

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начина на приложение, притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование на продукта	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Белгия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor geneesmiddelen voeder	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
България	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
България	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Кипър	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμιγμα για φαρμακοῦχο ζωοτροφή για χοίρους	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Кипър	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακοῦχο ζωοτροφή για χοίρους	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Кипър	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακοῦχο ζωοτροφή για χοίρους	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Чешка република	Trouw Nutrition Biofactory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	BIOZINK 600 mg/g premix pro medikaci krmiva pro selata	Цинков оксид	600 mg/g	Премикс	Прасета (прасенца)	Перорално
Чешка република	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Цинков оксид	622 mg/g	Перорален прах	Прасета (прасенца)	Перорално
Чешка република	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Цинков оксид	622 mg/g	Премикс	Прасета (прасенца)	Перорално
Чешка република	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Цинков оксид	492 mg/g	Премикс	Прасета (прасенца)	Перорално
Чешка република	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Цинков оксид	1000 mg/g	Перорален прах	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Дания	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Цинков оксид	1000 mg/g	Перорален прах	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Цинков оксид	1000 mg/g	Перорален прах	Прасета (прасенца)	Перорално
Дания	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Естония	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Финландия	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkeretua varten	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Франция	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Германия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Цинков оксид Колистин сулфат	480 mg/g 25 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Цинков оксид Колистин сулфат	480 mg/g 25 mg/g	Прах за перорално приложение	Прасета (прасенца)	Перорално
Унгария	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Унгария	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Унгария	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Унгария	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Исландия	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Ирландия	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for medicated feeding stuff.	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Ирландия	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Ирландия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Италия	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Италия	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Италия	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Италия	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Италия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Латвия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Литва	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premixas paršeliams	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Нидерландия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Норвегия	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Полша	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Цинков оксид Сулфагуанидин	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Полша	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Полша	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Полша	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Полша	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Цинков оксид Сулфагуанидин	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Перорален прах	Прасета (прасенца)	Перорално
Португалия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Португалия	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Португалия	CALIER PORTUGAL, S.A. Centro Empresarial Sintra- Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	OXIDO DE ZINCO CALIER 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Португалия	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinc 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Румъния	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Румъния	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Румъния	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. 2 Intrarea Vagonetului, Bl. 101, Ap. 47 sector 6, Bucharest Romania	Colistop premix 1000 mg/g premix medicamentat pentru purcei dupa intarcare	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Република Словакия	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix na medikovanie kŕmnej zmesi pre ošípané	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Република Словакия	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Цинков оксид	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Пулвис за перорално приложение	Прасета (прасенца)	Перорално
Република Словакия	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Цинков оксид	622mg/g (500 mg zinc/g)	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Република Словакия	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Цинков оксид	600 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Словения	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pajske	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Испания	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	ÓXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g PREMEZCLA MEDICAMENTOSA PARA CERDOS	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Испания	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Швеция	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Швеция	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Обединено кралство	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Обединено кралство	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for Medicated Feeding Stuff	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално
Обединено кралство	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Цинков оксид	1000 mg/g	Премикс за медикаментозен фураж	Прасета (прасенца)	Перорално

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ за издаване на лиценз за употреба и за оттегляне на съществуващи лицензи за употреба

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни (вж. Приложение I)

1. Въведение

По време на периода на отбиване, прасенцата губят ползата от пасивния имунитет от мляко на майката и изпитват стомашно-чревни промени, които съпътстват промяната в диетата, а това им причинява степен на стрес и ги прави податливи към развитие на вторични инфекции. Степента на стреса, настъпил по време на периода на отбиване, при прасенцата варира в зависимост от възрастта на отбиване (по-голям е стресът при по-малките прасенца) и условията на отглеждане, и може да повлияе на тежестта на диарията след отбиване.

Ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид, се използват за лечение и/или превенция и контрол на диария след отбиване при прасенца. Понастоящем се препоръчват различни показания и дози, но цинков оксид се прилага главно във фуража в доза от 100 mg на килограм телесно тегло (тг) дневно в продължение на 14 последователни дни, което е 2500 ppm цинк във фуражите.

През 2015 г., след процедура по сезиране (ЕМЕА/V/A/108) по силата на член 33(4) от Директива 2001/82/ЕО, за Gutal 1000 g/kg премикс за медикаментозен фураж за прасенца (наричан по-нататък „Gutal”)¹, е идентифициран риск за околната среда вследствие на натрупване на цинк в земната и водна компонента (включително седимента), като най-уязвими са кисели, пясъчливи, добре дренирани почви. В рамките на посочената по-горе процедура, Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) счита, че има известна несигурност, свързана с изчислените рискове за някои компоненти на околната среда, тъй като прогнозната концентрация в околната среда (РЕС), в резултат на използването на цинк под формата на ветеринарномедицински продукт, не може да бъде потвърдена, а предполагаемата недействаща концентрация (PNEC) не винаги обяснява бионаличността на цинка (специално за компонента седимент). Въпреки неяснотите в изчисленията на РЕС и PNEC за компонентите на околната среда, цялостната оценка на риска се разглежда като консервативна и в резултат са предложени различни мерки за намаляване на риска, които се очаквало да доведат до намаляване на натрупването на цинк в околната среда.

На 1 февруари 2016 г. Холандия и Франция представят на Европейската агенция по лекарствата уведомление за сезиране в съответствие с член 35 от Директива 2001/82/ЕО за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни, поради опасения, свързани с риска за околната среда и потенциалното увеличение на разпространението на резистентни към антибиотици бактерии от използването на продукти, съдържащи цинков оксид. От CVMP е поискано да направи преглед на всички налични данни и оценка на цялостното съотношение полза/риск на засегнатите продукти, за да се определят ползите, свързани с употребата на цинков оксид при видове, отглеждани за производство на храни, както и рисковете за околната среда и рисковете от коселекция на резистентни гени.

¹ CVMP opinion on Article 33(4) referral for Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets (Procedure no. ЕМЕА/V/A/108) - [link](#)

2. Обсъждане на наличните данни

Оценка на потенциалните ползи, свързани с използването на цинков оксид при животни, отглеждани за храна

Цинков оксид като единствено активно вещество

Няколко притежатели на лиценз за употреба предоставят собствени проучвания за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид като единична активна субстанция. Подадена е оскъдна информация само с обобщения на резултатите от проучванията, а методите на проучванията са незадоволително съобщени (липсват протоколи от проучванията, липсват необработени данни, липсва статистически анализ).

Предоставено е обобщение на резултатите от проучване, проведено от Johansen *et al.* в Дания през 2007 г.², отчитайки ефектите на цинковия оксид върху диарията след отбиване при прасенцата. Проучването представлява сравнително проучване за недобра клинична практика (GCP) в една ферма, проведено с 3200 прасенца. При липса на обосновани диагностични данни не е възможно да се идентифицират включените патогени. Проучването показва, че фуражи, към които през първите 14 дни след отбиването е добавяна 2,5 % киселина в комбинация с 2500 ppm цинк значително намаляват разпространението на диарията и смъртността сред прасенцата.

Публикуваните данни от Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) показват в две различни проучвания за недобра клинична практика статистически значим ефект върху консистенцията на фекалиите (отбелязана от 1 до 5) на добавянето към фуража на 2250 ppm цинк при отбити прасенца (на възраст 21 дни) в продължение на 14 дни, в сравнение с отрицателна контрола.

В проучването на Trckova *et al.* (2015)⁵, клиничното наблюдение на отбити прасенца, заразени с ентеротоксична *E.coli*, показва по-нисък резултат за диария и по-ниска честота на диария при третирани животни (подложени на хранителен режим със съдържание на 2500 ppm цинков оксид в храната), отколкото при контролните животни (нетретирани прасета). Добавянето на цинков оксид е извършвано в продължение на три седмици от отбиването, а заразяването — четири дни след отбиването.

Като се има предвид продължителността на приложение на големи количества цинк във фуража на отбитите прасенца (между 2500 и 3000 ppm цинк), Hollis (2000)⁶ препоръчва приложението на фураж с високо съдържание на цинк да не се удължава повече от две седмици след отбиването и прилаганият цинк да бъде под формата на цинков оксид. По-високи добиви са описани при животни, третирани с 3000 ppm цинк през първите 21 дни след отбиването, отколкото при контролните животни, но животните, третирани с цинк, показват признаци на токсичност в следващите три седмици. Също така, според Mateos *et al.*, 1998⁷ използването на добавка цинк не трябва да продължава след периода на отбиване.

² Johansen M., Jørgensen L and Schultz M.S., 2007. Effect of zinc and organic acids on diarrhoea in the weaner period. Report no. 778 - [link](#)

³ Hu CH, Song J, Li Y, Luan ZS, Zhu K. 2013a. Diosmectite - zinc oxide composite improves intestinal barrier function, modulates expression of pro-inflammatory cytokines and tight junction protein in early weaned pigs. British Journal of Nutrition 110, p. 681 – 688

⁴ Hu CH, Xiao K, Song J, Luan ZS. 2013b. Effects of zinc oxide supported on zeolite on growth performance, intestinal microflora and permeability and cytokines expression of weaned pigs. Animal Feed Science and Technology 181, p. 65 – 71.

