

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání, žadatelů a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Rakousko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Belgie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Bulharsko	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Kypr	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Kypr	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Kypr	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

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

Dánsko	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Dánsko	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	oxid zinečnatý	1000 mg/g	perorální prášek	prasata (selata)	perorální
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	oxid zinečnatý	1000 mg/g	perorální prášek	prasata (selata)	perorální
Dánsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Estonsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Finsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Francie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Německo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	oxid zinečnatý kolistin-sulfát	480 mg/g 25 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	oxid zinečnatý kolistin-sulfát	480 mg/g 25 mg/g	prášek pro perorální podání	prasata (selata)	perorální
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Maďarsko	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógyppremix sertések számára A.U.V.	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Maďarsko	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyppremix sertések részére A.U.V.	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Maďarsko	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyppremix sertések részére A.U.V.	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Island	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Irsko	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.	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Irsko	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Irsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Itálie	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Itálie	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Itálie	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Itálie	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Itálie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Nizozemsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Norsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Polsko	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	oxid zinečnatý sulfaguanidin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Polsko	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Polsko	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Polsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	oxid zinečnatý sulfaguanidin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	perorální prášek	prasata (selata)	perorální
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Portugalsko	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Portugalsko	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)	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Portugalsko	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)	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Rumunsko	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Rumunsko	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Rumunsko	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Slovenská republika	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix na medikovanie krmnej zmesi pre ošípané	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Slovenská republika	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	oxid zinečnatý	622 mg/g (500 mg zinc/g)	prášek pro perorální podání	prasata (selata)	perorální
Slovenská republika	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	oxid zinečnatý	622mg/g (500 mg zinc/g)	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Slovenská republika	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	oxid zinečnatý	600 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Slovinsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Španělsko	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Španělsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Švédsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Švédsko	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Spojené království	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
Spojené království	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	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální

Spojené království	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	oxid zinečnatý	1000 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata (selata)	perorální
-----------------------	---	---	-------------------	-----------	-------------------------------	---------------------	-----------

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace a stažení existujících rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin (viz příloha I)

1. Úvod

Během odstavu již selata dále nezískávají pasivní imunitu z mléka prasnice a v důsledku změny stravy u nich dochází ke změnám v zažívacím traktu, což u nich vyvolává určitou míru stresu a stávají se náchylná k sekundárním infekcím. Míra stresu, kterou selata během odstavu prožívají, se liší v závislosti na věku při odstavu (vyšší stres u mladších selat) a podmínkách chovu a může ovlivňovat závažnost průjmu po odstavu.

Veterinární léčivé přípravky, které obsahují oxid zinečnatý, se používají k léčbě a/nebo prevenci a zvládnutí průjmu po odstavu u selat. Aktuálně se doporučují různé indikace a dávkování, oxid zinečnatý se nicméně používá hlavně v krmivu v dávce 100 mg na kg živé hmotnosti denně po 14 po sobě jdoucích dnů, což je 2 500 ppm zinku v krmivu.

V roce 2015 následně po postupu přezkoumání (EMA/V/A/108) dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES pro přípravek Gutral 1000 g/kg, premix pro medikaci krmiva u selat (dále jen „přípravek Gutral“)¹ bylo identifikováno riziko pro životní prostředí plynoucí z akumulace zinku v suchozemském i vodním prostředí (včetně sedimentu), přičemž nejnáchylnější jsou kyselé, písčité a intenzivně odvodňované půdy. V rámci výše uvedeného postupu nabyl Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) dojmu, že v souvislosti s vypočítanými riziky pro některé složky životního prostředí existuje určitá nejistota, neboť odhad koncentrace v životním prostředí (PEC) způsobený používáním zinku jako veterinárního léčivého přípravku nelze validovat a odhad koncentrace, při které nedochází k nepříznivým účinkům (PNEC), ne vždy odpovídal biologické dostupnosti zinku (zejména u sedimentů). Ačkoliv výpočty hodnot PEC a PNEC ve složkách životního prostředí vykazaly nejistotu, bylo na celkové posouzení rizik nahlíženo jako na konzervativní. V důsledku toho byla navržena různá opatření ke zmírnění rizik, u nichž se očekávalo, že sníží akumulaci zinku v životním prostředí.

Dne 1. února 2016 Nizozemsko a Francie předložily Evropské agentuře pro léčivé přípravky oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání v souladu s článkem 35 směrnice 2001/82/ES týkající se veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin. Důvodem byly obavy související s rizikem pro životní prostředí a potenciální nárůst prevalence bakterií rezistentních vůči antibiotikům způsobený používáním přípravků obsahujících oxid zinečnatý. Výbor CVMP byl požádán o přezkoumání všech dostupných údajů a o posouzení poměru přínosů a rizik dotčených přípravků, aby bylo možné určit přínosy používání oxidu zinečnatého u druhů zvířat určených k produkci potravin a rovněž rizika pro životní prostředí a rizika selekce (koselekce) genů rezistence.

2. Diskuze týkající se dostupných údajů

Posouzení potenciálních přínosů souvisejících s používáním oxidu zinečnatého u zvířat určených k produkci potravin

Oxid zinečnatý jako jediná léčivá látka

Několik držitelů rozhodnutí o registraci provedlo vlastní studie veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý jako jedinou léčivou látku. Předloženy byly jen kusé informace se

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

souhrnem výsledků studií s nedostatečným popisem metod studií (žádné protokoly studií, žádná nezpracovaná data, žádná statistická analýza).

Zveřejněno bylo shrnutí výsledků studie účinků oxidu zinečnatého na průjem po odstavu u selat, kterou provedli Johansen a kol. v Dánsku v roce 2007.² Jednalo se o srovnávací studii s 3 200 selaty provedenou na jedné farmě bez dodržení zásad správné klinické praxe. Kvůli neexistenci relevantních diagnostických údajů nebylo možné identifikovat příslušné patogeny. Ve studii bylo prokázáno, že krmivo podávané prvních 14 dnů po odstavu, do něhož byla přidána 2,5% kyselina v kombinaci s 2 500 ppm zinku, významně snížilo prevalenci průjmu a úmrtnost u selat.

Údaje, které zveřejnili autoři Hu a kol. (Hu a kol., 2013a³; Hu a kol., 2013b⁴) ze dvou různých studií provedených bez dodržení správné klinické praxe, prokázaly statisticky významný účinek přidání 2 250 ppm zinku do krmiva podávaného po dobu 14 dnů na konzistenci stolice (hodnocenou na stupnici od 1 do 5) ve srovnání s negativní kontrolní skupinou.

Ve studii, kterou provedli autoři Trčková a kol. (2015)⁵, prokázala klinická pozorování odstavených selat, kterým byla podána enterotoxická bakterie *E. coli*, nižší skóre průjmu a nižší incidenci průjmu u léčených zvířat (krmených krmivem obsahujícím 2 500 ppm oxidu zinečnatého) než u zvířat v kontrolní skupině (neléčených selat). Oxid zinečnatý byl přidáván do krmiva po dobu tří týdnů po odstavu a bakterie byla podána čtyři dny po odstavu.

Uvážíme-li délku podávání vysokých dávek zinku odstaveným selatům v krmivu (mezi 2 500 a 3 000 ppm zinku), Hollis (2000)⁶ doporučuje, aby podávání krmiva s vysokým obsahem zinku netrvalo déle než dva týdny po odstavu, přičemž zinek by měl být ve formě oxidu zinečnatého. Ve srovnání s kontrolní skupinou byly u zvířat léčených 3 000 ppm zinku v prvních 21 dnech po odstavu popsány vyšší výnosy, zvířata léčená zinkem však po následující tři týdny vykazovala známky toxicity. Rovněž i autoři Mateos a kol., 1998⁷ uvádí, že by zinek neměl být přidáván déle než po dobu odstavu.

Ve studii podávání oxidu zinečnatého odstaveným selatům (Poulsen, 1995)⁸ mělo podávání vysokých dávek zinku ve formě oxidu zinečnatého po dobu 1, 2 nebo 3 týdnů po odstavu mimo jiné vliv na incidenci průjmu po odstavu. Studie byla provedena u 260 selat z 36 vrhů odstavených ve 28 dnech, která byla podle výchozí živé hmotnosti a původu vrhu přiřazena do jedné ze šesti léčebných skupin: 0 ppm zinku, 100 ppm zinku, 200 ppm zinku, 1 000 ppm zinku, 2 500 ppm zinku a 4 000 ppm zinku. Průjem byl pozorován pouze první dva týdny po odstavu. Dopad podávání zinku v krmivu na procento selat s průjemem byl významný. Výsledky prokázaly, že mezi selaty krmenými 2 500 ppm zinku nebo 4 000 ppm zinku byla léčba průjmu nutná u významně nižšího počtu selat. V této souvislosti však nebyl pozorován rozdíl mezi skupinou s 2 500 ppm a 4 000 ppm. Při podávání vysokých dávek zinku pouze po dobu jednoho týdne nebyly mezi jednotlivými typy léčby pozorovány žádné rozdíly, kdežto podávání vysokých dávek zinku po dobu dvou nebo tří týdnů významně snížilo počet dnů s průjemem na jedno sele.

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](#).

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

Studie hodnotící účinky přidání vysokých dávek zinku do krmiva odstavených selat (Lima a kol., 1994)⁹ zkoumala 162 selat z farmy, kde se v minulosti vyskytl průjem způsobený bakterií *E. coli*. Léčba zahrnovala podávání nové stravy se 100 ppm zinku ve formě oxidu zinečnatého nebo stávající stravy s přidáním 2 400 ppm zinku (ve formě oxidu zinečnatého). Doba podávání byla 14 nebo 21 dnů okamžitě po odstavu. U zvířat léčených stravou s vysokým obsahem zinku bylo pozorováno významné snížení průjmu ($p < 0,02$), přičemž mezi dvěma léčebnými obdobími významné rozdíly pozorovány nebyly. Ze studie vzešel závěr, že přidání 2 400 ppm zinku (ve formě oxidu zinečnatého) po dobu 14 dnů po odstavu snižuje incidenci průjmu.

