabelle oben dargestellten PEC-Werten hervorgeht, besteht jedoch für 95 % der Pflanzenarten kein nicht vertretbares Risiko, wenn man die PEC mit dem HC<sub>5</sub>-Wert von 150 µg/kg vergleicht. Es wird davon ausgegangen, dass auf der Grundlage der über die Anwendung des Tierarzneimittels eingereichten Daten ein Vergleich der Daten für Pflanzen mit der PEC<sub>Boden initial</sub> gerechtfertigt ist. Aus folgenden Gründen ist es äußerst unwahrscheinlich, dass Streu aus einem Stall behandelter Vögel Jahr für Jahr wiederholt auf dieselbe Fläche ausgebracht wird:

- Die Anwendung ist auf die Behandlung von Kokzidiose-Ausbrüchen beschränkt.
- Mist wird meist verdünnt, da ein Großteil gesammelt und für die außerbetriebliche Anwendung verkauft wird.
- Bei zahlreichen Anlagen zur Erzeugung von Broilern beträgt die Anzahl der Zyklen nur 6 - 7 pro Jahr.

Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass als Beispiel für den Fall, dass man Broiler-Einstreu einmal alle drei Jahre auf eine Fläche ausbrächte, die PEC<sub>Boden-initial</sub> um 25 % (maximal 146 µg/kg) ansteigen würde. Dies bedeutet, dass der RQ im Vergleich zur HC<sub>5</sub> unter 1 bliebe.

Daher gelangte man zu dem Schluss, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen ohne besondere Warnhinweise unter Abschnitt 5.3 (Umwelteigenschaften) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufrecht erhalten werden kann, sofern das Tierarzneimittel wie von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen in ihren Stellungnahmen auf die Fragen des Ausschusses angegeben, d. h. in einer Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht an zwei aufeinander folgenden Tagen zur Behandlung einer Kokzidiose bei Hühnern und Puten, angewendet wird. Allerdings sind bei manchen der zugelassenen Präparate Änderungen der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels erforderlich, um eine Übereinstimmung mit den bei der Umweltverträglichkeitsprüfung zugrunde gelegten Anwendungsgebieten und Dosierungsschemata zu gewährleisten.

## 2.2 Risiko für das Grundwasser

In Bezug auf das potenzielle Eindringen von Toltrazurilsulfon in das Grundwasser werden die folgenden Punkte der Grundwasser-Richtlinie 80/68/EWG als relevant betrachtet:

- Die Richtlinie bezweckt, die Verschmutzung des Grundwassers durch Stoffe, die zu den in den Listen I oder II aufgeführten Stofffamilien und Stoffgruppen gehören, zu verhüten.
- „Indirekte Ableitung“ bedeutet die Einleitung von Stoffen aus der Liste I oder II in das Grundwasser nach Boden- oder Untergrundpassage (dies ist der Expositionsweg von Toltrazurilsulfon).
- Als Verschmutzung des Grundwassers gilt jede direkte oder indirekte Ableitung von Stoffen in das Grundwasser, wenn dadurch die menschliche Gesundheit oder die Wasserversorgung gefährdet, die lebenden Bestände und das Ökosystem der Gewässer geschädigt oder die sonstige rechtmäßige Nutzung der Gewässer behindert werden.
- Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, um die Ableitung von Stoffen aus der Liste I in das Grundwasser zu verhindern.
- Die Richtlinie gilt nicht für Ableitungen, die nach Feststellung der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats Stoffe aus der Liste I oder II in so geringer Menge und Konzentration enthalten, dass jede gegenwärtige oder künftige Gefahr einer Beeinträchtigung der Qualität des aufnehmenden Grundwassers ausgeschlossen ist.

Nach Einführung der Wasser-Rahmenrichtlinie (2000/60/EG) wird die Grundwasser-Richtlinie (80/68/EWG) bis 2013 aufgehoben. Sie wird durch die Richtlinie 2006/118/EG ersetzt, die vor 2013 in Kraft treten wird. Im Wesentlichen werden die Bestimmungen der Richtlinie 80/68/EWG nun durch die Wasser-Rahmenrichtlinie und die neue Grundwasser-Richtlinie weitgehend unverändert abgedeckt.

Der wichtigste Aspekt in Bezug auf die Umweltverträglichkeitsprüfung gemäß Richtlinie 2001/82/EG ist die Bestimmung, dass das Risiko für die Umwelt zu ermitteln und (falls erforderlich und möglich) zu entschärfen ist und dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen auf einer Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses (einschließlich der Umweltrisiken) basieren sollte.

Der Trigger-Wert von 0,1 µg/l, der bei einigen Beurteilungsrahmen als Surrogat-Null für Schadstoffe im Grundwasser verwendet wird, findet in der Grundwasser-Richtlinie 80/68/EWG keine Erwähnung und gilt in der neuen Grundwasser-Richtlinie spezifisch für Pestizide und Biozide.

Gemäß Grundwasser-Richtlinie muss jede Entscheidung, das Eindringen von Stoffen in Grundwasser zu verhindern, auf einer expositionsbasierten Risikobewertung gründen.

Auf der Grundlage der höchsten Ausbringungsrate von Toltrazurilsulfon auf Boden von 87,8 g/ha wurde die  $PEC_{\text{Grundwasser}}$  mit Hilfe des FOCUS-PEARL-Modells (v3.3) berechnet. Alle Parameter in dem Modell stimmten mit denjenigen überein, die in der CVMP-Leitlinie (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38* (CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6 und GL38, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)) als akzeptabel eingestuft werden. Bei dem Modell wurde ein empfindliches Szenario für Grundwasser zugrunde gelegt und von einem *Worst-case*-Szenario in Form einer jährlichen Ausbringung von Mist behandelter Vögel auf den Boden ausgegangen. Die  $PEC_{\text{Grundwasser}}$  für dieses empfindliche Szenario betrug 1,1 µg/l. Toltrazurilsulfon besitzt eine geringe Toxizität für Wasserorganismen, wobei die niedrigste relevante PNEC bei 24 µg/l (*Daphnia*) liegt. Ein Vergleich der PEC und PNEC lässt darauf schließen, dass das Risiko für die gesamte Flora und Fauna im Grundwasser vertretbar ist.