⁵ Trckova M, Lorencova A, Hazova K, Sramkova Zajacova Z. 2015. Prophylaxis of post-weaning diarrhoea in piglets by zinc oxide and sodium humate. Veterinarni Medicina 60, p. 351 – 360

⁶ Hollis G. Use of Growth Promotants in Swine Feeding Programs. National Pork Industry Handbook Fact Sheet N° 31 'Feed Additives for Swine'. 2000

⁷ Mateos GG, Garcia Jimenez M, Garcia Lorenzo M. 1998. Composición Micromineral y Vitamínica de Correctores comerciales: Premezclas para porcino. XIV Curso de Especialización. Avances en Nutrición y Alimentación Animal. FEDNA. 1998 - [link](#)

В проучване на прилагането на цинков оксид при отбити прасенца (Poulsen, 1995)⁸, прилагането на големи количества цинк под формата на цинков оксид, в продължение на 1, 2 или 3 седмици след отбиването, оказва влияние върху честотата на диарията след отбиване сред други параметри. Проучването се провежда върху 260 прасенца от 36 прасила, отбити на възраст 28 дни, и според първоначалното телесно тегло и произхода на прасилото са разпределени към една от шестте групи на лечение: 0 ppm цинк, 100 ppm цинк; 200 ppm цинк; 1000 ppm цинк; 2500 ppm цинк и 4000 ppm цинк. Диария е наблюдавана само по време на първите две седмици след отбиването. Процентът на прасенцата с диария е значително повлиян от прилагането на цинк във фуражите. Резултатите показват, че сред прасенцата, хранени с 2500 ppm или 4000 ppm цинк, значително по-малък брой животни са се нуждаели от противодиарийно лечение. Въпреки това, не са наблюдавани разлики между групите, получавали 2500 ppm и 4000 ppm в това отношение. Ако големи количества цинк са прилагани само за една седмица, не са наблюдавани разлики между лечението, докато прилагането на високи нива на цинк в продължение на две или три седмици значително намалява броя на дните с диария на прасенце.

В проучване за оценка на ефектите от добавянето на големи количества цинк в хранителния режим на отбити прасета (Lima *et al.*, 1994)⁹ са включени 162 прасенца от ферма, с анамнеза за диария, причинена от *E. coli*. Леченията се състоят в хранителен режим на изходно ниво, включващ 100 ppm цинк под формата на цинков оксид или същия режим с добавяне на 2400 ppm цинк (под формата на цинков оксид). Периодът на приложение е 14 или 21 дни непосредствено след отбиването. Значително намаляване на диарията ($p < 0,02$) е наблюдавано при животни, лекувани с високи количества цинк в хранителните режими, въпреки че между двата периода на лечение не са наблюдавани значителни разлики. Заключение на това проучване е, че добавянето на 2400 ppm цинк (под формата на цинков оксид) в продължение на 14 дни след отбиване намалява честотата на диария.

Като се имат предвид конкретните заболявания, при които трябва да се препоръчат продуктите, следва да се отбележи, че не е възможно да се идентифицира специфичен прицелен патоген за цинковия оксид и че публикуваната литература поддържа само използването на цинков оксид при състояния на физиологична диария в периода след отбиването при прасенцата.

Не са налични данни от патентовани или публикувани проучвания в подкрепа на ефикасността на цинковия оксид за лечение на диария след отбиване при прасенца.

Като се вземат предвид наличните цялостни данни, въпреки липсата на проучвания за GCP, CVMP счита, че ефектът от добавянето на цинков оксид за намаляване на диарията след отбиване е достатъчно обоснован. Този ефект се ограничава до предотвратяване на неспецифични диарии, настъпващи в периода след отбиване при прасенцата. Наличните данни показват благоприятен ефект на цинковия оксид при дозата от 100 mg/kg телесно тегло на ден (еквивалентни на 2500 ppm цинк във фуража), приложени във фуража за 12–14 дни. Счита се, че лечението с по-кратка или по-дълга продължителност не са подкрепени от достатъчно данни.

По отношение на намаляването на употребата на антибиотици чрез приложение на цинков оксид се счита, че клиничните данни са твърде оскъдни, за да се направи заключение за този потенциален ефект. Не е налична информация за установяване на продължителността на ефекта след края на приложение на цинковия оксид.

⁸ Poulsen HD. 1995. Zinc oxide for weanling piglets. Acta Agric. Scand. Sect. A, Animal Sci. 45: 159-167. 1995.

⁹ Lima GJM, Mores N, Fialho FB. 1994. Efeito do período de suplementação de zinco na dieta sobre o desempenho de suínos desmamados. Vol. 23, no. 6, pp. 949-958, 1994.

Комбинация на колистин и цинков оксид

Колистин, прилаган самостоятелно, е достатъчно ефективен за метафилактика и лечение на стомашно-чревни инфекции, причинени от неинвазивни *E. coli* (вж. процедура EMEA/V/A/106)¹⁰. Имайки предвид, че препоръчаната продължителност на приложението на колистин при прасета е седем дни, едновременно приложение на цинков оксид, включен в продукта, също ще бъде за седем дни. Продължителността на лечението се различава от тази на всички други продукти, съдържащи цинков оксид (т.е. 14 последователни дни).

Обосновката на притежателя на лиценз за употреба за комбинацията се основава на добавянето на двата ефекта: антибактериално действие на колистин и неспецифичен защитен ефект на цинковия оксид по време на периода след отбиване.

Насоките на CVMP за фармацевтичните продукти с фиксирана комбинация (ЕМЕА/CVMP/83804/2005)¹¹ показват: „Всеки продукт с фиксирана комбинация на активните вещества може да бъде обоснован само ако такава комбинация предлага предимство пред техните активни вещества, когато се използват като еднокомпонентни продукти. Обосновката на продуктите с фиксирана комбинация на активните вещества не може да бъде посочена като причина за компенсиране на неадекватна диагноза. Всяко активно вещество в дадена фиксирана комбинация трябва да бъде показано за употреба в момента на лечението и да се прилага в правилната доза“.

Не е демонстрирана синергия и потенциалният антагонизъм не е изследван. Освен това, предоставените данни се отнасят единствено до самостоятелната употреба на колистин и цинков оксид, а не клиничното приложение на комбинацията. Не е проведено проучване с комбинацията при предложеното показание и по този начин не е демонстрирана клиничната полза от нея.

Предложеното показание на комбинирания продукт е за лечение, но не са налични клинични данни в подкрепа на използването на цинков оксид при лечение на диария (т.е. при наличие на заболяването при започване на приложението на цинковия оксид — инфекция, вече потвърдена в стадото). Всички предоставени данни за цинковия оксид се отнасят само до твърдението за превенция.

В заключение, комбинацията на колистин и цинков оксид за одобреното показание (метафилактика и лечение на стомашно-чревни инфекции, причинени от неинвазивни *E. coli*, чувствителни към колистин) за седемдневна продължителност на прилагане не е оправдана.

Комбинация от сулфагуанидин и цинков оксид

Не е предоставено проучване, за да се демонстрира ефикасността на лечението на диарии след отбиване при прасенца. Не е представено проучване за определяне на дозата или обосновка на избраната доза, нито потвърдителни данни в подкрепа на оптималната продължителност на приложение от 14 дни.

Продукт с фиксирана комбинация на активните вещества може да бъде обоснован само ако такава комбинация предлага предимство пред своите активни вещества, когато се използват като еднокомпонентни продукти. Не са представени предимства на комбинацията сулфагуанидин и цинков оксид в сравнение с приложението на отделните вещества.

Не са идентифицирани клинични данни в подкрепа на заявеното показание „предотвратяване и лечение на различни видове диария, възникващи при отбиването“. В допълнение, изглежда, че цинковият оксид е полезен за намаляване на честотата на диарията след отбиване, но не и за

¹⁰ CVMP procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products containing colistin as a sole active substance to be administered orally (Procedure no. EMEA/V/A/106) – [link](#)

¹¹ CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMEA/CVMP/83804/2005) - [link](#)

лечение на диария и че не е възможно да се определи ясно механизмът на действие на цинковия оксид, а по този начин и някоя конкретна цел. Поради това Комитетът счита, че не е оправдано да се комбинира антимикробно вещество (по дефиниция, подходящо само за инфекциозни заболявания, включващи прицелен(и) патоген(и) и за лечение, и метафилактика) с цинков оксид, защото той не е насочен към конкретен патоген и не е доказана ефикасността на лечение. В заключение, комбинацията от цинков оксид и сулфагуанидин не е обоснована.

Рискове за околната среда

По време на тази процедура по сезиране на CVMP са предоставени общо пет различни оценки на риска за околната среда на продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално на прасенца в продължение на 2—6 седмици, при концентрации, вариращи между 2500 до 3100 ppm цинков оксид във фуража.

CVMP счита, че четири от пет оценки на риска за околната среда имат редица недостатъци относно оценката им на риска и следователно не могат да бъдат използвани в подкрепа на оценката на съотношението полза/риск. Независимо от това, CVMP желае да се отбележи, че въпреки че тези оценки не се разглеждат по-нататък, резултатът от две от тях също показва риск ($PEC/PNEC \geq 1$) за единствените оценени компоненти (почва и повърхностни води). За другите две не са предоставени данни от Фаза II.