S přihlédnutím ke konkrétním podmínkám, kdy by přípravky měly být doporučeny, je třeba vzít na vědomí, že nebylo možné pro oxid zinečnatý identifikovat specifický cílový patogen a že ve zveřejněné literatuře se doporučuje používat oxid zinečnatý jen pro stavy fyziologického průjmu selat v období po odstavu.

K dispozici nejsou žádné údaje z chráněných nebo publikovaných studií, které by podpořily účinnost oxidu zinečnatého v rámci léčby průjmu po odstavu u selat.

Výbor CVMP po zohlednění všech dostupných údajů a i přes neexistenci studií provedených v souladu se správnou klinickou praxí usoudil, že účinek doplňku ve formě oxidu zinečnatého na snížení průjmu po odstavu je vnímán jako dostatečně podložený. Tento účinek se omezuje na prevenci nespecifických průjmů, které se objevují u selat po odstavu. Dostupné údaje dokládají prospěšný účinek oxidu zinečnatého podávaného v dávce 100 mg/kg živé hmotnosti denně (což odpovídá 2 500 ppm zinku v krmivu), který se přidává do krmiva po dobu 12 až 14 dnů. Bylo usouzeno, že kratší nebo delší doba léčby nebyla podložena dostatečným množstvím údajů.

Pokud jde o snížení používání antibiotik v důsledku používání oxidu zinečnatého, má se za to, že klinické údaje vykazaly přílišný rozptyl, aby bylo možné u tohoto potenciálního účinku učinit závěr. Ke stanovení přetrvání účinku po ukončení podávání oxidu zinečnatého nebyly k dispozici žádné informace.

Kombinace kolistinu a oxidu zinečnatého

Kolistin podávaný samostatně je účinný v rámci metafylaxe a léčby gastrointestinálních infekcí způsobených neinvazivní bakterií *E. coli* (viz postup EMEA/V/A/106)¹⁰. Uvážíme-li, že doporučená doba podávání kolistinu u prasat je sedm dnů, pak bude souběžně po dobu sedmi dnů podáván v přípravku i oxid zinečnatý. Tato délka léčby se ve srovnání se všemi jinými přípravky obsahujícími oxid zinečnatý liší (tj. 14 po sobě jdoucích dnů).

Držitel rozhodnutí o registraci zakládá odůvodnění uvedené kombinace na součtu obou účinků: bakteriální aktivitě kolistinu a nespecifickém ochranném účinku oxidu zinečnatého během období po odstavu.

Doporučení výboru CVMP pro farmaceutické přípravky s pevnou kombinací (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ uvádí: „Jakýkoliv léčivý přípravek s pevnou kombinací má své opodstatnění pouze tehdy, pokud je taková kombinace přínosnější než jednotlivé léčivé látky při použití v přípravcích s jednou látkou. Použití léčivých přípravků s pevnou kombinací nelze odůvodnit kompenzací nedostatečné diagnózy. Každá léčivá látka v pevné kombinaci by měla být v okamžiku léčby indikována pro použití a podávána ve správné dávce.“

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.

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 (EMA/CVMP/83804/2005) - [link](#).

Nebyla prokázána žádná synergie a nedošlo k testování potenciálního antagonismu. Předložené údaje se navíc týkaly pouze samostatného použití kolistinu a oxidu zinečnatého, nikoliv klinického použití kombinace. U navržené indikace nebyla provedena žádná studie kombinace, a proto nebyl prokázán její klinický přínos.

Navrženou indikací kombinovaného přípravku je léčba, nejsou však k dispozici žádné klinické údaje, které by podporovaly použití oxidu zinečnatého v rámci léčby průjmu (tj. při přítomnosti onemocnění v okamžiku zahájení podávání oxidu zinečnatého – při již potvrzené infekci stáda). Všechny údaje o oxidu zinečnatém se vztahují výlučně k tvrzení o prevenci.

Závěr je tedy takový, že sedmidenní používání kombinace kolistinu a oxidu zinečnatého ke schválené indikaci (metafylaxe a léčba gastrointestinálních infekcí způsobených neinvazivní bakterií *E. coli* citlivou na kolistin) není podloženo.

Kombinace sulfaguanidinu a oxidu zinečnatého

Účinnost v rámci léčby průjmu po odstavu u selat nebyla prokázána žádnou studií. Neuvádí se žádná studie ke stanovení dávky, odůvodnění zvolené dávky ani potvrzující údaje, které by podpořily optimální délku podávání 14 dnů.

Léčivý přípravek s pevnou kombinací má své opodstatnění pouze tehdy, pokud je taková kombinace přínosnější než jednotlivé léčivé látky při použití v přípravcích s jednou látkou. Nebyly předloženy výhody kombinace sulfaguanidinu a oxidu zinečnatého ve srovnání s použitím jednotlivých látek.

Na podporu uváděné indikace „prevence a léčba různých typů průjmu objevujících se při odstavu“ nebyly zjištěny žádné klinické údaje. Navíc se jeví, že oxid zinečnatý je vhodný ke snižování incidence průjmu po odstavu, ale nikoliv k léčbě průjmu, a že nelze jasně stanovit mechanismus účinku oxidu zinečnatého, a tak i konkrétní cíl působení. Výbor tudíž usoudil, že není opodstatněné spojovat antimikrobiální látku (dle definice vhodnou pouze pro infekční onemocnění vyvolaná cílovým patogenem (cílovými patogeny) a k léčbě a metafylaxi) s oxidem zinečnatým, neboť tato kombinace není zaměřena na specifický patogen a nebyla prokázána její účinnost v rámci léčby. Lze učinit závěr, že kombinace oxidu zinečnatého a sulfaguanidinu není opodstatněná.

Rizika pro životní prostředí

V průběhu tohoto postupu přezkoumání výbor CVMP obdržel celkem pět různých vyhodnocení rizik pro životní prostředí u přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání selatům po dobu 2-6 týdnů v koncentracích v rozmezí od 2 500 do 3 100 ppm oxidu zinečnatého v krmivu.

Výbor CVMP se domnívá, že čtyři z pěti vyhodnocení rizik pro životní prostředí vykazují určité nedostatky ve vyhodnocení rizik. V důsledku toho je není možné použít jako podklad pro vyhodnocení přínosů a rizik. Výbor CVMP by však rád poznamenal, že ačkoliv nebylo dále k těmto vyhodnocením přihlíženo, výsledky dvou z nich rovněž poukázaly na riziko ($PEC/PNEC \geq 1$) pro jediná dvě hodnocená prostředí (půdní prostředí a povrchové vody). U dalších dvou nebyly předloženy žádné údaje z fáze II.

V důsledku toho se výbor CVMP domnívá, že vyhodnocení rizik pro životní prostředí v rámci postupu přezkoumání dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES pro přípravek Gutal (EMA/V/A/108) je z vědeckého hlediska spolehlivé a mělo by být použito při hodnocení poměru přínosů a rizik přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin.

Posouzení účinků

Ve svém posouzení účinků se několik držitelů rozhodnutí o registraci odvolávalo na zprávu Evropské unie o posouzení rizik zinku (2010)¹². Hodnoty PNEC udávané v této zprávě jsou považovány za

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

spolehlivé, a proto jsou vhodné pro charakterizaci rizika veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u zvířat určených k produkci potravin. Avšak od okamžiku ukončení vyhledávání údajů pro zprávu EU o posouzení rizik (2010) byly získány další údaje, které byly použity některými držiteli rozhodnutí o registraci ke stanovení (zpřesnění) hodnot PNEC pro příslušné složky životního prostředí. Informace, které byly nutné k validaci vhodnosti těchto dodatečných studií k zpřesnění hodnot PNEC, nepředložili všichni držitelé rozhodnutí o registraci. Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Huvepharma, však předložil podrobné souhrny dalších recenzovaných studií použitých k hodnocení účinku, které nebyly zahrnuty ve zprávě EU o posouzení rizik (2010), včetně závěru o spolehlivosti a validitě jednotlivých studií. Výbor CVMP následně usoudil, že hodnoty PNEC navržené držitelem rozhodnutí o registraci, tedy společností Huvepharma, je možné použít k charakterizaci rizik (výpočtu koeficientů rizika) veterinárních přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u zvířat určených k produkci potravin.

Expozice: akumulace, biologická dostupnost a výpočet modelů koncentrací zinku v životním prostředí

Je známo, že kvůli fyzikálně-chemickým vlastnostem zinku (netěkavosti a neodbouratelnosti) způsobuje kontinuální aplikace hnoje od léčených zvířat na půdu při intenzivním chovu prasat postupný nárůst koncentrací zinku ve svrchní vrstvě půdy, což časem vede k nárůstu koncentrací zinku v dalších příslušných složkách životního prostředí. Je tedy jen otázkou času, kdy budou hodnoty PNEC překročeny i v těchto složkách.