Grundwasser wird außerdem als Quelle für Trinkwasser verwendet. Um das Risiko für die menschliche Gesundheit zu beurteilen, wurde die Verbrauchersicherheit im Hinblick auf Toltrazurilrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs bewertet. Die für Toltrazuril festgesetzte ADI beträgt 2 µg/kg Körpergewicht, d. h. 120 µg/Person. Basierend auf einem Verbrauch von 2 l Trinkwasser pro Person und Tag würde die potenzielle Konzentration von Toltrazurilsulfon im Grundwasser 1,8 % des ADI ausmachen. Dieser Anteil ist mit der theoretischen maximalen täglichen Aufnahme von Toltrazurilsulfon in anderen Lebensmitteln vereinbar, wie bei der Festlegung der MRL für Toltrazuril berechnet.

Aus der Beurteilung oben lässt sich der Schluss ziehen, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen ohne besondere Warnhinweise in Abschnitt 5.3 (Umwelteigenschaften) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufrecht erhalten werden können, sofern das Tierarzneimittel wie von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen in ihren Stellungnahmen auf die Fragen des Ausschusses angegeben, d. h. in einer Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht an zwei aufeinander folgenden Tagen zur Behandlung einer Kokzidiose bei Hühnern und Puten, angewendet wird. Da allerdings weder Daten zur Anwendung bei anderen Geflügelarten außer Hühnern und Puten noch zu einer wiederholten oder vorbeugenden Behandlung vorgelegt wurden, stützten sich alle Berechnungen auf die Anwendung der Präparate im Rahmen eines einfachen Behandlungszyklus bei Hühnern und Puten. Es wird darauf hingewiesen, dass den Angaben der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zufolge ein zweiter Behandlungszyklus als nicht notwendig erachtet wird. Das Anwendungsgebiet „Prävention und Eindämmung einer Kokzidiose“ und die Angaben bezüglich einer wiederholten Behandlung sollten aus denjenigen Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels gestrichen werden, in denen diese derzeit aufgeführt sind. Die für Tauben empfohlene Dosis (20 mg/kg über 3 Tage) liegt etwa 4 Mal höher als die für Hühner und Puten empfohlene Dosis (7 mg/kg Körpergewicht über 2 Tage hintereinander). Da für die Umweltverträglichkeitsprüfung keine Daten über die Anwendung bei Tauben vorgelegt wurden, war es nicht möglich, angesichts der höheren Dosis für Tauben endgültige Schlüsse über das Risiko für die Umwelt zu ziehen.

### 3. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass nach Verabreichung von Toltrazuril-haltigen Präparaten an Zieltiere die Dosis zum Teil in Form der Muttersubstanz und zum Teil in Form des Hauptmetaboliten Toltrazurilsulfon ausgeschieden wird. Toltrazuril wird im Boden rasch ( $DT_{50}$  7,5 Tage) zu Toltrazurilsulfon abgebaut. Aus diesen Gründen steht Toltrazurilsulfon im Mittelpunkt der Risikobewertung.

Zum Zwecke der Expositionsbewertung wurden die Gleichungen gemäß der CVMP-Leitlinie (*Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38* (CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6 und GL38, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)) mit modifizierten Parametern herangezogen, um die tatsächliche Anwendung von Toltrazuril zu reflektieren.

Die Bewertung des Risikos durch Toltrazurilsulfon für terrestrische Pflanzen und für das Grundwasser ergab, dass die Anwendung von Toltrazuril-haltigen Präparaten akzeptabel ist und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen ohne besondere Warnhinweise unter Abschnitt 5.3 (Umwelteigenschaften) aufrecht erhalten werden können, sofern das Tierarzneimittel wie von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen in ihren Stellungnahmen auf die Fragen des Ausschusses angegeben, d. h. in einer Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht an zwei aufeinander folgenden Tagen zur Behandlung einer Kokzidiose bei Hühnern und Puten, angewendet wird. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass sich die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels bei einigen zugelassenen Präparaten hinsichtlich der Anwendungsgebiete, Tierarten und Dosierung unterscheiden und daher geändert werden müssen, damit sie den in der Umweltverträglichkeitsprüfung zugrunde gelegten Anwendungsgebieten und Dosierungsschemata entsprechen.

Aus diesem Grunde empfiehlt der Ausschuss, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I angegebenen Tierarzneimittel aufrecht zu erhalten und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen abzuändern, um die Anwendungsgebiete und Dosierungsschemata wie im Abschnitt oben beschrieben zu harmonisieren. Dieses Verfahren beinhaltet die Streichung der folgenden Empfehlungen und Anwendungsgebiete, für die keine Daten vorgelegt wurden:

- Bei schweren Infektionen kann nach 5 Tagen eine Wiederholungsbehandlung durchgeführt werden.
- Prävention und Kontrolle einer Kokzidiose.
- Anwendung bei Tauben.

**ANHANG III**  
**ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE**  
**DES TIERARZNEIMITTELS**

Änderungen, die in den einschlägigen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorzunehmen sind:

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

Wo zutreffend, die Angabe „Prävention und Kontrolle einer Kokzidiose“ streichen.

Wo zutreffend, die Angabe „wiederholte Behandlung“ streichen.

Wo zutreffend, die Angabe „Tauben“ streichen.