Следователно CVMP счита, че оценката на риска за околната среда, предоставена по време на процедурата по сезиране по член 33(4) от Директива 2001/82/ЕО за Gutal (ЕМЕА/V/A/108), е научно обоснована и трябва да се използва при оценката на съотношението полза/риск за продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни.

Оценка на ефекта

В своята оценка на ефекта, редица притежатели на лиценз за употреба се позовават на Доклада на Европейския съюз за оценка на риска (EC RAR) на цинка (2010 г.)¹². Стойностите на PNEC в този доклад се считат за надеждни и, следователно, са подходящи за използване при характеризиране на риска на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при животни, отглеждани за храна. Въпреки това, след приключването на търсенето на данни за RAR на ЕС (2010 г.) са постъпили още данни, които са използвани от някои от притежателите на лиценз за употреба за установяването (уточняване) на PNEC за съответните компоненти на околната среда. Не всички притежатели на лиценз за употреба подават информацията, която е необходима за валидиране на пригодността на тези допълнителни проучвания за уточнения на PNEC. Притежателят на лиценз за употреба Huverpharma, обаче, предоставя подробни резюмета на допълнителните рецензирани проучвания, използвани при оценяване на ефектите, които не са включени в RAR на ЕС (2010 г.), включително заключение относно надеждността и валидността на всяко проучване. Следователно Комитетът счита, че предложените от страна на притежателя на лиценз за употреба Huverpharma PNEC могат да се използват за характеризиране на рисковете (изчисляване на рискови коефициенти (RQ)) на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при животни, отглеждани за храна.

Експозиция: натрупване, бионаличност и примерно изчисление на концентрациите на цинк в околната среда

Приема се, че поради физикохимичните свойства на цинка (нелетлив и неразградим), продължителното приложение на тор от третиран животни върху почва съгласно практиките за интензивно свиневъдство ще доведе до постепенно увеличаване на концентрацията на цинк в

¹² European Union Risk Assessment Report (EU RAR) on zinc (2010) - [link](#)

горния слой на почвата, последвано от увеличаване и в други компоненти на околната среда с течение на времето. Следователно е само въпрос на време PNEC да бъдат надвишени за тях.

Съображение от критично значение във връзка с оценката на риска за околната среда от метали е определянето на тяхната бионаличност. За всяка среда (почва, води и седимент) бионаличността на цинка зависи от различни биотични и абиотични фактори. Във водната среда бионаличността на цинка се прогнозира посредством инструмента за оценка на бионаличността на метали (Агенция по околната среда на Обединеното кралство)¹³; удобна за употреба версия на биотичния Лиганд модел, използван за прогнозиране на бионаличността на метали за различните водни видове (водорасли, дафния, риби), който се използва и съобщава и в многобройни рецензирани проучвания за цинка; и данните, използвани в EU RAR относно цинка (2010 г.). Инструментът за оценка на бионаличността на метали изисква по-малко входни данни за прогнозиране на бионаличността на цинк във водите, отколкото Биотичния лиганд модел, и може да се използва за изчисляване на специфичните за мястото PNEC. Инструментът за оценка на бионаличността на метали се основава на данните от биотичните Лиганд модели за цинка и на набора от данни, използвани за формулирането на Стандарта за качество на околната среда за цинка, и изисква входни данни само за pH на водата, разтворения органичен въглерод и концентрацията на разтворен калций, но не взема под внимание наличието на други йони, които могат да повлияят на състава на цинк и оттам на бионаличността.

В почвата свойства като pH, съдържание на органичен въглерод, капацитет на катионен обмен и съдържание на глина определят бионаличността в земната среда. Бионаличната фракция на цинка в почвата е малка (<1 %). Най-важните фактори за определяне на бионаличността (и оттам на екотоксичността) в почвата са видът на почвата и времето от навлизането на цинка в почвата до провеждането на тестове за токсичност („стареене“). Например почви, замърсявани през продължителен период от време, показват намалена токсичност в сравнение с наскоро замърсени почви. Впоследствие е установен фактор 3 на „стареене“, който се използва за изчисляване на специфичните за мястото PNEC. Изчисляването на специфичните за мястото PNEC за Gutal се извършва с помощта на калкулатор в Excel на PNEC в почвата (разработен от Arche Consulting)¹⁴ който включва параметри от значение за определянето на бионаличността на цинк в почвата, като pH, съдържание на органични вещества и глина и капацитета на катионен обмен.

Що се отнася до седиментните системи, тъй като предполагаемата концентрация на седименти (PEC) е получена по косвен път (EU RAR, 2010) са налице значителни промени в начина, по който се определят концентрациите на седименти. Счита се, че бионаличността на метали в седимента може да се прогнозира чрез измерване на кисел летлив сулфид (AVS) и едновременно извлеченото съдържание на метали (SEM) в седиментите. Другите параметри, които влияят (понижават) на бионаличността на цинк в седиментите, са наличието на утаени минерални фази, напр. желязни (окси)хидроксиди и манганови оксиди, както и органично съдържание в седиментите. Цинкът се свързва силно с AVS и се превръща в небиналичен, което позволява да се коригира оценката за експозиция за бионаличност на метали в седиментните системи (ECHA 2014 г.)¹⁵. AVS се произвежда от бактерии в аноксични седименти. Към момента на EU RAR (2010 г.) относно цинка са налице съвсем малко данни за ефектите или експозицията, за да може да се отчете ефектът от тези два параметъра (AVS/SEM) върху бионаличността на цинк в седиментите. По тази причина бионаличността не се взема под внимание при изчисленията на експозицията (установяване на PEC), като това води до оценка на риска, която не отчита бионаличната фракция на цинка, а по-скоро общите концентрации на цинк (биналични и небиналични). Следователно, там, където има излишък от AVS и се образуват цинкови сулфиди,

¹³ Metal bioavailability assessment tool (M-BAT) - [link](#)

¹⁴ Arche Consulting Soil PNEC calculator - [link](#)

¹⁵ ECHA, 2014. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7b:Endpoint specific guidance

PNEC могат да бъдат значително надвишени, преди да се наблюдават неблагоприятни ефекти. Що се отнася до специфичните за мястото концентрации, корекциите в PNEC по отношение на бионаличността в седимента в резултат на съдържанието на AVS/SEM в седимента могат да се извършат, ако са налице нужните данни. Подобните данни обаче са малко. Поради това въпреки че бионаличността в почвите и откритите водоеми може да се коригира, при изчисляването на предполагаемата концентрация на седименти в тази оценка на риска за околната среда не е възможна корекция.

Като се има предвид, че насоките на VICH и CVMP^{16,17,18} относно Фаза II на оценката на риска за околната среда от ветеринарномедицински продукти, не са разработени основно за неорганични молекули, много от предположенията и моделите на експозиция, описани в насоките, не са подходящи за субстанция като цинка. Комитетът също така счита, че променливостта в почвените характеристики (т.е. видове почви) причинява вариация в съдбата и поведението на цинка. В идеалния случай оценката на експозицията е насочена към това и се счита за реалистичен най-лош сценарий по отношение на съответните получаващи компоненти на околната среда. Комитетът счита, че по-голямата част от предоставените оценки на риска за засегнатите продукти показва недостатъци в използваните модели за съдбата. Притежателят на лиценз за употреба Huverpharma представя прагматичен подход за тяхната оценка на експозицията на Gutal и разглежда резултатите от модела, използван от ЕОБХ (Междинен динамичен модел за метал (IDMM), от Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ за оценка на експозицията на околната среда от използването на цинков оксид като добавка във фуражите.

IDMM прогнозира дълготрайния масов баланс на металите с определени входни данни (напр. използване на ветеринарномедицински продукти) и изходни данни (напр. обедняване на почвата, стареене) и стига до заключението, че цинкът се натрупва в почвата след продължително приложение на третиран тор, като киселите песъчливи почви са най-уязвими, тъй като при тях има тенденция да натрупват цинк по-бързо от другите типове почви и също така при тях има по-интензивно отдаване и изтичане на цинк към откритите водоеми. Налице са множество неясноти, свързани с използването на IDMM за прогнозиране на експозицията на околната среда на цинк в резултат от употребата на ветеринарномедицински продукти, например хидрологичните ефекти, разтворения органичен въглерод и стареенето на металите. В допълнение тъй като моделът не е предоставен на CVMP, надеждността на стандартните входни параметри не може да се оцени и моделът не може да се приложи с използване на данни за специфични норми на приложение на цинк. Следователно експозицията при норми на приложение, които се считат за подходящи при употребата на съдържащи цинк ветеринарномедицински продукти, се изчислява от предварително зададените зареждащи норми от IDMM. Все пак за по-високи норми на приложение от тези, съобщени с помощта на IDMM (ЕОБХ, 2012 г.)²⁰, се изисква екстраполация и връзката между зареждащата норма цинк и стойностите на PEC, изчислени по IDMM, не е линейна, което поставя под въпрос валидността на екстраполираните PEC при най-високите норми на приложение на цинк. Въпреки тези неясноти и в отсъствието на по-добра алтернатива се приема, че IDMM може да се използва за получаването на надеждна оценка на риска за околната среда, породен от употребата на Gutal или всеки друг ветеринарномедицински продукт, съдържащ цинк. Освен това валидирането на IDMM е извършено посредством сравнение на

¹⁶ VICH GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I (CVMP/VICH/592/98) – [link](#)

¹⁷ VICH GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II (CVMP/VICH/790/03) – [link](#)

¹⁸ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) – [link](#)

¹⁹ 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 - [link](#)

²⁰ 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 - [link](#)

примерните прогнози с публикуваните данни от наблюдението за приложение на цинк. Въпреки че са налични ограничени данни, резултатите сочат, че концентрациите на цинк са прогнозирани точно за почвата, но по-малко точно за откритите водоеми и седимента. В допълнение, тъй като IDMM се взема предвид за оценката на ЕОБХ за експозицията на цинк, може да се приеме за подходящ за оценката на ветеринарномедицински продукти във връзка с оценката на експозицията на околната среда.