Pro hodnocení rizik kovů pro životní prostředí má zásadní význam určení jejich biologické dostupnosti. V jednotlivých složkách životního prostředí (v půdním a vodním prostředí i v sedimentech) závisí biologická dostupnost zinku na různých biotických i abiotických faktorech. Pokud jde o vodní prostředí, byla biologická dostupnost zinku ve vodě předpovězena s použitím nástroje pro hodnocení biologické dostupnosti kovů (Agentura Spojeného království pro životní prostředí¹³), uživatelsky přívětivé verze modelu biotických ligandů, což je model používaný k odhadům biologicky dostupných kovů u různých vodních druhů (řas, dafnií a ryb) a využitý a dobře popsán v řadě recenzovaných studií týkajících se zinku, a údajů použitých ve zprávě EU o posouzení rizik zinku (2010). Nástroj pro hodnocení biologické dostupnosti kovů vyžaduje pro odhady biologické dostupnosti zinku ve vodě méně vstupních údajů než model biotických ligandů a může se používat k výpočtu hodnot PNEC pro konkrétní místa. Nástroj pro hodnocení biologické dostupnosti kovů je založen na výstupech modelů biotických ligandů pro zinek a na souboru údajů používaných k odvození normy kvality životního prostředí pro zinek a vyžaduje pouze vstupní údaje ohledně pH vody, rozpuštěného organického uhlíku a koncentrace rozpuštěného vápníku, ale nebere v úvahu přítomnost dalších iontů, které mohou ovlivňovat chování zinku, a tedy jeho biologickou dostupnost.

Pokud jde o půdu, určují biologickou dostupnost v suchozemském prostředí vlastnosti, jako jsou pH, obsah organického uhlíku, kationtová výměnná kapacita a obsah jílu. Podíl zinku, který je v půdách biologicky dostupný, je malý (< 1 %). Nejvýznamnějšími faktory při stanovování biologické dostupnosti (a tedy ekotoxicity) v půdách jsou typ půdy a čas mezi přidáním zinku do půdy a testováním toxicity („stárnutí“). Např. půdy kontaminované před delší dobou vykazovaly nižší toxicitu než půdy kontaminované poměrně nedávno. V důsledku toho byl stanoven koeficient „stárnutí“ 3, který se používá při výpočtu hodnot PNEC pro konkrétní místa. Výpočet hodnot PNEC pro konkrétní místa pro přípravek Gutal byl proveden s použitím nástroje pro aplikaci Excel, kalkulátoru hodnot PNEC pro půdu (vyvinutého společností Arche Consulting)¹⁴, který bere v úvahu parametry významné pro určení biologické dostupnosti zinku, např. pH, obsah organických sloučenin a jílu a kationtovou výměnnou kapacitu.

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

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

U systémů sedimentů nastaly ve způsobu stanovení koncentrací v sedimentu významné změny, protože byly odvozeny odhady environmentální koncentrace v sedimentu (PEC) (zpráva EU o posouzení rizik, 2010). Předpokládá se, že biologická dostupnost kovů v sedimentu může být odhadnuta pomocí měření obsahu kyselých těkavých sulfidů a současně extrahovaných kovů v sedimentech. Mezi další parametry ovlivňující (snižující) biologickou dostupnost zinku v sedimentech patří přítomnost vysrážených minerálních fází, např. (oxy)hydroxidů železa a oxidů manganu, i obsah organické hmoty v sedimentech. Zinek se silně váže na kyselé těkavé sulfidy a ztrácí biologickou dostupnost, což umožňuje při hodnocení expozice provádět korekci z hlediska biologické dostupnosti kovů v systémech sedimentů (ECHA 2014)¹⁵. Kyselé těkavé sulfidy jsou produkovány bakteriemi v anaerobních sedimentech. V době vydání zprávy EU o posouzení rizik zinku (2010) existovalo velmi málo údajů o účincích či expozici na to, aby bylo možno vzít vliv těchto dvou parametrů (kyselých těkavých sulfidů / současně extrahovaných kovů) na biologickou dostupnost zinku v sedimentech v úvahu. Biologická dostupnost tudíž nebyla při výpočtech expozice (stanovení hodnot PEC) brána v úvahu, což vedlo k tomu, že v rámci hodnocení rizik nebyl uvažován podíl biologicky dostupného zinku, ale spíše celková koncentrace zinku (biologicky dostupného i nedostupného). Proto tam, kde existuje nadbytek kyselých těkavých sulfidů a tvoří se sulfidy zinku, mohou být hodnoty PNEC značně překročeny, než začnou být pozorovány nežádoucí účinky. Na úrovni konkrétních míst by u sedimentu bylo možné v důsledku obsahu kyselých těkavých sulfidů / současně extrahovaných kovů v sedimentu provést korekce hodnot PNEC z hlediska biologické dostupnosti, kdyby byly k dispozici nezbytné údaje. Takových údajů je však velmi málo. Proto i když u půd i povrchových vod je možné korekci z hlediska biologické dostupnosti provádět, u výpočtu hodnot PEC u sedimentu v rámci tohoto hodnocení rizik pro životní prostředí není tato korekce možná.

Vzhledem k tomu, že pokyny VICH i výboru CVMP^{16,17,18} pro hodnocení rizik veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí fáze II nejsou primárně vytvořeny pro anorganické molekuly, mnohé předpoklady a modely expozice popsané v těchto pokynech nejsou pro látku, jako je zinek, vhodné. Výbor se rovněž domnívá, že proměnlivost vlastností půd (tj. typy půd) způsobuje odlišnosti z hlediska osudu a chování zinku v životním prostředí. Ideálně by měla být tato skutečnost řešena v hodnocení expozice, které by přihlíželo k realistickému nejhoršímu případu s ohledem na příslušné přijímající složky životního prostředí. Výbor CVMP dospěl k závěru, že většina vyhodnocení rizik předložených k dotčeným přípravkům vykazovala nedostatky v použitých modelech osudu v životním prostředí. Držitel rozhodnutí o registraci, tedy společnost Huvepharma, ve svém hodnocení expozice přípravku Gutal ukázal pragmatický přístup a k odhadu expozice životního prostředí vyplývající z použití oxidu zinečnatého přidávaného do krmiva využil výsledky z modelu, který používá úřad EFSA (dočasný dynamický model pro kovy (IDMM) autorů Monteiro a kol. (2010)).¹⁹

Model IDMM odhaduje dlouhodobou hmotnostní bilanci kovů s definovanými vstupy (např. používáním veterinárních léčivých přípravků) a výstupy (např. sklizní, stárnutím) a dospívá k závěru, že po kontinuální aplikaci hnoje od léčených zvířat dochází k akumulaci zinku v půdě, přičemž nejnáchylnější jsou kyselé písčité půdy, které mají tendenci akumulovat zinek rychleji než jiné typy půd a u nichž také dochází k rozsáhlejšímu odvodňování a úniku zinku do povrchových vod. S použitím modelu IDMM k odhadu expozice životního prostředí zinku na základě jeho použití ve veterinárních léčivých přípravcích se pojí mnoho nejistých faktorů, např. hydrologické účinky, rozpuštěný organický uhlík

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

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 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) – [link](#).

¹⁹ Monteiro SC, Loftis 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](#).

a stárnutí kovů. Jelikož tento model navíc nebyl výboru CVMP předložen, nebylo možné hodnotit význam výchozích vstupních parametrů a model nebylo možné použít pro údaje o konkrétních rychlostech aplikace zinku. U rychlostí aplikace, které jsou při použití veterinárních léčivých přípravků obsahujících zinek považovány za relevantní, jsou proto expozice vypočteny z předem definovaných rychlostí zátěže z modelu IDMM. U vyšších rychlostí aplikace, než jsou rychlosti uváděné při použití modelu IDMM (EFSA, 2012)²⁰, je však nutná extrapolace a vztah mezi rychlostí zátěže zinkem a hodnotami PEC vypočtenými pomocí modelu IDMM není lineární, což by mohlo zpochybňovat validitu extrapolovaných hodnot PEC při nejvyšších rychlostech aplikace zinku. I přes tyto nejistoty a vzhledem k tomu, že lepší alternativa chybí, se předpokládá, že model IDMM lze použít k získání odpovídajícího hodnocení rizika pro životní prostředí plynoucího z používání přípravku Gutal nebo jakéhokoli jiného veterinárního přípravku obsahujícího zinek. Navíc byla provedena validace modelu IDMM porovnáním odhadů z modelu s publikovanými údaji z monitorování používání zinku. Třebaže bylo dostupné jen omezené množství údajů, výsledky ukazují, že koncentrace zinku jsou odhadovány v půdě přesně, avšak v povrchových vodách a sedimentu je přesnost těchto odhadů nižší. Jelikož byl navíc model IDMM brán v úvahu při hodnocení expozice zinku úřadem EFSA, lze jej považovat za opodstatněný i pro hodnocení veterinárních léčivých přípravků z hlediska expozice životního prostředí.

Hodnocení rizik

Na základě údajů o přípravku Gutal byly za účelem hodnocení rizika pro jednotlivé složky životního prostředí po rozsáhlé aplikaci hnoje na půdu porovnány hodnoty PEC a PNEC u každého scénáře FOCUS²¹ ve třech časových bodech (v letech: 2020, 2040, 2060) za použití dvou rychlostí aplikace: rychlost aplikace 7 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹ a nižší rychlost aplikace 4 g zinku ha⁻¹ rok⁻¹. Zvoleny byly tyto rychlosti aplikace, neboť se jedná o tytéž rychlosti, které byly uvedeny ve studii autorů Monteiro a kol. (2010), jež zkoumala přísady do krmiv obsahující oxid zinečnatý, a nepředstavují nejhorší scénář u veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý, který by znamenal hodnotu kolem 8 kg ha⁻¹ rok⁻¹. V případě suchozemského i vodního prostředí bylo k roku 2060 zjištěno riziko (koeficient rizika > 1) pro nejhorší případ u 4 z 19 scénářů a pro nejnižší rychlost aplikace u 5 z 15 scénářů. U dvou scénářů FOCUS (pro kyselé a písčité půdy) byly koeficienty rizika > 1 u obou rychlostí zátěže ve všech časových bodech. Riziko bylo zjištěno u všech scénářů FOCUS pro sediment, a to jak u obou rychlostí zátěže, tak ve všech časových bodech. Výsledky hodnocení rizika přípravku Gutal pro životní prostředí odrážejí závěry úřadu EFSA ohledně zinku, tj. možné riziko pro životní prostředí spojené s vodním prostředím (včetně sedimentu), přičemž kyselé, písčité a intenzivně odvodňované půdy jsou vůči těmto procesům nejnáchylnější.

