

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung, Antragsteller und Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltier- art	Art der Anwendung
Österreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Bulgarien	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Zypern	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικσμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Zypern	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικσμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Zypern	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικσμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Tschechische Republik	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	Zinkoxid	600 mg/g	Vormischung	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Tschechische Republik	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Zinkoxid	622 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Tschechische Republik	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Zinkoxid	622 mg/g	Vormischung	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Tschechische Republik	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Zinkoxid	492 mg/g	Vormischung	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Tschechische Republik	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxid	1000 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Dänemark	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Zinkoxid	1000 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Dänemark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Finnland	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Frankreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Deutschland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Zinkoxid Colistinsulfat	480 mg/g 25 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Zinkoxid Colistinsulfat	480 mg/g 25 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Ungarn	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Ungarn	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Ungarn	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Island	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Irland	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.	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Irland	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Italien	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Italien	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Italien	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Italien	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Lettland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Niederlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Norwegen	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Polen	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	Zinkoxid Sulfaguanidin um	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Polen	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Polen	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Zinkoxid Sulfaguanidin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Portugal	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Portugal	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)	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Portugal	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinco 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Rumänien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Rumänien	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Rumänien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Slowakische Republik	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Slowakische Republik	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Zinkoxid	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Pulver zum Eingeben	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Slowakische Republik	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Zinkoxid	622mg/g (500 mg zinc/g)	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Slowakische Republik	Trouw Nutrition Biofactory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Zinkoxid	600 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Slowenien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Spanien	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Spanien	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Schweden	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Schweden	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben

Vereinigtes Königreich	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Zinkoxid	1000 mg/g	Vormischung für Fütterungsarznei- mittel	Schweine (Ferkel)	Zum Eingeben
---------------------------	---	---	----------	-----------	--	----------------------	--------------

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und den Widerruf der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen (siehe Anhang I)

1. Einführung

Während des Absetzens verlieren Ferkel die durch die Milch der Sau verliehene passive Immunität, und bei ihnen finden gleichzeitig mit der Änderung der Ernährung gastrointestinale Veränderungen statt, die bei den Tieren zu einer gewissen Belastung führen und sie anfällig für sekundäre Infektionen machen. Die während des Absetzens stattfindende Belastung variiert bei Ferkeln je nach dem Absetzalter (größere Belastung bei jüngeren Ferkeln) und den Tierhaltungsbedingungen und kann die Schwere einer Diarrhö nach dem Absetzen beeinflussen.

Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel werden zur Behandlung und/oder Prävention und Kontrolle von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln angewendet. Derzeit werden zwar unterschiedliche Indikationen und Dosierungen empfohlen, jedoch wird Zinkoxid hauptsächlich im Futter in einer Dosierung von 100 mg pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag über 14 aufeinanderfolgende Tage hinweg angewendet. Dies entspricht 2 500 ppm Zink im Futter.

Im Jahr 2015 wurde infolge eines Befassungsverfahrens (EMA/V/A/108) gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG für Gual 1000 g/kg Vormischung für Fütterungsarzneimittel für Ferkel (im Folgenden „Gual“ genannt)¹ ein Risiko für die Umwelt aufgrund einer Anreicherung von Zink in den Umweltkompartimenten „Boden“ und „Wasser“ (einschließlich Sediment) festgestellt, wobei saure, sandige Böden mit guter Entwässerung am stärksten gefährdet sind. Im Rahmen des vorstehend genannten Verfahrens war der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) der Ansicht, dass im Hinblick auf die kalkulierten Risiken für einige Umweltkompartimente eine gewisse Unsicherheit besteht, da die vorhergesagte Umweltkonzentration (predicted environmental concentration, PEC) infolge der Verwendung von Zink als Tierarzneimittel nicht validiert werden konnte und die abgeschätzte Nicht-Effekt-Konzentration (predicted no effect concentration, PNEC) der Bioverfügbarkeit von Zink nicht immer Rechnung trug (im Besonderen beim Umweltkompartiment „Sediment“). Obwohl sowohl bei PEC- als auch bei PNEC-Berechnungen zu Umweltkompartimenten Unsicherheiten bestanden, wurde die allgemeine Risikobeurteilung als konservativ angesehen, weshalb verschiedene Risikominderungsmaßnahmen vorgeschlagen wurden, von denen man erwartet hatte, dass sie die Anreicherung von Zink in der Umwelt reduzieren würden.