Оценка на риска

Въз основа на данните за Gutal, за да се оцени рискът за всеки компонент на околната среда след разширено прилагане на почвена тор, стойностите на PEC и PNEC за всеки FOCUS²¹ сценарий се сравняват в три времеви точки (години: 2020, 2040, 2060), с използване на две норми на приложение: норма на приложение от 7 kg цинк ha⁻¹ a⁻¹ и по-ниска норма на приложение от 4 kg цинк ha⁻¹ a⁻¹. Нормите на приложение са избрани като те са тези, докладвани в Monteiro *et al.* (2010 г.) изследване за фуражни добавки, съдържащи цинков оксид и не представляват най-лошия случай за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, който ще бъде в диапазона от 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. В земните и водните среди е открит риск (RQ >1) в 4 от 19 сценария и в 5 от 15 сценария от 2060 г. нататък, съответно за най-лошия случай и за по-ниска норма на приложение. За два от FOCUS сценариите (кисели, песъчливи почви) коефициентите на риска (RQ) са >1 и за двете зареждащи норми във всички времеви точки. Установен е риск за всички FOCUS седиментни сценарии при двете зареждащи норми и във всяка времева точка. Резултатите от оценката на риска за околната среда за Gutal отразяват заключението на ЕОБХ относно цинка, т.е. налице е потенциален проблем за околната среда, свързан с водната среда (включително седимента), като киселите, песъчливи, добре отичащи се почви са по-податливи на тези процеси.

За да се онагледят по-добре породените рискове при норми на приложение, считани за особено значими при използване на Gutal 8,2 kg цинк ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg цинк ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg цинк ha⁻¹ a⁻¹ и 2,8 kg цинк ha⁻¹ a⁻¹, RQ се екстраполират (линейно) от нормите на приложение за 4 и 7 kg цинк ha⁻¹ a⁻¹. Тази линейна екстраполация е ненадеждна, тъй като включените процеси не са линейни. Предоставената информация сочи, че са налице грешки, които са по-явни за седимента и при ниски зареждащи норми. Въпреки тези неясноти, предвид естеството на активната субстанция под формата на неорганична молекула и трудностите, установени по време на свързаната със заявлението процедура по отношение на оценката на риска за околната среда за съединение „извън“ настоящите насоки на CVMP/VICH, може да се приеме, че изчислените стойности на PEC, екстраполирани от IDMM резултатите, отразяват надеждно експозицията на околната среда и могат да се използват при описанието на риска за Gutal.

Въпреки че стойностите на PEC за всеки компонент на околната среда не могат да бъдат проверени, тъй като не е предоставен IDMM, като цяло те изглеждат сравнително консервативни, тъй като се взема предвид надежден сценарий за най-лош случай на експозиция, т.е. продължително прилагане на неразреден тор до 2060 г. По-конкретно относно PEC за седимента, факторите на натрупване не са взети под внимание (напр. отлагане, повторно суспендиране и заравяне на цинк) и се приема, че суспендираните седименти са показателни за отложения седимент, като не са отчетени нивата на киселите летливи сулфиди. Последните могат да намалят бионаличността на цинка и въпреки че нивата са променливи, на местата, където се образуват цинкови сулфиди, PNEC могат да бъдат значително надвишени, преди да се наблюдават неблагоприятни ефекти.

Съчетанието от консервативни PNEC (без да се отчита бионаличността) и PEC може да доведе до надценяване на риска, дължащ се на цинка в седиментите. Най-голямата сигурност при PEC по

²¹ Forum for Co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use (FOCUS) - [link](#)

IDMM е за почвите, като сигурността е по-ниска за откритите водоеми и седиментите. Въпреки това е очевидно, че за всички компоненти RQ ще бъдат надвишени или незабавно (седимент) или занапред (почва, подпочвени и открити води) и тези рискове трябва да се отстранят. Тъй като цинкът е метал, общите предположения, които обикновено се правят по отношение на разпада, не са приложими, поради това след надвишаване на критичните концентрации ще бъде трудно да се отстранят рисковете.

Като цяло е очевидно, че дългосрочната, продължителна употреба на съдържащи цинк ветеринарномедицински продукти води до постепенно нетно въвеждане на цинк в околната среда. Риск за околната среда ($RQ \geq 1$) се прогнозира без значение кой модел и норми на приложение се използват и ще бъде само въпрос на време преди рисковете да се появят във всички компоненти на околната среда, ако тор от прасета, третирани с ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, се прилага върху почвата.

Теренни проучвания, подкрепящи натрупването на цинк в почвите, не са били налични по време на процедурата по сезиране по член 33(4) от Директива 2001/82/ЕО за GUTAL (EMA/V/A/108). За тази процедура по сезиране и за да се подпомогне оценката на риска на цинка от неговата перорална употреба като ветеринарномедицински продукт при животни, отглеждани за храна, Bak *et al.* (2015)²² анализирал приложението на свинския тор за 28-годишен период. Данните показват, че използването на течен тор от прасета върху почви е довело до значително увеличаване на концентрациите на цинк в почвата, по-специално в най-късния период на мониторинг (от 1998 до 2014 г.). В 45 % от всички почвени проби, PNEC вече са превишени. В пясъчливи почви, PNEC са били превишени в 66 % от всички случаи. Трябва да се отбележи, че бионаличността не е разглеждана, но използването в това проучване PNEC са по-високи (не толкова лош случай) отколкото тези, съобщени в RAR на ЕС, и че годишното приложение на тор се базира на 140 kg/N/ha/година, което не е толкова лош случай от Европейската граница за чувствителни почви със 170 kg/N/ha/година. Освен това, авторите заключават, че настоящото използване на цинк в свиневъдството в Дания може да доведе до преминаването на цинк от полета, наторени с течна тор от прасета, във водните слоеве, в концентрации, които могат да представляват риск за водните видове. Това датско национално проучване за наблюдение потвърждава резултатите, получени с IDMM и насоките на CVMP, че използването на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, води до значително увеличаване на концентрациите на цинк в почвата (а това в крайна сметка се отразява на концентрациите във водата). Всъщност, използването на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, е причина за около 30 % от общия цинк, присъстващ в тора. За това 30 % увеличение вече е идентифициран риск за датските почви.

Мерки за намаляване на риска

Въпреки че съществуват неясноти относно линейната екстраполация на IDMM резултатите, счита се, че стойностите на PEC, екстраполирани от IDMM резултатите, надеждно отразяват експозицията за околната среда за употреба при характеризиране на риска от ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат при животни, отглеждани за храна. Към момента е несигурно какво представлява разумен сценарий на най-лош случай на експозиция за нормата на приложение на тора. При все това във всеки компонент на околната среда са установени рискове за някои сценарии при всяка изследвана норма на приложение. Като се има предвид използването на тези продукти, настоящите разпоредби на ЕС и добрата земеделска практика на разпръскване на тора, как прицелните животни се отглеждат и как се борава с тора, предложените мерки за намаляване на риска

²² Bak JL, Jensen J, Larsen MM. 2015. Belysning af kobber- og zinkindholdet i jord. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi – nr. 159. – [link](#)

²³ CVMP reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal

(разреждане на тора и разстояние до повърхностните води), въпреки че са в съответствие с насоката на CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) и са препоръчани за процедурата по сезиране по член 33(4) от Директива 2001/82 за Gt^{al} (EMA/V/A/108), за да се намали натрупването на цинк във всеки компонент, не може да гарантират, че те могат да доведат до ефективно намаляване на близките и бъдещи екологични рискове, идентифицирани от оценката на риска, а само ще отложи общото натрупване на цинк в околната среда (т.е. времето, когато PEC ще надвишава PNEC). Това е приложимо не само във ферми, където не е възможно разреждане на тора, но също така и за ферми, които са в състояние да разреждат тора. Въпреки че по време на гореспоменатата процедура по сезиране за Gt^{al}, възможността за неразпръскване на тора върху едни и същи зони на почвата през последователни години, за да се забави натрупването на цинк, се счита като възможна мярка за намаляване на риска и, въпреки че е в съответствие с критериите, определени в Дискусионния документ на CVMP относно мерките за намаляване на риска²³, може да се окаже трудно да се въведат в действителност; не само в случаи, когато не може да бъде възможно да се прилага третиран тор върху различни зони на почвата, но и поради търговията на тор между държавите членки и възможността тор, съдържащ високи концентрации на цинков оксид, да се използва при чувствителни видове почви.

По отношение на мярката за намаляване на риска за съответствие с местните или национални правила за минималното разстояние от открити води, от което торът трябва да се разпръсне, CVMP счита, че това би било приложимо само за предотвратяване на пряк достъп до течащи води, но няма да се отрази на цинка, достигащ водната повърхност и питейната вода чрез процеси на излужване (отмиване) и оттичане.