Kvůli lepší indikaci rizik, která představují rychlosti aplikace považované při použití přípravku Gutal za zvláště významné, 8,2 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹, 7,2 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹, 3,3 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹ a 2,8 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹, byly hodnoty koeficientů rizik extrapolovány (lineárně) z rychlostí aplikace 4 a 7 kg zinku ha⁻¹ rok⁻¹. Tato lineární extrapolace je sporná, jelikož zahrnuté procesy jsou nelineární. Poskytnuté údaje naznačují existenci chyb, které jsou výraznější v sedimentech a při nižších zátěžích. I přes tyto nejistoty lze vzhledem k povaze léčivé látky, která je anorganickou molekulou, a ke zjištěným obtížím během postupu aplikace ve smyslu hodnocení rizika pro životní prostředí u sloučeniny, která „nespadá“ do současného pokynu výboru CVMP / VICH, uznat, že odhadované hodnoty PEC extrapolované z výstupů modelu IDMM nabízejí přijatelný odraz expozice životního prostředí, který lze použít k charakterizaci rizik přípravku Gutal.

Ačkoli hodnoty PEC nelze pro jednotlivé složky životního prostředí ověřit, jelikož model IDMM není poskytnut, zdá se, že celkově jsou dosti konzervativní, protože je uvažován přiměřený nejhorší případ scénáře expozice, tj. kontinuální aplikace neředěného hnoje do roku 2060. Konkrétně u hodnot PEC

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](#).

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

v sedimentu nejsou uvažovány faktory akumulace (např. usazování, opětovná suspendace a zakopání zinku), předpokládá se, že suspendované sedimenty jsou pro usazený sediment reprezentativní, a nejsou brány v úvahu hladiny kyselých těžkých sulfidů. Poslední skutečnost může snižovat biologickou dostupnost zinku, a ačkoli jsou hladiny proměnlivé, tam, kde se tvoří sulfidy zinku, mohou být hladiny PNEC výrazně překročeny, než jsou zaznamenány nežádoucí účinky.

Kombinace konzervativních hodnot PNEC (které neberou v úvahu biologickou dostupnost) a hodnot PEC může vést k nadhodnocení rizika způsobeného zinkem v sedimentech. Model IDMM poskytuje hodnoty PEC s největší jistotou pro půdní prostředí, s nižší jistotou pro povrchové vody a poté pro sedimenty. Je nicméně zřejmé, že ve všech složkách životního prostředí budou hodnoty koeficientů rizik buď ihned (sediment), nebo posléze (půda, podzemní a povrchové vody) překročeny, a tato rizika musejí být zohledněna. Jelikož zinek je kov, obecné předpoklady, které se obvykle činí ohledně rozkladu, nejsou použitelné, proto jakmile budou jednou kritické koncentrace překročeny, bude riziko obtížně zvladatelné.

Celkově je zjevné, že dlouhodobé kontinuální používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících zinek povede k postupnému čistému proniknutí zinku do životního prostředí. Bez ohledu na použitý model a rychlosti aplikace se předpovídá riziko pro životní prostředí (koeficient rizika ≥ 1), přičemž bude pouze otázkou času, než budou při aplikaci hnoje od prasat léčených veterinárními léčivými přípravky obsahujícími oxid zinečnatý na půdu rizika přítomná ve všech složkách životního prostředí.

Během postupu přezkoumání dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES nebyly u přípravku Gutal k dispozici podpůrné terénní studie o akumulaci zinku v půdách (EMEA/V/A/108). Pro tento postup přezkoumání a k podpoře vyhodnocení rizika pro zinek při jeho perorálním podávání ve formě veterinárního léčivého přípravku u zvířat určených k produkci potravin autoři Bak a kol. (2015)²² provedli analýzu období 28 let následujících po aplikaci prasečího hnoje. Z údajů vyplývá, že používání prasečího hnoje na půdy vedlo k významnému zvýšení koncentrací zinku v půdě, zejména za poslední sledované období (1998 až 2014). Ve 45 % všech vzorků půdy již byly hodnoty PNEC překročeny. V písčitých půdách byly hodnoty PNEC překročeny v 66 % případů. Je nutné poznamenat, že nebyla zkoumána biologická dostupnost, ale hodnoty PNEC použité v této studii byly vyšší (příznivější než nejhorší scénář) než hodnoty vykázané ve zprávě EU o posouzení rizik, a že roční aplikace hnoje vycházela z objemu 140 kg/N/ha/rok, což je příznivější než nejhorší scénář pro evropský limit pro citlivé půdy v objemu 170 kg/N/ha/rok. Nadto autoři dospěli k závěru, že stávající používání zinku v produkci prasat v Dánsku může způsobit prosakování zinku z polí hnojených prasečím hnojem do vodního prostředí v koncentracích, které mohou představovat riziko pro vodní druhy. Tato dánská národní monitorovací studie potvrzuje výsledky získané uplatněním modelu IDMM a pokynů výboru CVMP, z nichž plyne, že používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý způsobuje významný nárůst koncentrací zinku v půdě (které se nakonec projeví v koncentracích ve vodě). 30 % celkového zinku přítomného v hnoji ve skutečnosti pochází z používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý. Již tento 30% podíl představuje sám o sobě riziko pro dánské půdy.

Opatření ke zmírnění rizik

Ačkoli existují pochybnosti o tom, zda lze provést lineární extrapolaci z výsledků modelu IDMM, má se za to, že hodnoty PEC extrapolované z výstupů modelu IDMM nabízejí přijatelný odraz expozice životního prostředí, který lze použít k charakterizaci rizik veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý pro zvířata určená k produkci potravin. V současnosti není jisté, co představuje přiměřený nejhorší případ scénáře expozice pro rychlost aplikace hnoje. Přesto byla u jednotlivých

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

složek životního prostředí zjištěna rizika u několika scénářů u všech zkoumaných rychlostí aplikace. S přihlédnutím k používání těchto přípravků, stávajícím pravidlům EU a správné zemědělské praxi při rozstřikování hnoje, způsobu chovu cílových zvířat a nakládání s hnojem nemohou navrhovaná opatření ke zmírnění rizik (ředění hnoje a vzdálenost od povrchových vod) zaručit, že účinně eliminují buď bezprostřední, nebo budoucí rizika pro životní prostředí stanovená v rámci hodnocení rizik, a to i přesto, že jsou v souladu s pokynem výboru CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) a byly doporučeny k postupu přezkoumání přípravku Gutal dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82 (EMEA/V/A/108) ke snížení akumulace zinku v jednotlivých složkách životního prostředí. Jen oddálí celkovou akumulaci zinku v životním prostředí (tj. okamžik, kdy hodnota PEC překročí hodnoty PNEC). Tato situace neplatí pouze na farmách, kde ředění hnoje není možné, ale rovněž na farmách, kde hnůj ředit lze. Ačkoliv byla během výše uvedeného postupu přezkoumání u přípravku Gutal jako možné opatření ke zmírnění rizik zvažována možnost v po sobě jdoucích letech nerozstřikovat hnůj na stejné půdní plochy, což by zpomalilo akumulaci zinku, a i přes soulad s kritérii uvedenými ve stanovisku výboru CVMP ohledně opatření ke zmírnění rizik²³ může být obtížné ji reálně provést. A to nejen v případech, kde neexistuje možnost aplikovat hnůj od léčených zvířat na stejné půdní plochy, ale rovněž z důvodu obchodu s hnojem mezi členskými státy a možným použitím hnoje s vysokou koncentrací oxidu zinečnatého na citlivé typy půd.

V souvislosti s opatřením ke zmírnění rizik, které v souladu s místními nebo celostátními pravidly stanoví minimální vzdálenost od otevřeného zdroje vody, ve které lze hnůj rozstřikovat, výbor CVMP usoudil, že by mohlo být uplatněno pouze v rámci prevence přímého vniknutí do vodních toků, nijak by však neovlivnilo zinek, který se do povrchové a pitné vody dostává prosakováním a odtokem.

Na základě všech dostupných údajů se následně výbor CVMP domnívá, že rizika pro životní prostředí plynoucí z kontinuální každoroční akumulace zinku v půdě způsobené rozstřikováním hnoje na zemědělskou půdu nelze účinně řídit uplatňováním dvou výše uvedených opatření ke zmírnění rizik. Při aplikaci hnoje od prasat léčených veterinárními léčivými přípravky obsahujícími oxid zinečnatý na půdu výše uvedená opatření ke zmírnění rizik pouze oddálí rizika zjištěná ve všech složkách životního prostředí.

Rizika selekce (koselekce) rezistentních bakterií

Nedávno zveřejněné údaje naznačují, že zinek používaný při chovu zvířat může prostřednictvím korezistence podporovat šíření rezistence vůči antibiotikům. V několika zveřejněných studiích (při experimentech *in vivo* nebo prostřednictvím zkoumání izolátů z životního prostředí) byla prokázána korelace mezi vysokými dávkami zinku přidaného do krmiva a prevalencí antimikrobiální rezistence. Význam těchto zjištění pro zdraví zvířat a veřejné zdraví zůstává nejasný z důvodu chybějících znalostí.