Am 1. Februar 2016 unterbreiteten die Niederlande und Frankreich der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine Benachrichtigung über ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Zinkoxid enthaltende Arzneimittel zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, da Bedenken im Hinblick auf die Risiken für die Umwelt und die potenzielle Steigerung der Prävalenz von antibiotikaresistenten Bakterien aufgrund der Verwendung von Zinkoxid enthaltenden Arzneimitteln bestanden. Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zu prüfen und das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel zu bewerten, um den Nutzen im Zusammenhang mit der Anwendung von Zinkoxid bei Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, sowie die Risiken für die Umwelt und die Risiken einer (Co-)Selektion von Resistenzgenen zu ermitteln.

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

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Beurteilung des potenziellen Nutzens im Zusammenhang mit der Anwendung von Zinkoxid bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen

Zinkoxid als alleinstehender Wirkstoff

Mehrere Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben proprietäre Studien zu Tierarzneimitteln zur Verfügung gestellt, die Zinkoxid als alleinstehenden Wirkstoff enthalten. Es wurden spärliche Informationen vorgelegt, die lediglich Zusammenfassungen der Studienergebnisse enthalten, und die Berichterstattung über die Studienmethoden war mangelhaft (keine Prüfpläne, keine Rohdaten, keine statistische Analyse).

Es wurde eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer von Johansen *et al.* in Dänemark im Jahr 2007 durchgeführten Studie vorgelegt², in der die Wirkungen von Zinkoxid auf Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln geprüft wurden. Die Studie war eine nicht der guten klinischen Praxis (GCP) entsprechende, an einem einzigen Betrieb durchgeführte vergleichende Studie an 3 200 Ferkeln. In Ermangelung relevanter Diagnosedaten war es nicht möglich, die beteiligten Erreger zu identifizieren. In der Studie wurde gezeigt, dass Futter, dem während der ersten 14 Tage nach dem Absetzen 2,5 % Säure in Kombination mit 2 500 ppm Zink beigemischt wurde, die Prävalenz von Diarrhö und die Sterblichkeit der Ferkel signifikant reduzierte.

Die veröffentlichten Daten von Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) zeigten in zwei verschiedenen nicht GCP-konformen Studien, dass die Supplementierung des Futters mit 2 250 ppm Zink über 14 Tage bei Absetzferkeln (21 Tage alt) im Vergleich mit einer Negativkontrolle eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Konsistenz der Fäzes (Bewertung auf einer Skala von 1 bis 5) hatte.

In der Studie von Trckova *et al.* (2015)⁵ zeigte die klinische Überwachung von Absetzferkeln, die mit enterotoxischen *E. coli* infiziert wurden, einen niedrigeren Diarrhö-Punktwert (Score) und eine geringere Inzidenz von Diarrhö bei den behandelten Tieren (die mit Futter ernährt wurden, das 2 500 ppm Zinkoxid enthielt) im Vergleich zu den Kontrolltieren (unbehandelten Schweinen). Die Zinkoxid-Supplementierung wurde ab dem Absetzen drei Wochen lang verabreicht, und die Infizierung wurde vier Tage nach der Entwöhnung vorgenommen.

In Anbetracht der Dauer der Verabreichung hoher Mengen Zink im Futter von Absetzferkeln (zwischen 2 500 und 3 000 ppm Zink) empfiehlt Hollis (2000)⁶, die Verabreichung von Futter mit hohem Zinkgehalt nicht länger als zwei Wochen nach dem Absetzen durchzuführen und Zink in der Form von Zinkoxid anzuwenden. Bei Tieren, die in den ersten 21 Tagen nach der Entwöhnung mit 3 000 ppm Zink behandelt wurden, wurde über höhere Erträge als bei Kontrolltieren berichtet; allerdings wiesen die mit Zink behandelten Tiere in den drei darauffolgenden Wochen Anzeichen für eine Toxizität auf. Außerdem sollte laut Mateos *et al.*, 1998⁷ die Zinksupplementierung nicht über die Absetzphase hinaus fortgesetzt werden.