Вследствие на това CVMP счита, че в светлината на наличните цялостни данни, рисковете за околната среда, установени от непрекъснатото натрупване през годината на цинк в почвата от разпръскването на тор върху земеделски земи, не могат да бъдат ефективно контролирани чрез прилагане на двете мерки за намаляване на риска, представени по-горе. Горните мерки за намаляване на риска само ще забавят рисковете, идентифицирани във всички компоненти на околната среда, ако върху почвата се прилага тор от прасета, третирани с ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид.

Рисковете от коселекция на резистентни бактерии

Според наскоро публикувани данни, цинкът, използван в животновъдството, може да стимулира разпространението на антибиотична резистентност в резултат на корезистентност. Няколко публикувани проучвания показват (по време на *in vivo* експерименти или чрез изследване на изолати от околната среда) корелация между добавянето на високи дози цинк във фуражите и разпространението на антимикробната резистентност. Значението на тези констатации за здравето на животните и за общественото здраве, обаче, остава неясно поради пропуски в наличните познания.

Намаляването на приложението на антимикробни средства за лечение на диария след отбиване при прасенца може да намали селективния натиск за развитие на антимикробна резистентност. В този случай, обаче, не се счита, че потенциалното намаляване на употребата на антимикробни средства, вторична на употребата на цинков оксид, се определя като „допълнителна полза“. Използването на цинков оксид може да насърчи селектирането на бактерии, показващи резистентност към цинк. Доказано е, че генът на резистентност към цинк *czrC* се среща при SCCmec на метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) и е показано, че използването

²³ CVMP reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) - [link](#)

на цинк води до коселекция на MRSA, носещ този ген (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Въпреки това, увеличаване на разпространението на MRSA по време на прилагането на цинков оксид на прасенца изглежда частично преходно (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Добавянето на цинк може също директно да повлияе върху профилите на антимикробна резистентност на бактериите чрез други механизми, въз основа на проучване при *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Въпреки това са нужни повече проучвания, за да запълнят оставащите пропуски в данните в тази област и да се потвърдят тези ефекти.

По това време подробна оценка на риска, за да се разгледа(т) риска(овете), свързан(и) с коселекцията за антимикробна резистентност след използването на цинков оксид, не е налична. Ето защо, при липсата на повече данни, не е възможно да се характеризира по-нататъшен риск за общественото здраве и здравето на животните. Представените данни идентифицират опасност за здравето на хората и животните, но в настоящия момент този риск не може да се определи количествено.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Оценка на ползите

Преки терапевтични ползи

Представените данни подкрепят използването на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид за предотвратяване на диария след отбиване при прасенца в доза 100 mg/kg телесно тегло на ден (еквивалентни на 2500 ppm цинк във фуража), в продължение на 14 дни. Наличните данни не включват многоцентрово полево проучване на GCP, проведено в няколко географски области на Европа и върху животни, представляващо набор от различни животновъдни практики.

Препоръчителна продължителност на приложение

Наличната информация подкрепя продължителност от 12 до 14 дни за профилактика на диария след отбиване при прасенцата. Оказва се, че една седмица приложение не е достатъчно ефикасно, а продължителност повече от 14 дни също не е оправдана.

Продължителност на защитния ефект

Продължителността на защитния ефект е изследвана само в едно проучване (Johansen *et al.* (2007)), в което периодът на проследяване е приблизително 41 дни. След прекратяване на добавянето на цинков оксид на 14-ия ден, обаче, във фуража са добавяни киселини и следователно ефектите на всеки компонент не може да бъдат оценени по време на периода на проследяване. Следователно, продължителният благоприятен ефект от цинковия оксид след прекратяване на лечението остава неясен.

Определяне на специфични заболявания

- В повечето от представените изследвания етиологията на наблюдаваната диария не е установена. Специфичното действие (на някои патогени) или неспецифичното действие (локално действие върху храносмилателния тракт) следователно все още не е напълно изяснено. Така, изглежда че показанието трябва да бъде ограничено до предотвратяване на

²⁴ Cavaco LM, Hasman H, Stegger M, Andersen PS, Skov R, Fluit AC, Ito T, Aarestrup FM. 2010. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54: 3605–3608.

²⁵ Slifierz MJ, Friendship R, Weese JS. 2015. Zinc oxide therapy increases prevalence and persistence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs: A randomized controlled study. Zoonosis and Public Health 62(4): 301-308.

²⁶ Bednorz C, Oelgeschläger K, Kinnemann B, Hartmann S, Neumann K, Pieper R, Bethe A, Semmler T, Tedin K, Schierack P, Wieler LH, Guenther S. 2013. The broader context of antibiotic resistance: Zinc feed supplementation of piglets increases the proportion of multi-resistant *Escherichia coli* in vivo. International Journal of Medical Microbiology 303(6–7): 396–403.

неспецифична диария след отбиване т.е. предизвикана от практиката на отбиването при определени условия на отглеждане. Въпреки това потенциалният риск от прекомерна употреба на цинков оксид остава, тъй като не е възможно да се предвиди кои животни ще развият диария, като някои случаи на диария при отбиване са само преходни и леки и без да оказват влияние върху общото здравословно състояние на животните.

- Въз основа на предоставените проучвания, ефикасността на високото съдържание на цинков оксид във фуража беше показана при отбити прасенца на възраст 3—4 седмици при специални условия на отглеждане (интензивно отглеждане, подслонени в сграда, групиране в боксове с прасенца от различни майки/произход, преждевременно отделяне от свинята, рязък преход по отношение на храненето — от мляко към фураж на зърнена основа). Ефикасността при по-късно отбити прасенца не е документирана нито при по-малко интензивни условия на отглеждане.
- Липсата на многоцентрово полево проучване, проведено в Европа според GCP, за изследване на ефикасността на подобни продукти в различни полеви условия не позволява показанието да се определи по-точно от „диария след отбиване“, нито да се направи заключение за ефикасността на продуктите в случаите, когато е(са) включен(и) специфичен(и) патоген(и), нито в случаи, различни от например отбиване на прасенца на 3—4 седмична възраст. Все още е трудно в настоящия момент да се определят ситуациите, в които продуктите, съдържащи цинков оксид, ще бъдат полезни или не.

Лечение на диария след отбиване при прасенца

При липса на данни показанието „лечение на диария след отбиване при прасенца“ не се поддържа.

Комбинация от цинков оксид и колистин или сулфагуанидин

Въз основа на представените данни, комбинациите от цинков оксид, препоръчани за предотвратяване на неспецифична диария по време на периода след отбиване, с антимикробни вещества, препоръчани за лечение и метафилактика на диария, индуцирана от прицелния(те) патоген(и), не са оправдани.

Допълнителни ползи

Намаляване на глобалното използване на антибиотици

Цинковият оксид е бил разрешен в продължение на няколко години в редица държави членки на ЕС и опитът в някои от тези страни показва, че употребата на цинков оксид може да се свързва с по-малка степен на намаляване на употребата на колистин, отколкото се очаквало преди, в допълнение, цинкът, използван в животновъдството, може да играе определена роля в повишаване на разпространението на резистентността към антибиотици, поради корезистентност.

Представени са ограничени данни относно потенциалния ефект от използването на цинков оксид при намаляването на употребата на антибиотици и следователно не могат да бъдат направени заключения в тази връзка.

Оценка на риска

Антимикробна резистентност

Според наскоро публикувани данни, използваният в животновъдството цинк може да стимулира разпространението на антимикробна резистентност (MRSA) в резултат на корезистентност.

Няколко публикувани проучвания показват (по време на *in vivo* експерименти или чрез изследване на изолати от околната среда) силна корелация между добавянето на високи дози цинк във фуражите и увеличаване на разпространението на бактерии, резистентни към

антимикробни средства. Изглежда, че цинков оксид, прилаган във високи дози, може да е причина за коселекция на антимикробна резистентност, феномен, показан *in vivo* за LA-MRSA ST398. Тези ефекти, обаче, са наблюдавани само по време на началото на лечението.

По това време подробна оценка на риска, за да се разгледа(т) риска(овете), свързан(и) с коселекцията за антимикробна резистентност след използването на цинков оксид, не е налична. Ето защо, при липсата на повече данни, не е възможно да се характеризира по-нататъшен риск за общественото здраве и здравето на животните. Представените данни идентифицират опасност за здравето на хората и животните, но в настоящия момент този риск не може да се определи количествено.

Толерантност

Проведено е проучване за безопасност при прицелните животни в препоръчаната доза (100 mg/kg телесно тегло на ден по време на 14 дни) и не са наблюдавани значими нежелани реакции. Значими нежелани реакции (въздействие върху скоростта на растеж, клинични признаци) са наблюдавани при по-висока доза (3 пъти в продължение на 28 дни). Границата на безопасност може да се счита по-ниска от 3 пъти препоръчителната доза.