Snížení používání antimikrobik k léčení průjmu po odstavu u selat pravděpodobně sníží selektivní tlak na vznik antimikrobiální rezistence. Potenciální snížení objemu použitých antimikrobik v důsledku používání oxidu zinečnatého se však v tomto případě nepovažuje za „dodatečný přínos“. Používání oxidu zinečnatého může podpořit selekci bakterií vykazujících rezistenci vůči zinku. Přítomnost genu rezistence vůči zinku *czrC* byla prokázána na genetickém elementu SCCmec meticilin-rezistentní bakterie *Staphylococcus aureus* (MRSA) a používání zinku prokazatelně vede ke koselekci MRSA nesoucí tento gen (Cavaco a kol., 2010)²⁴. Nárůst prevalence MRSA během podávání oxidu zinečnatého selatům se však jeví částečně přechodný (Slifierz a kol., 2015)²⁵. Přidávání zinku do

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

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.

stravy může rovněž přímo ovlivňovat profily antimikrobiální rezistence bakterií prostřednictvím mechanismů vycházejících z funkcí v bakterii *E. coli* (Bednortz C. a kol., 2013)²⁶. K získání chybějících údajů v této oblasti a k potvrzení těchto účinků je však třeba provést další studie.

V současnosti není k dispozici podrobné vyhodnocení rizik, které by zkoumalo riziko(a) související s koselekcí antimikrobiální rezistence po používání oxidu zinečnatého. Při neexistenci dalších údajů tak není možné dále charakterizovat riziko pro veřejné zdraví i zdraví zvířat. Předložené údaje identifikují nebezpečí pro zdraví osob i zvířat, v současné době však nelze toto riziko kvantifikovat.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Vyhodnocení přínosů

Přímé léčebné přínosy

Předložené údaje podporují používání veterinárního léčivého přípravku obsahujícího oxid zinečnatý k prevenci průjmu po odstavu u selat v dávce 100 mg/kg živé hmotnosti denně (což odpovídá 2 500 ppm zinku v krmivu) po dobu 14 dnů. V údajích, které jsou k dispozici, nebyla zahrnuta multicentrická terénní studie, která byla provedena v souladu se správnou klinickou praxí v několika zeměpisných oblastech v Evropě a u zvířat tak, aby byly zastoupeny různé chovatelské postupy.

Doporučená délka podávání

Pokud jde o prevenci průjmu po odstavu u selat, dostupné informace podporují délku podávání 12 až 14 dnů. Podávání po dobu jednoho týdne se jeví jako nedostatečně účinné, přičemž ani podávání delší než 14 dnů není opodstatněné.

Trvání ochranného účinku

Trvání ochranného účinku bylo zkoumáno pouze v jedné studii (Johansen a kol. (2007)) s kontrolním obdobím v délce přibližně 41 dnů. Po skončení přidávání oxidu zinečnatého do krmiva v den 14 však byly do krmiva přidány kyseliny, a následkem toho nebylo možné v průběhu kontrolního období posoudit účinky jednotlivých složek. Z tohoto důvodu zůstává přetrvání příznivého účinku oxidu zinečnatého po ukončení léčby nejasné.

Stanovení konkrétních podmínek

- Ve většině předložených studií nebyla stanovena etiologie pozorovaného průjmu. Specifický účinek (na některé patogeny) nebo nespecifický účinek (lokální účinek na zažívací ústrojí) tedy doposud nebyly zcela objasněny. Zdá se tedy, že by indikace měla být omezena na prevenci nespecifického průjmu po odstavu, tj. vyvolaného odstavem za určitých podmínek chovu. Zůstává tak nicméně potenciální riziko nadměrného užívání oxidu zinečnatého, neboť není možné předpovědět, u kterých zvířat se průjem rozvine, protože v některých případech je průjem při odstavu přechodné a mírné povahy bez dopadu na celkové zdraví zvířat.
- Předložené studie prokázaly účinnost vysokého obsahu oxidu zinečnatého v krmivu u odstavených selat ve věku 3-4 týdny za specifických podmínek chovu (intenzivní chov, uzavřený chov, seskupení v ohradách se selaty z různých vrhů či jiného původu, předčasná separace od prasnice, náhlý přechod z mléka na stravu založenou na obilovinách). Účinnost u selat odstavených později není zdokumentována ani v podmínkách méně intenzivního chovu.
- Neexistence multicentrické terénní studie provedené v celé Evropě v souladu se správnou klinickou praxí, která by hodnotila účinnost takových přípravků za různých terénních podmínek, nedovoluje

²⁶ Bednortz 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.

definovat indikaci přesněji než „průjem po odstavu“, učinit závěry o účinnosti přípravků v situacích, kdy je přítomen specifický patogen (jsou přítomny specifické patogeny), či v situacích jiných než např. u odstavovaných selat ve věku 3-4 týdny. V tomto okamžiku je stále obtížné definovat situace, kdy budou přípravky obsahující oxid zinečnatý přínosné a kdy nikoliv.

Léčba průjmu po odstavu u selat

Vzhledem k neexistenci údajů není indikace „léčba průjmu po odstavu u selat“ podporována.

Kombinace oxidu zinečnatého a kolistinu nebo sulfaguanidinu

Na základě předložených údajů není používání kombinací oxidu zinečnatého, doporučených k prevenci nespecifického průjmu v období po odstavu, s jakoukoliv antimikrobiální látkou doporučenou k léčbě a metafylaxi průjmu vyvolaného cílovým patogenem (cílovými patogeny) opodstatněné.

Další přínosy

Snížení celosvětového používání antibiotik

Po několik let již je oxid zinečnatý registrován v několika členských státech EU a zkušenosti z těchto zemí naznačují, že používání oxidu zinečnatého může korelovat s méně významným snížením používání kolistinu, než se čekalo. Zinek používaný v chovu zvířat může navíc hrát roli v souvislosti se zvyšující se prevalencí rezistence vůči antibiotikům způsobenou korezistencí.

Potenciální účinek používání oxidu zinečnatého na snížení používání antibiotik je podložen jen omezenými údaji, a proto nelze v tomto ohledu učinit žádné závěry.

Hodnocení rizik

Antimikrobiální rezistence

Nedávno zveřejněné údaje naznačují, že zinek používaný při chovu zvířat může prostřednictvím korezistence podporovat šíření antimikrobiální rezistence (MRSA). V několika zveřejněných studiích (při experimentech *in vivo* nebo prostřednictvím zkoumání izolátů z životního prostředí) byla prokázána silná korelace mezi vysokými dávkami zinku přidaného do krmiva a zvýšením prevalence bakterií vykazujících antimikrobiální rezistenci. Zdá se, že oxid zinečnatý podávaný ve vysokých dávkách může způsobovat koselekcí u antimikrobiální rezistence, což je jev, který byl *in vivo* prokázán u LA-MRSA ST398. Tyto účinky však byly pozorovány jen v rané fázi léčby.

V současnosti není k dispozici podrobné vyhodnocení rizik, které by zkoumalo riziko(a) související s koselekcí antimikrobiální rezistence po používání oxidu zinečnatého. Při neexistenci dalších údajů tak není možné dále charakterizovat riziko pro veřejné zdraví i zdraví zvířat. Předložené údaje identifikují nebezpečí pro zdraví osob i zvířat, v současné době však nelze toto riziko kvantifikovat.

Snášlivost

Studie bezpečnosti cílových zvířat byla provedena při doporučené dávce (100 mg/kg živé hmotnosti denně po dobu 14 dnů) a nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky. Při vyšší dávce (x 3 po dobu 28 dnů) byly pozorovány významné nežádoucí účinky (vliv na rychlost růstu, klinické známky). Za hranici bezpečnosti lze považovat hodnotu nižší než trojnásobek doporučené dávky.

Životní prostředí

Údaje naznačují, že roční aplikace hnoje, který pochází z farem, kde jsou zvířata léčena veterinárními přípravky obsahujícími oxid zinečnatý, způsobuje postupný a trvalý nárůst zinku v systémech půdy, vody a sedimentu. Vzhledem k vlastnostem zinku (netěkavosti a neodbouratelnosti) představuje možnost překročení hodnot PNEC následkem kontinuální aplikace hnoje od léčených zvířat na půdu po delší časové období významné riziko pro životní prostředí, zejména s ohledem na nejnáchylnější typy půd (tj. kyselé, volně se odvodňující a písčité půdy) a vodní prostředí. V tomto hodnocení jsou

navýšení koncentrací zinku v půdě a výsledná rizika identifikovaná pro vybrané složky životního prostředí stanovena pouze s ohledem na expozici zinku pocházejícího z veterinárních přípravků. V tomto vyhodnocení rizik pro životní prostředí nebylo přihlédnuto k potenciálním dalším koncentracím expozice, tj. z přísad do krmiva obsahujících zinek nebo jiných průmyslových zdrojů. S využitím stávajících technologií je v současné době obtížné odstranit kontaminaci půdních a vodních systémů těžkými kovy, jako je zinek. Výbor CVMP si je vědom, že část zinku přidaného do půdy prostřednictvím aplikace hnoje bude vycytána rostlinami a může být mineralizována nebo vázána v částicích půdy, čímž se stane nedostupnou.

Nedojde-li v blízké budoucnosti ke změně stávající praxe, kontinuální aplikace hnoje od léčených zvířat přinese do roku 2060 rizika (definovaná jako hodnoty koeficientu rizika > 1) potvrzená 4 z 19 scénářů pro půdy, 5 z 15 scénářů pro povrchové vody a všemi 15 scénáři pro sedimenty. V bližším časovém horizontu (rok 2020) je riziko identifikováno u 2 z 15 scénářů pro povrchové vody (kyselé, písčité půdy) a u všech 15 scénářů pro sedimenty. Je však třeba poznamenat, že míra nejistoty při charakterizaci rizik pro sedimenty je podstatně vyšší než u půd či povrchových vod, neboť bylo obtížnější zohlednit biologickou dostupnost.