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](#)

In einer Studie zur Verabreichung von Zinkoxid bei Absetzferkeln (Poulsen, 1995)⁸ hatte die Verabreichung großer Mengen Zink als Zinkoxid über einen Zeitraum von 1, 2 oder 3 Wochen nach dem Absetzen Auswirkungen auf die Inzidenz von Diarrhö nach dem Absetzen (neben anderen Parametern). Die Studie wurde an 260 Ferkeln von 36 Würfen durchgeführt, die im Alter von 28 Tagen abgesetzt und entsprechend ihrem anfänglichen Körpergewicht und dem Herkunftswurf einer von sechs Behandlungsgruppen zugewiesen wurden: 0 ppm Zink, 100 ppm Zink; 200 ppm Zink; 1 000 ppm Zink; 2 500 ppm Zink und 4 000 ppm Zink. Diarrhö wurde nur während der ersten zwei Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Der prozentuale Anteil an Ferkeln mit Diarrhö wurde durch die Verabreichung von Zink im Futter erheblich beeinflusst. Die Ergebnisse zeigten, dass unter den Ferkeln, die mit 2 500 ppm oder 4 000 ppm Zink gefüttert wurden, eine signifikant geringere Anzahl an Ferkeln eine Behandlung gegen Diarrhö benötigten. Zwischen den Gruppen mit 2 500 ppm 4 000 ppm wurden diesbezüglich jedoch keine Unterschiede beobachtet. Wenn große Mengen Zink nur eine Woche lang verabreicht wurden, waren zwischen den Behandlungen keine Unterschiede zu beobachten; bei der Verabreichung großer Mengen Zink über zwei oder drei Wochen wurde jedoch die Anzahl der Tage mit Diarrhö pro Ferkel signifikant reduziert.

In eine Studie zur Bewertung der Auswirkungen einer Zugabe großer Mengen Zink (Lima *et al.*, 1994)⁹ wurden 162 Ferkel eines Betriebs aufgenommen, bei dem in der Vergangenheit Fälle von Diarrhö aufgrund von *E. coli* aufgetreten sind. Die Behandlungen bestanden aus einer Grundernährung mit 100 ppm Zink in der Form von Zinkoxid oder aus derselben Ernährung, die durch 2 400 ppm Zink supplementiert wurde (in Form von Zinkoxid). Der Verabreichungszeitraum dauerte 14 bzw. 21 Tage direkt nach dem Absetzen. Bei Tieren, die mit großen Mengen Zink in der Nahrung behandelt wurden, war eine signifikante Reduzierung der Diarrhö-Fälle ($p < 0,02$) zu beobachten, obwohl zwischen den beiden Behandlungszeiträumen keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass die Zugabe von 2 400 ppm Zink (in Form von Zinkoxid) über 14 Tage nach dem Absetzen die Inzidenz von Diarrhö reduziert.

Im Hinblick auf die speziellen Bedingungen, unter denen die Arzneimittel empfohlen werden sollten, ist anzumerken, dass kein spezifischer Zielerreger für Zinkoxid ermittelt werden konnte und dass die veröffentlichte Fachliteratur nur die Anwendung von Zinkoxid bei physiologischer Diarrhö im Zeitraum nach dem Absetzen bei Ferkeln stützt.

Es sind keine Daten aus proprietären oder veröffentlichten Studie verfügbar, die die Wirksamkeit von Zinkoxid bei der Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln stützen.

Unter Berücksichtigung der im Allgemeinen verfügbaren Daten war der CVMP trotz des Mangels an GCP-konformen Studien der Auffassung, dass die Auswirkungen einer Zinkoxid-Supplementierung auf die Reduzierung der Diarrhö Fälle im Zeitraum nach dem Absetzen ausreichend untermauert waren. Diese Auswirkungen sind auf die Prävention nicht spezifischer Diarrhö, die im Zeitraum nach dem Absetzen bei Ferkeln auftritt, begrenzt. Die verfügbaren Daten zeigen eine positive Wirkung von Zinkoxid bei einer Dosis von 100 mg/kg KG pro Tag (entsprechend 2 500 ppm Zink im Futter), wenn das Arzneimittel über 12-14 Tage mit dem Futter verabreicht wird. Man war der Auffassung, dass weder eine kürzere noch eine längere Behandlungsdauer gestützt wird.