Околна среда

Данните показват, че годишното прилагане на тор, идващ от стопанства, където животните се третират с ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, води до постепенно и непрекъснато увеличение на цинка в почвата, водата и седиментните системи. Поради естествените свойства на цинка (нелетлив и неразградим) потенциалът за PNEC, които следва в крайна сметка да бъдат надвишени в резултат на продължително прилагане на тор от третирани животни върху почвата за продължителен период от време, поражда значително безпокойство за околната среда, особено по отношение на най-податливите видове почви (кисели, свободно оттичащи се, пясъчливи почви) и организмите от водната среда. Това увеличение на концентрациите на цинка в почвата и последващите идентифицирани рискове за избрани компоненти е установено в оценката, като се взема предвид единствено експозицията на цинк, дължаща се на ветеринарномедицински продукти. За оценка на този риск за околната среда не са взети под внимание потенциални допълнителни концентрации на експозиция, например, от фуражни добавки, съдържащи цинк или други промишлени източници. Замърсяването на почвените и водни системи от тежки метали, като цинк, в момента е трудно да се отстрани със съществуващите технологии. CVMP признава, че част от цинка, добавен в почвата чрез приложения тор, ще бъде поета от растенията и може да бъде минерализирана и секвестрирана (погълната) в почвените частици и по този начин няма да е налична.

Ако настоящите практики остават непроменени в близко бъдеще, до 2060 г. продължителното прилагане на тор от третирани животни ще доведе до рискове за околната среда (определени чрез стойности на $RQ > 1$), които са установени в 4 от 19 сценария за почвата, в 5 от 15 сценария за откритите водоеми и във всеки от 15-те сценария за седиментите. В по-ранен момент (2020 г.) е установен риск за два от 15-те сценария за открити водоеми (кисели, пясъчливи почви) и за всичките 15 сценария за седиментите. Въпреки това се отбелязва, че нивото на несигурност при описание на риска за седимента е значително по-високо от това за почвата и откритите водоеми, имайки предвид, че е било по-трудно да се вземат предвид съображенията за бионаличност.

Тази тенденция на натрупване на цинк в селскостопанските почви от ветеринарната употреба на цинков оксид наскоро бе съобщена от Bak *et al.* (2015). В този доклад данните от мониторинга на почвата в Дания показват, че използването на течен тор от прасета върху почви е довело до значително увеличаване на общите концентрации на цинка в почвата, по-специално в най-късния период на мониторинг от 1998 до 2014 г. В 45 % от всички почвени проби, PNEC вече са

превишени. В пясъчливи почви, PNEC са били превиишени в 66 % от всички случаи. Трябва да се отбележи, че използваните в това проучване PNEC са адаптирани към ситуациите в Дания и могат да бъдат по-ниски (по-лошия случай) в други части на Европа с различни видове почви. Авторите на доклада също така заключават, че настоящото използване на цинк в свиневъдството в Дания може да доведе до излужване (отмиване) на цинка от полета, наторени с течен тор от прасета, във водните слоеве в концентрации, които могат да представляват риск за водните видове.

Управление на риска и мерки за намаляването му

За всички компоненти на околната среда са установени рискове за някои сценарии при изследваните норми на приложение. Като се има предвид използването на тези продукти, настоящите разпоредби на ЕС и добрата земеделска практика (GAP) за разпръскване на тора, как прицелните животни се отглеждат и как се бораи с тора, мерките за намаляване на риска (предложени по-горе), въпреки че са в съответствие с насоката на CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) и са предложени за процедурата по сезиране за Gutal по член 33(4) от Директива 2001/82/EO (ЕМЕА/V/A/108), за да се намали натрупването на цинк във всеки компонент, не могат да гарантират, че е възможно да доведат до ефективно намаляване на близките и бъдещи екологични рискове, идентифицирани при оценката на риска, а само ще отложат общото натрупване на цинк в околната среда (т.е. времето, когато PEC ще надвишава PNECs). Това е приложимо не само във ферми, където не е възможно разреждане на тора, но също така и за ферми, които са в състояние да разреждат тора. По време на посочената по-горе процедура за Gutal, перспективата за неразпръскване на тор върху една и съща зона на почвата през следващите години, за да се забави натрупването на цинк, се счита като възможна мярка за намаляване на риска. Въпреки че това е в съответствие с критериите, определени от Дискусионния документ на CVMP относно мерките за намаляване на риска, може да е трудно не само в случаите, когато може да няма възможност третираният тор да се прилага върху различни зони на почвата, но също така и поради търговията на тор между държавите членки на ЕС и вероятността използваният тор да съдържа високи концентрации на цинков оксид при чувствителни видове почви.

По отношение на мярката за намаляване на риска за съответствие с местните или национални правила за минималното разстояние от открити води, от което трябва да се разпръсне тора, CVMP счита, че това би било приложимо само за предотвратяване на пряк достъп до течащи води, но няма да се отрази на цинка, достигащ повърхностната вода и питейната вода чрез процеси на излужване (отмиване) и оттичане.

Вследствие на това CVMP счита, че рисковете за околната среда, установени от годишното натрупване на цинк в почвата от разпръскването на тор върху земеделска земя не могат да бъдат контролирани само с мерките за намаляване на риска, представени по-горе. Дори прилагайки горните мерки за намаляване на риска, ще бъде само въпрос на време преди рисковете да се появят във всички компоненти на околната среда, ако върху земята се прилага тор от прасета, третирани с ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид.

Оценки и заключения за съотношението полза/риск

Цинковият оксид се счита за полезен за предотвратяване на диария след отбиване (т.е. намаляване на честотата на диария по време на периода след отбиване) при прасенца. Този благоприятен ефект на цинковия оксид е демонстриран при доза от 100 mg/kg телесно тегло на ден (еквивалентни на 2500 ppm във фуража), прилагани в продължение на 12—14 дни след отбиването.

Предоставените данни не подкрепят лечението на диарии след отбиване при прасенца.

Границата на безопасност за прицелните животни при дозата, посочена по-горе, е относително малка, но приемлива.

Според наскоро публикувани данни, цинкът, използван в животновъдството, може да повиши разпространението на резистентни към антибиотици бактерии поради коселекция на гени за антимикробна резистентност. Няколко публикувани проучвания показват по време на *in vivo* експерименти или чрез изследване на изолати от околната среда корелация между добавянето на високи дози цинк във фуражите и разпространението на бактерии с антимикробна резистентност (LA-MRSA) или на мултирезистентни бактериални клонове (*E. coli*). По това време подробна оценка на риска, за да се разгледа(т) риска(овете), свързан(и) с коселекцията за антимикробна резистентност след използването на цинков оксид, не е налична. Ето защо, при липсата на повече данни, не е възможно да се характеризира по-нататъшен риск за общественото здраве и здравето на животните. Представените данни идентифицират опасност за здравето на хората и животните, но в настоящия момент този риск не може да се определи количествено.

Поради натрупване на цинк са идентифицирани рискове за всички компоненти на околната среда, незабавни (утайка, някои видове почви и повърхностни води) или отложени (различни видове почви, подпочвени и повърхностни води). Цинкът не се разгражда в околната среда и натрупването с цинк в околната среда, веднъж установено, е трудно да се отстрани със съществуващите технологии.

CVMP счита, че рисковете за околната среда, установени от годишното натрупване на цинк в почвата от разпръскването на тор върху земеделска земя, не могат да бъдат контролирани с мерките за намаляване на риска.

Следователно CVMP, по време на срещата си през декември 2016 г., счита, че цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни, е отрицателно, като предимствата на цинковия оксид за профилактика на диария при прасета не надвишава рисковете за околната среда. Комитетът признава, че съществува риск от коселекция на резистентност, свързана с употребата на цинков оксид, но в момента, този риск не може да се определи количествено.

4. Процедура на преразглеждане

След становището на CVMP от 8 декември 2016 г. за тази процедура по сезиране, няколко притежатели на лиценз за употреба (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., Andrés Pintaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. и Vetpharma Animal Health S.L.) поискаха преразглеждане на становището на CVMP.

Основанията на притежателите на лиценз за употреба за преразглеждането са подадени преди 6 февруари 2017 г.

Някои от основанията за преразглеждане, повдигнати от притежателите на лиценз за употреба, са свързани със съображения от процедурно и правно естество. Трябва да се отбележи, че CVMP е научен комитет и че макар да действа в рамките на законодателството на Съюза, регулирайки ветеринарномедицински продукти, не може да обсъжда специфичните предимства на процедурни и юридически аспекти на административните процедури, предвидени в законодателството. В резултат на това, процедурни и юридически съображения не са от компетенцията на CVMP;

следователно, по време на преразглеждането на настоящата процедура по сезиране CVMP разглежда само научните основания на притежателите на лиценз за употреба за преразглеждане.

Заклученията на Комитета относно въпросите, повдигнати в научните основания на притежателите на лиценз за употреба, са дадени по-долу.

aniMedica GmbH

Научните основания на aniMedica за преразглеждането се фокусират върху ползите, свързани с приложението на техните продукти (ветеринарномедицински продукти, съдържащи колистин сулфат и цинков оксид), рисковете за коселекция на резистентни гени и рисковете за околната среда, свързани с приложението на техните продукти.