Tento trend akumulace zinku v zemědělské půdě, který pochází z používání oxidu zinečnatého pro veterinární účely, byl v nedávné době publikován ve zprávě autorů Bak a kol. (2015). Údaje ze sledování půdy v Dánsku uvedené v této zprávě ukazují, že používání prasečího hnoje na půdy vedlo k významnému zvýšení celkových koncentrací zinku, zejména za poslední sledované období (1998 až 2014). Ve 45 % všech vzorků půdy již byly hodnoty PNEC překročeny. V písčitých půdách byly hodnoty PNEC překročeny v 66 % případů. Je třeba zmínit, že hodnoty PNEC použité v této studii jsou upraveny na situaci v Dánsku a v jiných částech Evropy mohou být u odlišných typů půdy nižší (horší než nejhorší scénář). Autoři zprávy rovněž dospěli k závěru, že stávající používání zinku v produkci prasat v Dánsku může způsobit prosakování zinku z polí hnojených prasečím hnojem do vodního prostředí v koncentracích, které mohou představovat riziko pro vodní druhy.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

U některých scénářů hodnocených rychlostí aplikace byla pro všechny složky životního prostředí zjištěna rizika. S přihlédnutím k používání těchto přípravků, stávajícím pravidlům EU a správné zemědělské praxi při rozstřikování hnoje, způsobu chovu cílových zvířat a nakládání s hnojem nemohou výše navrhovaná opatření ke zmírnění rizik zaručit, že účinně eliminují bezprostřední a budoucí rizika pro životní prostředí stanovená v rámci hodnocení rizik, a to i přesto, že jsou v souladu s pokynem výboru CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) a byla navržena k postupu přezkoumání přípravku Gutal dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82 (EMEA/V/A/108) ke snížení akumulace zinku v jednotlivých složkách životního prostředí. Jen oddálí celkovou akumulaci zinku v životním prostředí (tj. okamžik, kdy hodnota PEC překročí hodnoty PNEC). Tato situace neplatí pouze na farmách, kde ředění hnoje není možné, ale rovněž na farmách, kde hnůj ředit lze. Během výše uvedeného postupu pro přípravek Gutal byla jako možné opatření ke zmírnění rizik zvažována možnost nerozstřikovat hnůj na stejnou půdní plochu v po sobě jdoucích letech, aby došlo ke zpomalení akumulace zinku. Ačkoliv je to v souladu s kritérii uvedenými ve stanovisku výboru CVMP ohledně opatření ke zmírnění rizik, může být provedení obtížné nejen v případech, kde neexistuje možnost aplikovat hnůj od léčených zvířat na různé půdní plochy, ale rovněž z důvodu obchodu s hnojem mezi členskými státy EU a možnosti použití hnoje obsahujícího vysoké koncentrace oxidu zinečnatého na citlivé typy půd.

V souvislosti s opatřením ke zmírnění rizik, které v souladu s místními nebo celostátními pravidly stanoví minimální vzdálenost od otevřeného zdroje vody, ve které lze hnůj rozstřikovat, výbor CVMP usoudil, že by mohlo být uplatněno pouze v rámci prevence přímého vniknutí do vodních toků, nijak by však neovlivnilo zinek, který se do povrchové a pitné vody dostává prosakováním a odtokem.

Výbor CVMP se v důsledku toho domnívá, že rizika pro životní prostředí plynoucí z každoroční akumulace zinku v půdě způsobené rozstřikováním hnoje na zemědělskou půdu nelze řídit pouze uplatňováním výše uvedených opatření ke zmírnění rizik. Dokonce i při uplatnění výše uvedených opatření ke zmírnění rizik bude pouze otázkou času, než při aplikaci hnoje od prasat léčených veterinárními léčivými přípravky obsahujícími oxid zinečnatý na půdu budou rizika přítomná ve všech složkách životního prostředí.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Má se za to, že oxid zinečnatý působí příznivě v rámci prevence průjmu po odstavu (tj. snížení incidence průjmu v období po odstavu) u selat. Tento příznivý účinek oxidu zinečnatého byl prokázán při dávce 100 mg/kg živé hmotnosti denně (což odpovídá 2 500 ppm v krmivu) podávané po dobu 12–14 dnů po odstavu.

Kurativní léčba průjmu po odstavu u selat není podložena předloženými údaji.

Hranice bezpečnosti u cílových zvířat v dávce uvedené výše je relativně nízká, ale přijatelná.

Nedávno zveřejněné údaje naznačují, že zinek používaný při chovu zvířat může z důvodu koselektce genů antimikrobiální rezistence zvyšovat prevalenci bakterií rezistentních vůči antibiotikům. Několik zveřejněných studií během experimentů *in vivo* nebo prostřednictvím zkoumání izolátů z životního prostředí prokázalo korelaci mezi vysokými dávkami zinku přidaného do krmiva a prevalencí bakterií s antimikrobiální rezistencí (LA-MRSA) nebo multirezistentních klonů bakterií (*E. coli*). V současnosti není k dispozici podrobné vyhodnocení rizik, které by zkoumalo riziko(a) související s koselekcí antimikrobiální rezistence po používání oxidu zinečnatého. Při neexistenci dalších údajů tak není možné dále charakterizovat riziko pro veřejné zdraví i zdraví zvířat. Předložené údaje identifikují nebezpečí pro zdraví osob i zvířat, v současné době však nelze toto riziko kvantifikovat.

Z důvodu akumulace zinku byla identifikována rizika pro všechny složky životního prostředí, ať už bezprostřední (sediment, některé typy půdy a povrchové vody), nebo opožděná (jiné typy půdy, podzemní a povrchové vody). Zinek v životním prostředí nedegraduje a zátěž zinkem v životním prostředí je obtížné poté, co vznikne, odstranit pomocí stávajících technologií.

Výbor CVMP se domnívá, že rizika pro životní prostředí plynoucí z každoroční akumulace zinku v půdě způsobené rozstřikováním hnoje na zemědělskou půdu nelze řídit uplatňováním opatření ke zmírnění rizik.

Výbor CVMP tudíž během svého zasedání v prosinci 2016 usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik u veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin je nepříznivý, neboť přínosy oxidu zinečnatého v rámci prevence průjmu u selat nepřevyšují rizika pro životní prostředí. Výbor uznal existenci rizika koselektce rezistence doprovázející používání oxidu zinečnatého, které však není v tomto okamžiku kvantifikovatelné.

4. Postup opětovného přezkoumání

Následně po vydání stanoviska výboru CVMP k tomuto postupu přezkoumání dne 8. prosince 2016 podalo několik držitelů rozhodnutí o registraci (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., 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. a Vetpharma Animal Health S.L.) žádost o opětovné přezkoumání stanoviska výboru CVMP.

Důvody držitelů rozhodnutí o registraci k opětovnému přezkoumání byly předloženy před 6. únorem 2017.

Některé důvody k opětovnému přezkoumání vznesené držiteli rozhodnutí o registraci se týkaly otázek procesní a právní povahy. Je třeba poznamenat, že výbor CVMP je výbor vědecký, a tudíž ačkoliv funguje v rámci unijní legislativy upravující veterinární léčivé přípravky, není oprávněn projednávat konkrétní výhody procesních a právních aspektů správních postupů stanovených v legislativě. Výsledkem je skutečnost, že procesní a právní otázky nespádají do působnosti výboru CVMP. Během opětovného přezkoumání předkládaného postupu přezkoumání se tak výbor CVMP zabýval pouze vědeckými důvody k opětovnému přezkoumání, které uvedli držitelé rozhodnutí o registraci.

Závěry výboru týkající se jednotlivých bodů uvedených ve vědeckých důvodech držitelů rozhodnutí o registraci jsou uvedeny níže.

aniMedica GmbH

Vědecké důvody k opětovnému přezkoumání předložené společností aniMedica se zaměřily na přínosy doprovázející používání jejích přípravků (veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin-sulfát a oxid zinečnatý), rizika selekce (koselekce) genů rezistence a rizika pro životní prostředí související s používáním jejích přípravků.

Dávkování veterinárních léčivých přípravků společnosti aniMedica (denní dávka 1 g přípravku na 5 kg živé hmotnosti, což odpovídá 5 mg kolistin-sulfátu a 96 mg oxidu zinečnatého na kg živé hmotnosti, po dobu 5–7 dnů) znamená, že koncentrace oxidu zinečnatého v krmivu bude 3 000 ppm (přibližně 2 400 ppm zinku). Výbor CVMP potvrdil, že v tomto objemu nelze oxid zinečnatý považovat jen za pomocnou látku a že při přihlédnutí k významnému množství oxidu zinečnatého ve výše zmíněných přípravcích (Enteroxid N AMV aniMedica a aniMedica Enteroxid N) není dále klasifikace látky jako pomocné látky nebo léčivé látky relevantní. Selata jsou rovněž odstavována ve věku 3–4 týdnů (tj. s živou hmotností 7–8 kg), ale u výše uvedených přípravků se uvádí, že jsou určeny pro prasata až do 40 kg živé hmotnosti. Klinický význam oxidu zinečnatého při snižování výskytu průjmu způsobeného bakterií *E. coli* není u těchto těžších prasat znám. Výbor usoudil, že přípravek obsahující jen kolistin by byl při snižování klinického průjmu dostatečný, pokud by byl použit po dobu sedmi dnů v úzké souvislosti s odstavem, kdy bakterie *E. coli* představuje primární příčinu průjmu. Je třeba uvést, že nebyly k dispozici žádné údaje podporující sedmidenní podávání oxidu zinečnatého. Studie zkoumající sedmidenní podávání oxidu zinečnatého v doporučené dávce nevykázala žádný významný účinek.