Im Hinblick auf die Reduzierung der Anwendung von Antibiotika durch die Anwendung von Zinkoxid ist man der Auffassung, dass die klinischen Daten zu spärlich sind, um Schlussfolgerungen über diesen potenziellen Effekt zu ziehen. Es waren keine Informationen zur Ermittlung der Dauer der Wirkung nach dem Ende der Zinkoxid-Verabreichung verfügbar.

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.

Kombination aus Colistin und Zinkoxid

Colistin ist für sich genommen ausreichend wirksam für die Metaphylaxe und die Behandlung von gastrointestinalen Infektionen, die durch nicht invasive *E. coli* verursacht werden (siehe Verfahren EMEA/V/A/106)¹⁰. Da die empfohlene Dauer der Colistin-Verabreichung bei Schweinen sieben Tage beträgt, wird auch die gleichzeitige Verabreichung von in dem Arzneimittel enthaltenem Zinkoxid sieben Tage betragen. Diese Behandlungsdauer unterscheidet sich von allen anderen Zinkoxid enthaltenden Arzneimitteln (d. h. 14 aufeinanderfolgende Tage).

Die Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Kombination beruht auf der Summe der beiden Wirkungen: bakterizide Wirkung von Colistin und unspezifische schützende Wirkung von Zinkoxid während des Zeitraums nach dem Absetzen.

Laut der CVMP-Leitlinie zu pharmazeutischen Fixdosiskombinationspräparaten (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ gilt Folgendes: „Fixdosiskombinationspräparate können nur dadurch gerechtfertigt werden, dass eine derartige Kombination gegenüber den in ihr enthaltenen Wirkstoffen einen Vorteil bietet, wenn diese in Arzneimitteln mit nur einem Wirkstoff angewendet werden. Fixdosiskombinationspräparate können nicht dadurch gerechtfertigt werden, dass sie eine unzulängliche Diagnose ausgleichen. Jeder Wirkstoff in einer Fixdosiskombination sollte zum Zeitpunkt der Behandlung zur Anwendung angezeigt sein und in der korrekten Dosis verabreicht werden.“

Es wurde keine Synergie nachgewiesen, und der potenzielle Antagonismus wurde nicht geprüft. Darüber hinaus bezogen sich die vorgelegten Daten nur auf die separate Anwendung von Colistin und Zinkoxid, nicht aber auf die klinische Anwendung der Kombination. Es wurde keine Studie mit der Kombination in der vorgeschlagenen Indikation durchgeführt; daher wurde der klinische Nutzen der Verbindung nicht nachgewiesen.

Die vorgeschlagene Indikation des Kombinationspräparats ist die Behandlung, aber es waren keine klinischen Daten zur Stützung der Anwendung von Zinkoxid zur Behandlung von Diarrhö (d. h. bei Vorhandensein der Erkrankung bei Einleitung der Zinkoxid-Verabreichung – Infektion in der Herde bereits bestätigt) verfügbar. Sämtliche Daten, die für Zinkoxid vorgelegt wurden, beziehen sich lediglich auf einen behaupteten Nutzen für die Prävention.

Daher ist die Kombination von Colistin und Zinkoxid für die zugelassene Indikation (Metaphylaxe und Behandlung gastrointestinaler Infektionen, die durch gegen Colistin empfindliche, nicht invasive *E. coli* verursacht werden) für eine Verabreichungsdauer von sieben Tagen nicht gerechtfertigt.

Kombination aus Sulfaguanidin und Zinkoxid

Es wurde keine Studie vorgelegt, um die Wirksamkeit bei der Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln nachzuweisen. Es wurde weder eine Dosisermittlungsstudie noch eine Begründung der gewählten Dosis vorgelegt; ferner wurden keine bestätigenden Daten eingereicht, die eine optimale Verabreichungsdauer von 14 Tagen stützen.