Дозировката на ветеринарномедицинските продукти на aniMedica (дневна доза от 1 g продукт на 5 kg телесно тегло, еквивалентен на 5 mg колистин сулфат и 96 mg цинков оксид на kg телесно тегло, в продължение на 5—7 дни) означава, че концентрацията на цинковия оксид във фуража ще бъде 3 000 ppm (около 2 400 ppm цинк). CVMP потвърди, че на това ниво, цинковият оксид не може да се разглежда само като ексципиент и, че освен това, като се има предвид значителното количество на цинков оксид, присъстващо в гореспоменатите продукти (Enteroxid N AMV aniMedica и aniMedica Enteroxid N), класификацията на веществото като ексципиент или активна субстанция не е от значение. Също така, прасенцата са отбити на възраст 3—4 седмици (т.е. 7—8 kg), но твърдението за гореспоменатите продукти е за прасета с тегло до 40 kg. Клиничната значимост на цинковия оксид при намаляване на нивото на диарията, причинена от *E. coli*, за тези по-тежки прасета е неизвестна. Комитетът счита, че само монопродуктът колистин ще бъде достатъчен за намаляване на клиничната диария, когато се използва в продължение на седем дни в тясна връзка с отбиването, където основната причина за диария е диария, причинена от *E.coli*. Трябва да се отбележи, че не е налична информация в подкрепа на седемдневно приложение на цинковия оксид. В изпитванията с добавяне на цинков оксид само за седем дни при препоръчителната доза е показано, че няма значителен ефект.

CVMP счита, че комбинациите от цинков оксид, препоръчани за предотвратяване на неспецифична диария по време на периода след отбиване, с всякакви антимикробни вещества, препоръчани за лечение и метафилактика на диария, индуцирана от прицелния(те) патоген(и), не са оправдани.

Притежателят на лиценза за употреба посочва, че опасенията за антимикробна резистентност, свързана с висока доза цинков оксид, не се отнасят за техните продукти и повечето опасения са хипотетични. CVMP не приема тези аргументи, когато продуктите на притежателя на лиценза за употреба имат същия пропорционален риск за селектиране на бактерии с антимикробна резистентност като монопродуктите цинков оксид.

CVMP не може да подкрепи твърдението на притежателя на лиценза за употреба, посочващ, че определянето на рисковете за околната среда трябва да се основава на разглеждане на заболяванията само в Германия, тъй като продуктите са разрешени на национално ниво само в тази държава членка. CVMP счита, че тъй като продуктите Enteroxid са включени в обхвата на тази процедура в съответствие с член 35 от Директива 2001/82/ЕО за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни, такъв аргумент не е приложим. Притежателят на лиценза за употреба заключава, че количеството на цинковия оксид, освободено в околната среда от употребата на тези продукти в Германия, е значително по-ниско от това от други засегнати продукти и под установените годишни натоварвания, разрешени за освобождаване на цинк в околната среда в Германия. Докато притежателят на лиценза за употреба претендира за по-ниска експозиция и годишно натоварване от своите продукти в сравнение с други ветеринарномедицински лекарства,

съдържащи цинков оксид, обаче, те не са представили данни, подкрепящи количествена оценка на риска и не са обмислили, че докато тяхното заключение относно ограниченото освобождаване на цинков оксид в околната среда се оценява от прилагането на тези продукти върху прасенца на възраст 3—4 седмици (7—8 kg), твърдението за техните продукти е за прасета с до 40 kg/телесно тегло, а лечението на по-тежки прасета също ще увеличи натоварването на околната среда. В резултат на това CVMP счита, че оценката на риска за околната среда, представена по-горе за всички монопродукти цинков оксид, също е подходяща за предсказване на рисковете за околната среда от употребата на продукти Enteroxid в ЕС.

Huvepharma N.V.

Научни основания на Huvepharma за преразглеждане, фокусирано върху рисковете за околната среда. CVMP не приема аргумента на притежателя на лиценза за употреба, че за процедурата по член 33(4) от Директива 2001/82 за Gital (EMA/V/A/108) е взето решение първоначалната оценка на съотношението полза/риск да бъде положителна. По време на посочената по-горе процедура по сезиране, CVMP не е провел пълна оценка на съотношението полза/риск и докато терапевтичните ползи от Gital не са били взети под внимание, тъй като продуктът е генеричен и е приета биоеквивалентност с референтния продукт, по време на първоначалната процедура по сезиране (като се има предвид обхвата на това сезиране) не са оценени качеството, безопасността на прицелното животно, въздействието на безопасността за потребителя върху развитието на антимикробната резистентност и остатъчните количества.

За основанията на преразглеждането, притежателят на лиценза за употреба се фокусира върху това, което те смятат, че са неубедителни резултати от скорошно проучване за наблюдение на датската почва (Bak *et al.* 2015). CVMP приема, че това проучване не може да се използва самостоятелно като доказателство, че съществуват рискове за околната среда от използването на цинков оксид в свиневъдството. Проучването, обаче, поддържа набора от данни, че използването на цинков оксид като ветеринарномедицински продукт в свиневъдството ще доведе до постепенно натрупване в селскостопанските почви, което в крайна сметка не само ще превиши безопасните концентрации на цинк в почвата, но също така и в седимента и водните системи. Притежателят на лиценза за употреба също така избира да се включат аспекти на бионаличност в почвата чрез изчисляване на PNEC_{бионаличност} за 19 европейски почви чрез калкулатора Arche Soil PNEC. CVMP, обаче, не може да установи валидността на съобщените стойности на PNEC, тъй като калкулаторът Arche Soil PNEC и наборът от съответните входни параметри не са били достъпни на CVMP по време на първоначалната оценка. CVMP признава важността на бионаличността при разглеждането на токсичността на металите и счита, че докато различните модели могат да вземат под внимание бионаличната фракция на цинковия оксид и заключението за малко по-различен период от време, за това кога (т.е., в която година) се предвижда да настъпят рисковете за околната среда, нито един от моделите не поддържа предсказване на липса на риск за околната среда от използването на цинков оксид под формата на ветеринарномедицински продукт, нито че цинкът в почвата няма да стане бионаличен в почвата, водата или водната флора и фауна.

Притежателят на лиценза за употреба също така оспорва липсата на основание за отказ на мерките за намаляване на риска, предложени по време на процедурата по член 33(4) от Директива 2001/82 за Gital (EMA/V/A/108). CVMP отбелязва, че след по-нататъшни обсъждания относно настоящите правила на ЕС и добрата земеделска практика за разпръскването на тор, както и как се отглеждат прицелните животни, и как се борави с тора, първоначално предложените мерки за намаляване на риска ще забавят натрупването на цинк във всеки компонент. Все пак, това само ще забави общото натрупване на цинк в околната среда (т.е. времето, когато PEC ще надхвърли PNEC), но като се има предвид естеството на мерките за намаляване на риска от цинк, не може да гарантира, че те могат да доведат до ефективно

намаляване в краткосрочен план (2020 г.) на рисковете, определени при оценяването на риска. По време на посочената по-горе процедура по сезиране за Gutar, перспективата за неразпръскване на тор върху едни и същи зони на почвата през последователни години, за да се забави натрупването на цинк, се счита като възможна мярка за намаляване на риска. Въпреки че тази мярка за намаляване на риска би могла да се разглежда в съответствие с критериите, определени от Дискусионния документ на CVMP относно мерките за намаляване на риска (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), CVMP е на мнение, че на практика, прилагането на тази мярка за намаляване на риска няма да бъде осъществимо, когато може да няма възможност за прилагане на третиран тор върху различни зони на почвата или където има търговия на тор. Съществува също възможност тор, съдържащ високи концентрации на цинков оксид, да се прилага към податливи видове почви. По отношение на възможността за намаляване на риска при спазване на местните или национални правила за минималното разстояние от открити води, от което трябва да се разпръсне тора, CVMP счита, че това би било приложимо само за ограничаване на прекия достъп до течащи води, но няма да се отрази на цинка, достигащ повърхностната вода чрез процеси на излужване (отмиване) и оттичане. Следователно, CVMP счита, че по-рано препоръчаните мерки за намаляване на риска в рамките на обхвата на процедурата по член 33(4) от Директива 2001/82 за Gutar (ЕМЕА/V/A/108), само ще забавят идентифицираните рискове във всички компоненти на околната среда, ако тор от прасета, лекувани с ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, се прилага върху почвата.

DSM Nutritional Products (Обединеното кралство) Ltd. и Provimi Ltd.

Притежателите на лиценз за употреба информират ЕМА, че не са получили официално уведомление за включването на техните продукти (Pigzin и ZincoTec) в тази процедура по сезиране по член 35. Следователно, за да защити техните права, информацията, предоставена от тези притежатели на лиценз за употреба на етапа на преразглеждане, е взета под внимание.

Научните основания на Nutritional Products DSM и Provimi за преразглеждането се фокусират върху ефикасността на цинковия оксид, рискове за коселекция на резистентни гени и рисковете за околната среда.

Притежателите на лиценз за употреба не са представили оригинални данни за собственост или клинични изпитвания в подкрепа на показанията и дозата. Голяма част от текста е фокусирана върху ползите на цинковия оксид за здравето и растежа. Единствените одобрени показания, обаче, са за лечение и контрол на диарията при прасенцата. Някои от публикациите, представени в подкрепа на дозата, не са приложими, тъй като изследванията са или фокусирани върху ползите на цинковия оксид за растежа, или върху клинични изпитвания, комбиниращи цинковия оксид и антимикробните средства. Това ограничава фокуса на констатациите на Poulsen (1995) и Holm (1990)²⁷. В някои от другите изпитвания, диария не е наблюдавана в групите на прасенцата. Като цяло, от библиографските справки, предоставени от притежателите на лиценз за употреба, има издания с дизайни на проучването, които изключват подкрепа на 2500 ppm цинков оксид във фуража в продължение на 14 дни след отбиването, както е описано в одобрените показания. Не са представени проучвания в подкрепа на показанието за лечение. За да приключи този въпрос, притежателите на лиценз за употреба не са представили никакви допълнителни данни, които ще променят първоначалното заключение на CVMP по отношение на ефикасността. Това означава, че независимо от недостига на представените данни се счита, че ефикасността на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид за предотвратяване на диария след отбиване при прасенцата е демонстрирана.