Výbor CVMP usoudil, že použití kombinací oxidu zinečnatého, doporučeného k prevenci nespecifického průjmu v období po odstavu, s jakoukoliv antimikrobiální látkou doporučenou k léčbě a metafylaxi průjmu vyvolaného cílovým patogenem (cílovými patogeny) není opodstatněné.

Držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že obavy týkající se antimikrobiální rezistence v souvislosti s vysokou dávkou oxidu zinečnatého se nevztahují na jeho přípravky a že většina obav je hypotetická. Výbor CVMP tyto argumenty v případě, kdy přípravky držitele rozhodnutí o registraci vykazují stejné poměrné riziko selekce bakterií s antimikrobiální rezistencí jako přípravky obsahující jen oxid zinečnatý, neakceptuje.

Výbor CVMP nemůže podpořit tvrzení držitele rozhodnutí o registraci, které uvádí, že stanovení rizik pro životní prostředí by mělo vycházet výlučně z podmínek v Německu, neboť tyto přípravky byly registrovány pouze v tomto členském státě. Výbor CVMP usuzuje, že vzhledem ke skutečnosti, že přípravky Enteroxid spadají do působnosti tohoto postupu dle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro veterinární léčivé přípravky obsahující oxid zinečnatý určené k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin, nelze tento argument uplatnit. Držitel rozhodnutí o registraci dospěl k závěru, že množství oxidu zinečnatého uvolňovaného do životního prostředí při používání těchto přípravků v Německu je významně nižší než při používání jiných dotčených přípravků a pod stanovenými ročními objemy zinku uvolňovaného do životního prostředí povolenými v Německu. Avšak zatímco držitel rozhodnutí o registraci konstatuje nižší expozici a roční zátěž vyplývající z jeho

přípravků oproti jiným veterinárním léčivům obsahujícím oxid zinečnatý, nepředložil údaje, které by podpořily kvantitativní vyhodnocení rizik, a nezohlednil skutečnost, že zatímco jeho závěry o omezeném uvolňování oxidu zinečnatého do životního prostředí byly odhadnuty při používání těchto přípravků u selat ve věku 3–4 týdnů (tj. s živou hmotností 7–8 kg), jeho přípravky jsou určeny pro prasata až do 40 kg živé hmotnosti, přičemž léčba těžších prasat by rovněž zvyšovala zátěž pro životní prostředí. V důsledku toho výbor CVMP usuzuje, že vyhodnocení rizik pro životní prostředí plynoucích z používání všech přípravků obsahujících jen oxid zinečnatý prezentované výše lze rovněž použít k předpovědi rizik pro životní prostředí plynoucích z používání přípravků Enteroxid v Evropské unii.

Huvepharma N.V.

Vědecké důvody k opětovnému přezkoumání společností Huvepharma se zaměřily na rizika pro životní prostředí. Výbor CVMP nesouhlasí s argumentem držitele rozhodnutí o registraci, že počáteční vyhodnocení přínosů a rizik dospělo v postupu dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82 pro přípravek Gutal k příznivému závěru (EMA/V/A/108). Během výše uvedeného postupu přezkoumání výbor CVMP neprovedl úplné vyhodnocení přínosů a rizik a zatímco nebylo přihlédnuto k léčebným přínosům přípravku Gutal, neboť se jedná o generický přípravek a byla akceptována bioekvivalence s referenčním přípravkem, kvalita, bezpečnost pro cílová zvířata, dopad bezpečnosti pro uživatele na vznik antimikrobiální rezistence a rezidua nebyly během počátečního postupu přezkoumání hodnoceny (vzhledem k rozsahu daného přezkoumání).

U důvodů k opětovnému přezkoumání se držitel rozhodnutí o registraci zaměřuje na to, o čem se domnívá, že se jedná o neprůkazné výsledky nedávno provedené monitorovací studie dánské půdy (BAK a kol. 2015). Výbor CVMP souhlasí, že tuto studii nelze použít samostatně jako důkaz existence rizik pro životní prostředí plynoucích z používání oxidu zinečnatého v produkci prasat. Studie však podporuje řadu důkazů, že používání oxidu zinečnatého jako veterinárního léčivého přípravku při chovu prasat povede k postupné akumulaci v zemědělské půdě, která nakonec nejenže překročí bezpečné koncentrace zinku v půdě, ale rovněž v sedimentárních a vodních systémech. Držitel rozhodnutí o registraci se rovněž rozhodl zahrnout aspekty biologické dostupnosti v půdě prostřednictvím výpočtu biologicky dostupných hodnot PNEC u 19 evropských půd. Využil k tomu kalkulátor hodnot PNEC pro půdu vytvořený společností Arche. Výbor CVMP však nedokázal stanovit validitu vykázaných hodnot PNEC, jelikož kalkulátor hodnot PNEC pro půdu vytvořený společností Arche a sada relevantních vstupních parametrů nebyly během počátečního hodnocení výboru CVMP zpřístupněny. Výbor CVMP v souvislosti s toxicitou kovů uznává význam biologické dostupnosti a usuzuje, že zatímco různé modely mohou přihlížet k biologicky dostupné frakci oxidu zinečnatého a činit závěry při mírně odlišném časovém rámci, v němž (tj. v kterém roce) se předpovídá vznik rizik pro životní prostředí, žádný z modelů nepodporuje předpověď žádných rizik pro životní prostředí plynoucích z používání oxidu zinečnatého jako veterinárního léčivého přípravku, ani skutečnost, že zinek v půdě se pro půdu, vodu a vodní biotu nestane biologicky dostupný.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž poukazuje na nedostatečné odůvodnění zamítnutí opatření ke zmírnění rizik navržené v rámci postupu dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82 pro přípravek Gutal (EMA/V/A/108). Výbor CVMP poznamenává, že po dalších úvahách ohledně stávajících pravidel EU a správné zemědělské praxe při rozstřikování hnoje, způsobu chovu cílových zvířat a nakládání s hnojem by původně navržená opatření ke zmírnění rizik zpomalila akumulaci zinku v jednotlivých složkách životního prostředí. Znamenalo by to nicméně jen oddálení celkové akumulace zinku v životním prostředí (tj. okamžiku, kdy hodnoty PEC převyšují hodnoty PNEC), vzhledem k povaze zinku však opatření ke zmírnění rizik nemohou zaručit účinnou eliminaci krátkodobých rizik (do roku 2020) identifikovaných v rámci vyhodnocení rizik. Během výše uvedeného postupu přezkoumání pro přípravek Gutal byla jako možné opatření ke zmírnění rizik zvažována možnost nerozstřikovat hnoj na stejnou půdní plochu v po sobě jdoucích letech, aby došlo ke zpomalení akumulace zinku. Ačkoliv by opatření ke zmírnění rizik mohlo být považováno za opatření v souladu s kritérii stanovenými ve

stanovisku výboru CVMP k opatřením ke zmírnění rizik (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), výbor CVMP byl toho názoru, že uplatnění tohoto opatření ke zmírnění rizik v praxi nebude proveditelné tam, kde není možnost aplikovat hnůj od léčených zvířat na různé půdní plochy, nebo v případech, kdy se s hnojem obchoduje. Rovněž zde existuje možnost aplikace hnoje s vysokou koncentrací oxidu zinečnatého na citlivé půdní typy. V souvislosti s potenciálem snížit riziko dodržováním místních nebo celostátních pravidel, které stanoví minimální vzdálenost od otevřeného zdroje vody, ve které lze hnůj rozstříkovat, výbor CVMP usoudil, že by mohlo být uplatněno pouze v rámci prevence přímého vniknutí do vodních toků, nijak by však neovlivnilo zinek, který se na hladinu vody dostává prosakováním a odtokem. Výbor CVMP v důsledku toho usuzuje, že dříve doporučená opatření ke zmírnění rizik v rámci postupu dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82 pro přípravek Gutal (EMA/V/A/108) jen oddálí rizika identifikovaná ve všech složkách životního prostředí v případě, že hnůj od prasat léčených veterinárními léčivými přípravky obsahujícími oxid zinečnatý bude aplikován na půdu.

DSM Nutritional Products (UK) Ltd. a Provimi Ltd.

Držitelé rozhodnutí o registraci informovali agenturu EMA, že neobdrželi oficiální oznámení o zařazení svých přípravků (Pigzin a ZincoTec) do postupu přezkoumání dle článku 35. Z tohoto důvodu bylo s cílem ochránit jejich práva přihlédnuto k informacím předloženým těmito držiteli rozhodnutí o registraci ve fázi opětovného přezkoumání.

Vědecké důvody k opětovnému přezkoumání předložené společnostmi DSM Nutritional Products a Provimi se zaměřily na účinnost oxidu zinečnatého, rizika selekce (koselekce) genů rezistence a rizika pro životní prostředí.

Na podporu indikací a dávky držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili žádné původní chráněné údaje nebo klinické studie. Velká část textu se zabývala přínosy oxidu zinečnatého pro zdraví a růst. Avšak jediné registrované indikace jsou k léčbě a kontrole průjmu u selat. Několik publikací předložených s cílem podpořit dávku nebylo relevantních, neboť se výzkum zaměřil buď na příznivý vliv oxidu zinečnatého na růst, nebo na klinické studie kombinace oxidu zinečnatého a antimikrobik. Tímto je záběr omezen pouze na zjištění autorů Poulsen (1995) a Holm (1990)²⁷. V některých dalších studiích nebyl ve skupinách selat průjem pozorován. Celkově se u bibliografických odkazů předložených držiteli rozhodnutí o registraci objevily problémy s uspořádáním studií, které vylučují podporu přidání 2 500 ppm oxidu zinečnatého do krmiva po dobu 14 dnů po odstavu, jak je popsáno ve schválených indikacích. Na podporu indikace léčby nebyly předloženy žádné studie. Závěrem lze k tomuto bodu uvést, že držitelé rozhodnutí o registraci neposkytli žádné dodatečné údaje, které by změnily původní závěr výboru CVMP s ohledem na účinnost. Nehledě na nedostatky v předložených údajích se usuzuje, že účinnost veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý je v rámci prevence průjmu po odstavu u selat prokázána.