Fixdosiskombinationspräparate können nur dadurch gerechtfertigt werden, dass eine derartige Kombination gegenüber den in ihr enthaltenen Wirkstoffen einen Vorteil bietet, wenn diese in Arzneimitteln mit nur einem Wirkstoff angewendet werden. Es wurden keine Vorteile der Kombination aus Sulfaguanidin und Zinkoxid gegenüber der Anwendung der einzelnen Stoffe aufgezeigt.

Es wurden keine klinischen Daten identifiziert, die die angemeldete Indikation „Prävention und Behandlung verschiedener Arten von Diarrhö, die beim Absetzen auftreten“ stützen. Darüber hinaus scheint es, dass Zinkoxid nützlich zur Reduzierung der Inzidenz von Diarrhö nach dem Absetzen ist,

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](#)

nicht aber zur Behandlung von Diarrhö, und dass es nicht möglich ist, den Wirkmechanismus von Zinkoxid und somit ein spezifisches Ziel genau zu ermitteln. Der Ausschuss war daher der Ansicht, dass es nicht gerechtfertigt ist, einen antimikrobiellen Stoff (der per Definition nur für Infektionskrankheiten mit (einem) Zielerreger(n) sowie zur Behandlung und Metaphylaxe geeignet ist) mit Zinkoxid in Verbindung zu bringen, da es nicht gegen einen spezifischen Erreger gerichtet ist und für Zinkoxid keine Wirksamkeit bei der Behandlung nachgewiesen wurde. Daher ist die Kombination aus Zinkoxid und Sulfaguanidin nicht gerechtfertigt.

Risiken für die Umwelt

Dem CVMP wurden im Rahmen dieses Befassungsverfahrens insgesamt fünf verschiedene Umweltverträglichkeitsprüfungen zu Zinkoxid enthaltenden Arzneimitteln zur oralen Verabreichung an Ferkeln über einen Zeitraum von 2-6 Wochen vorgelegt, die in Konzentrationen zwischen 2 500 und 3 100 ppm Zinkoxid im Futter verabreicht werden.

Der CVMP ist der Ansicht, dass vier von fünf Umweltverträglichkeitsprüfungen eine Reihe von Mängeln bei ihrer Risikobewertung aufweisen und daher nicht zur Untermauerung der Nutzen-Risiko-Bewertung verwendet werden können. Trotzdem möchte der CVMP anmerken, dass diese Bewertungen zwar nicht weiter berücksichtigt werden, aber die Ergebnisse von zwei von ihnen außerdem ein Risiko ($PEC/PNEC \geq 1$) für die einzigen untersuchten Umweltkompartimente (Boden und Oberflächengewässer) nahelegen. Für die anderen zwei wurden keine Phase-II-Daten vorgelegt.

Daher ist der CVMP der Ansicht, dass die im Rahmen des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG für Gital (EMA/V/A/108) vorgelegte Umweltverträglichkeitsprüfung wissenschaftlich fundiert ist und zur Nutzen-Risiko-Beurteilung für Arzneimittel verwendet werden sollte, die Zinkoxid zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, enthalten.

Effektbeurteilung

Bei ihrer Effektbeurteilung haben sich einige Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf den Bericht zur Risikobewertung der Europäischen Union (EU-RAR) zu Zink (2010)¹² bezogen. Die PNEC-Werte in diesem Bericht werden als zuverlässig angesehen und sind daher zur Verwendung bei der Risikocharakterisierung von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur oralen Verabreichung an Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, geeignet. Seit Abschluss der Datensuche für den EU-RAR (2010) sind jedoch weitere Daten verfügbar geworden und wurden von einigen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendet, um die PNECs für die relevanten Umweltkompartimente (detaillierter) zu ermitteln. Nicht alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben die Informationen vorgelegt, die erforderlich waren, um die Eignung dieser zusätzlichen Studien für detailliertere PNEC-Bestimmungen zu validieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Huvepharma legte jedoch qualifizierte Zusammenfassungen der zusätzlichen, von Fachkollegen begutachteten Studien vor, die bei der Effektbeurteilung verwendet wurden, aber nicht im EU-RAR (2010) enthalten waren, u. a. eine Schlussfolgerung zur Zuverlässigkeit und Validität jeder einzelnen Studie. Infolgedessen war der CVMP der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Huvepharma vorgeschlagenen PNEC-Werte zur Charakterisierung von Risiken (Berechnung von Risikoquotienten (RQs)) von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur oralen Verabreichung an Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, verwendet werden können.