²⁷ Holm, A. (1990) *E. coli* associated diarrhoea in weaner pigs: zinc oxide added to the feed as a preventive measure. Proceedings of the International Pig Veterinary Society Congress, Lausanne, Switzerland, p154.

CVMP признава, че LA-MRSA е рядка причина за инфекция при прасета, но поради високото носителство при прасетата и преноса на MRSA към хранителните продукти и хората в контакт (например фермери, ветеринарни лекари, служители в клиници), представлява възникваща загриженост за общественото здраве. Фактът, че в момента LA-MRSA CC398 е с ниско въздействие върху човешките популации не отрича загрижеността за общественото здраве.

По отношение на рисковете за околната среда, притежателите на лиценз за употреба считат, че при първоначалната оценка CVMP не е използвал методологията за оценка на риска, приложена по време на RAR на ЕС на цинка и твърди, че разработките в научната литература, публикувани след RAR на ЕС на цинка, за това как да се включи бионаличността на метал в оценката на риска, не са били взети под внимание.

Притежателите на лиценз за употреба, представят оценка на риска за околната среда, чрез: а) разглеждане на измерените почвени концентрации на цинка в (датски) почви — но без да вземат предвид увеличаването в резултат на повтарящо се (годишно) натоварване на цинк от несвързан с възрастта течен тор от прасета; и б) чрез комбиниране на два метода за включване на бионаличността (така нареченият „подход на добавения риск“ заедно с „подход за корекция на бионаличността“), но комбинацията от двете не е подкрепена от CVMP. CVMP е изчислил $PNEC_{\text{почви}}$, когато двата подхода, посочени по-горе, се вземат предвид поотделно. Резултатите показват, че за глинени и пясъчливи почви се идентифицира риск, като се използва подходът с добавен риск, с PEC стойности над $PNEC_{\text{почва}}$ от 26 mg/kg. От друга страна, като се използва подходът за корекция по отношение на бионаличността и, отчитайки в рамките на този подход, че бионаличността зависи от вида на почвата и времето, през което цинкът е бил включен в почвата (т.е., стареене на цинка), бионаличната фракция както за глинестите, така и за пясъчливите почви е под $PNEC_{\text{почва}}$ от 26 mg/kg (16,3 и 14,4 mg/kg съответно за пясъчливи и глинести почви).

Независимо от представения подход, данните показват, че ако употребата на цинков оксид под формата на ветеринарномедицински продукт в свиневъдството и приложенията на тор върху почвата продължават така, както са били през последните години, цинкът ще продължи да се натрупва в почвения матрикс, което води до увеличаване на бионаличната фракция на цинка в почвите накрая до нива, по-високи от $PNEC$.

Заклучението на Комитета е, че при използване на подхода за добавен риск, тогава:

- В глинестата почва вече присъства риск от цинк за видовете почвени обитатели;
- В пясъчливата почва вече присъства риск от цинк за видовете почвени обитатели.

И когато се използва корекцията на бионаличността, тогава:

- В глинестите почви риск от цинк за видовете почвени обитатели ще бъде достигнат средно за около 55 години;
- В пясъчливите почви риск от цинк за видовете почвени обитатели ще бъде достигнат средно за приблизително 31 години.

За управление на рисковете и определяне на подходящи мерки за намаляване на риска, притежателите на лиценз за употреба предлагат да се добавят редица изявления относно информацията за продукта по отношение на смесване и/или разпръскване на тор. Въпреки това, и както е отбелязано по-горе, по-рано предложените мерки за намаляване на риска ще забавят натрупването на цинк във всеки компонент, като по този начин просто забавят общото натрупване на цинк в околната среда (т.е. времето, когато PEC ще надхвърли $PNEC$), но като се има предвид естеството на цинка, не може да се гарантира, че те могат да доведат до ефективно елиминиране на предстоящи и бъдещи рискове за околната среда, установени при оценката на риска.

Andrés Pinaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. и Vetpharma Animal Health S.L.

Основанията на притежателите на лиценз за употреба за искане за преразглеждане на становището на CVMP са фокусирани върху рисковете за коселекция на резистентни гени и рисковете за околната среда.

Докато притежателите на лиценз за употреба признават възможните връзки между ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид, мултирезистентните бактерии (напр. LA-MRSA, *E. coli*) и околната среда, притежателите на лиценз за употреба смятат, че ползите от техните продукти не превишават рисковете. Те също така твърдят, че техните продукти допринасят за постигане на по-ниска консумация на антимикробни средства при прасетата, както и че установените рискове, няма да бъдат смекчени чрез премахване на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид от пазара. Притежателите на лиценз за употреба, като същевременно признават, че съществува риск за околната среда в резултат на натрупването на цинк, предлагат да се събират данни относно продажбата и консумацията на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид в рамките на дейността на ESVAC, тъй като това вече е направено с антибиотиците, като тези данни ще помогнат за по-нататъшно изследване на използването и последващото въздействие върху околната среда на цинков оксид, когато се използва под формата на ветеринарномедицински продукт. В допълнение, притежателите на лиценз за употреба считат, че ad hoc експертна група заедно с EFSA може да помогне за справяне с рисковете за околната среда от една по-широка гледна точка.

Комитетът приема, че докато е възможна полза от мониторинга на приема на цинков оксид под формата на ветеринарномедицински продукт, е идентифициран риск за околната среда и в този случай се счита, че рисковете надвишават ползите от цинковия оксид под формата на ветеринарномедицински продукт. Наистина, има примери, че някои държави членки на ЕС вече следят приема на ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид (напр., Дания, Чешка република), както и концентрациите на цинк в почвата (напр. Дания).

Притежателите на лиценз за употреба приемат, че въз основа на оценката на CVMP предложените мерки за намаляване на риска само ще разреждат, а няма да намалят общото количество на цинка в околната среда и по този начин ще бъде само въпрос на време преди рискове да се появят във всички компоненти на околната среда. Въпреки това, притежателите на лиценз за употреба твърдят, че допълнителни мерки за намаляване на риска биха могли да се разглеждат за намаляване или ограничаване на емисиите на цинков оксид в околната среда от използването на свински тор, но не са предложили никакви допълнителни мерки за намаляване на риска.

CVMP също така отбелязва, че други източници на цинк в околната среда също ще допринесат за годишното увеличение на цинковия оксид в земеделската земя.

Цялостни заключения на CVMP след преразглеждане

Въз основа на съвкупността от наличните данни, включително информацията, предоставена по време на първоначалната процедурата за оценка и подробните научни основания за преразглеждане, представени от притежателите на лиценз за употреба, Комитетът заключи, че не е имало достатъчно научни основания за преразглеждане на предишните заключения, включени в становището от 8 декември 2016 г., със заключение, че цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни, е отрицателно.

Основания за отказ за издаване на лицензи за употреба и за оттегляне на съществуващи лицензи за употреба

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че въз основа на наличните данни ефикасността на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид за предотвратяване на диария след отбиване при прасенцата е демонстрирана;
- CVMP счита, че ефикасността на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи цинков оксид за лечение на диария след отбиване при прасенцата не се поддържа от данни и не може да се докаже;
- CVMP счита, че въз основа на наличните данни клиничната полза от ветеринарномедицинските продукти, съдържащи колистин сулфат и цинков оксид не може да се докаже;
- CVMP счита, че въз основа на наличните данни комбинацията от цинков оксид за предотвратяване на неспецифична диария по време на периода след отбиване, със сулфагуанидин, препоръчана за лечение и метафилактика на диария, индуцирана от прицелния(те) патоген(и), не е оправдана;
- CVMP признава, че съществува риск от коселекция на резистентност, свързана с употребата на цинков оксид, но в момента, този риск не може да се определи количествено;
- CVMP счита, че въз основа на наличните данни рисковете за околната среда са били идентифицирани поради натрупване на цинк за всички сценарии или незабавно (утайка, някои видове почва и повърхностни водни) или отложено (други видове почви, подпочвени и повърхностни води); CVMP признава, че всички прогнозни модели имат степен на несигурност в тяхната параметризация и генерираните резултати (т.е. времеви оценки) се основават на ограничен период на въвеждане на данните, което вероятно ще повлияе на изхода на модела;
- CVMP счита, че мерките за намаляване на риска само ще разреждат, а няма да намалят общото количество емисии на цинка в околната среда, и по този начин ще бъде само въпрос на време преди рискове да се появят във всички компоненти на околната среда;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни, е отрицателно, като предимствата на цинковия оксид за профилактика на диария при прасета не надвишават рисковете за околната среда;

CVMP препоръчва отказ за издаване на лицензи за употреба и оттеглянето на съществуващите лицензи за употреба за ветеринарномедицински продукти, съдържащи цинков оксид, които следва да се прилагат перорално при видове, отглеждани за производство на храни, както е посочено в Приложение I.