Výbor CVMP připouští, že LA-MRSA je vzácnou příčinou infekce u prasat, ale vysoký status prasat jako přenašeče a přenosu MRSA do potravin a na osoby, které s prasaty přicházejí do kontaktu (např. chovatelé prasat, veterináři, zaměstnanci jatek), přináší rostoucí obavy o veřejné zdraví. Skutečnost, že dopad LA-MRSA CC398 na lidskou populaci je v současnosti nízký, nevylučuje obavy v oblasti veřejného zdraví.

S ohledem na rizika pro životní prostředí držitelé rozhodnutí o registraci uvádí, že v prvotním hodnocení výbor CVMP nepoužil metodiku vyhodnocení rizik použitou ve zprávě EU o posouzení rizik zinku, a argumentují, že nebylo přihlédnuto k vývoji odborné literatury zveřejněné po zprávě EU o posouzení rizik zinku o tom, jak zahrnout biologickou dostupnost kovů do vyhodnocení rizika.

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.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili vyhodnocení rizik pro životní prostředí prostřednictvím:

a) poukázání na naměřené koncentrace zinku v (dánské) půdě, avšak bez přihlédnutí k opakovanému (ročnímu) navýšení množství zinku z nevyzrálého prasečího hnoje a b) kombinace dvou metod k začlenění biologické dostupnosti (tzv. „přístup přidaného rizika“ společně s „přístupem korekce o biologickou dostupnost“), přičemž výbor CVMP kombinaci obou nepodporuje. Výbor CVMP vypočítal hodnoty PEC v půdě a zohlednil přitom dva výše uvedené přístupy, každý samostatně. Výsledky naznačují, že jak pro jílovité, tak i pro písčité půdy je riziko vypočteno pomocí přístupu přidaného rizika a hodnoty PEC překračují hodnoty PNEC v půdě ve výši 26 mg/kg. Na druhé straně při použití přístupu korekce o biologickou dostupnost, kdy v rámci tohoto přístupu přihlédneme ke skutečnosti, že biologická dostupnost závisí na typu půdy a době, po kterou byl zinek vnášen do půdy (tj. stárnutí zinku), byla biologicky dostupná frakce u jílovitých i písčitých půd pod hodnotou PNEC v půdě ve výši 26 mg/kg (16,3 u jílovitých půd a 14,4 mg/kg u písčitých půd).

Bez ohledu na uvedený přístup údaje naznačují, že pokud se bude v používání oxidu zinečnatého jako veterinárního léčivého přípravku v chovu prasat a aplikaci hnoje na půdu pokračovat jako v posledních letech, zinek se bude i nadále akumulovat v půdním profilu, což povede k nárůstu biologicky dostupné frakce zinku v půdách až na úroveň převyšující hodnoty PNEC.

Výbor CVMP dospěl k závěru, že při použití přístupu přidaného rizika:

- je v jílovité půdě riziko zinku pro půdní organismy již přítomno,
- je v písčité půdě riziko zinku pro půdní organismy již přítomno.

A při použití korekce o biologickou dostupnost:

- bude riziko zinku pro půdní organismy v jílovitých půdách v průměru dosaženo za přibližně 55 let,
- bude riziko zinku pro půdní organismy v písčitých půdách v průměru dosaženo za přibližně 31 let.

K řízení rizik a ke stanovení vhodných opatření ke zmírnění rizik navrhuje držitelé rozhodnutí o registraci přidat do informací o přípravku několik tvrzení ohledně míchání a/nebo rozstřikování hnoje na půdu. Jak však již bylo poznamenáno výše, dříve navrhovaná opatření ke zmírnění rizik by zpomalila akumulaci zinku v jednotlivých složkách životního prostředí a tak oddálila celkovou akumulaci zinku v životním prostředí (tj. okamžik, kdy hodnoty PEC převýší hodnoty PNEC), ale vzhledem k povaze zinku nemohou zaručit účinnou eliminaci bezprostředních a budoucích rizik pro životní prostředí identifikovaných ve vyhodnocení rizik.

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. a Vetpharma Animal Health S.L.

Důvody držitelů rozhodnutí o registraci k žádosti o opětovné přezkoumání stanoviska výboru CVMP se zaměřovaly na rizika selekce (koselekce) genů rezistence a rizika pro životní prostředí.

I když držitelé rozhodnutí o registraci uznávají možnou souvislost veterinárních léčivých přípravků s obsahem oxidu zinečnatého s multirezistentními bakteriemi (např. LA-MRSA, *E. coli*) a životním prostředím, držitelé rozhodnutí o registraci se domnívají, že přínosy jejich přípravků převyšují rizika. Dále uvádějí, že jejich přípravky přispívají k nižší spotřebě antimikrobik u prasat a že identifikovaná rizika nebudou zmírněna stažením veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý z trhu. Držitelé rozhodnutí o registraci uznávají existenci rizika pro životní prostředí plynoucí z akumulace zinku, navrhuje však shromáždit údaje o prodeji a spotřebě veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý v rámci činnosti Evropského dohledu nad spotřebou antimikrobik ve veterinárním lékařství (ESVAC), jak se provádí u antibiotik, neboť tyto údaje by mohly pomoci dále zkoumat použití oxidu zinečnatého jako veterinárního léčivého přípravku a jeho následný dopad na

životní prostředí. Držitelé rozhodnutí o registraci se rovněž domnívají, že by rizika pro životní prostředí mohla v širší perspektivě řešit *ad hoc* expertní skupina společně s úřadem EFSA.

Výbor akceptuje, že zatímco monitorování spotřeby oxidu zinečnatého jako veterinárního léčiva může být přínosné, bylo identifikováno riziko pro životní prostředí a v současnosti se má za to, že rizika převyšují přínosy oxidu zinečnatého jako veterinárního léčiva. Ve skutečnosti již existují příklady, kdy některé členské státy EU monitorují spotřebu veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý (např. Dánsko, Česká republika) i koncentrace zinku v půdě (např. Dánsko).

Držitelé rozhodnutí o registraci připouští, že na základě hodnocení výboru CVMP navržená opatření ke zmírnění rizik pouze nařadí, nikoliv sníží celkový objem zinku v životním prostředí, a tak bude pouze otázkou času, než budou rizika přítomná ve všech složkách životního prostředí. Držitelé rozhodnutí o registraci však argumentují, že by bylo možné uvažovat o dalších opatřeních ke zmírnění rizik, která by snižovala nebo omezovala emise oxidu zinečnatého do životního prostředí plynoucí z používání prasečího hnoje, ale žádná další opatření ke zmírnění rizik nenavrhli.

Výbor CVMP rovněž poznamenává, že k ročnímu nárůstu oxidu zinečnatého v zemědělské půdě budou rovněž přispívat jiné zdroje zinku v životním prostředí.

Celkové závěry výboru CVMP po opětovném přezkoumání

Na základě všech dostupných údajů včetně informací předložených během původního postupu hodnocení a podrobných vědeckých důvodů k opětovnému přezkoumání předložených držiteli rozhodnutí o registraci dospěl výbor CVMP k závěru, že vědecké důvody nebyly dostatečné k revizi předchozích závěrů, které byly uvedeny v jeho stanovisku ze dne 8. prosince 2016, v němž se uvádí, že celkový poměr přínosů a rizik u veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin je nepříznivý.

Zdůvodnění zamítnutí registrace a stažení existujících rozhodnutí o registraci

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor CVMP usoudil, že na základě dostupných údajů je účinnost veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý v rámci prevence průjmu po odstavu u selat prokázána,
- výbor CVMP usoudil, že účinnost veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý v rámci léčby průjmu po odstavu u selat není podložena údaji a nelze ji prokázat,
- výbor CVMP usoudil, že na základě dostupných údajů nelze prokázat klinický přínos veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin-sulfát a oxid zinečnatý,
- výbor CVMP usoudil, že na základě dostupných údajů není použití kombinace oxidu zinečnatého v rámci prevence nespecifického průjmu během období po odstavu a sulfaguanidinu v rámci léčby a metafylaxe průjmu vyvolaného cílovým patogenem (cílovými patogeny) opodstatněné,
- výbor CVMP uznal existenci rizika koselektce rezistence doprovázející používání oxidu zinečnatého, které však není v tomto okamžiku kvantifikovatelné,
- výbor CVMP usoudil, že na základě dostupných údajů byla identifikována rizika pro životní prostředí, plynoucí z akumulace zinku, pro všechny scénáře, ať už bezprostřední (sediment, některé typy půdy a povrchových vod), nebo opožděná (jiné typy půd, podzemní a povrchové vody); výbor CVMP uznal, že všechny prediktivní modely vykázaly inherentní stupeň nejistoty co do jejich parametrizace a získané výsledky (tj. časové odhady) vycházejí z omezeného množství vstupních údajů, což pravděpodobně ovlivní výstupy modelu,
- výbor CVMP usoudil, že opatření ke zmírnění rizik pouze naředí, nikoliv sníží celkový objem emisí zinku v životním prostředí, a tak bude pouze otázkou času, než budou rizika přítomná ve všech složkách životního prostředí,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik u veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin je nepříznivý, neboť přínosy oxidu zinečnatého v rámci prevence průjmu u selat nepřevyšují rizika pro životní prostředí,

výbor CVMP doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci a stáhnout existující rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících oxid zinečnatý určených k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin, které jsou uvedeny v příloze I.