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

Exposition: Akkumulation, Bioverfügbarkeit und Modellberechnung der Zink-Konzentrationen in der Umwelt

Es wird anerkannt, dass Zink aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften (nicht-flüchtig und nicht-abbaubar) bei intensiver Schweinezucht und kontinuierlicher Ausbringung der Gülle der behandelten Tiere auf die Felder zu einer allmählichen Zunahme der Zinkkonzentration in den oberen Bodenschichten führen wird und im Laufe der Zeit dann auch in anderen relevanten Kompartimenten. Daher ist es nur eine Frage der Zeit, bis alle PNEC-Werte in diesen Kompartimenten überschritten werden.

Ein kritischer Faktor für die Beurteilung der Umweltrisiken von Metallen ist die Bestimmung ihrer Bioverfügbarkeit. Die Bioverfügbarkeit von Zink hängt bei jedem Kompartiment (Boden, Wasser und Sediment) von verschiedenen biotischen und abiotischen Faktoren ab. Im aquatischen Kompartiment wurde die Bioverfügbarkeit von Zink in Wasser mit einem Bewertungswerkzeug für die Bioverfügbarkeit von Metallen (Metal Bioavailability Assessment Tool, M-BAT; Umweltagentur des Vereinigten Königreichs) vorhergesagt¹³, einer anwenderfreundlichen Version des biotischen Ligandenmodells (Biotic Ligand Model, BLM), das zur Vorhersage bioverfügbarer Metalle für verschiedene im Wasser lebende Spezies (Algen, Daphnien und Fisch) angewendet wird und in einer großen Zahl von durch Fachkollegen begutachteter Studien zu Zink verwendet und gut dokumentiert wurde; außerdem wurden für die Vorhersage die Daten aus dem EU-RAR zu Zink (2010) herangezogen. Das M-BAT benötigt weniger Daten zur Vorhersage der Zink-Bioverfügbarkeit im Wasser als das BLM und kann zur Berechnung standortspezifischer PNEC-Werte herangezogen werden. Das M-BAT basiert auf den Ergebnissen des BLM für Zink und dem Datensatz, der zur Herleitung der Umweltqualitätsnorm für Zink verwendet wird; benötigt werden nur die Daten für den pH-Wert des Wassers, die Konzentrationen an gelöstem organischen Kohlenstoff und gelöstem Kalzium, unberücksichtigt bleibt hingegen die Anwesenheit anderer Ionen, die die Zink-Speziation und damit die Bioverfügbarkeit beeinflussen können.

Im Boden bestimmen Eigenschaften wie der pH-Wert, der Gehalt an organischem Kohlenstoff, die Kationenaustauschkapazität und der Tongehalt die Bioverfügbarkeit. Die im Boden bioverfügbare Zinkfraktion ist gering (<1 %). Die wichtigsten Faktoren zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit (und damit der Ökotoxizität) in Böden sind der Bodentyp und die Zeit zwischen dem Zinkeintrag in den Boden und der Untersuchung der Toxizität („Alterung“). So zeigen z. B. Böden, die über längere Dauer kontaminiert wurden, eine geringere Toxizität als frisch kontaminierte. Demzufolge wurde zur Berechnung standortspezifischer PNEC-Werte ein „Alterungsfaktor“ von 3 festgelegt, der dementsprechend verwendet wird. Die Berechnung standortspezifischer PNEC-Werte für Gutal wurde in Excel mit einem Boden-PNEC-Rechner (entwickelt von der Firma Arche Consulting)¹⁴ durchgeführt, der zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit von Zink im Boden relevante Parameter wie pH, Gehalt an organischem Material und Ton sowie die Kationenaustauschkapazität einbezieht.

Seit für Sedimentsysteme die abgeschätzten Umweltkonzentrationen (PEC) abgeleitet wurden (EU-RAR, 2010), gab es signifikante Änderungen in der Art der Bestimmung der Sedimentkonzentrationen. Es wird angenommen, dass die Bioverfügbarkeit von Metallen im Sediment durch Messung des Gehalts des säureflüchtigen Sulfids (acid volatile sulphide, AVS; Sulfid, das durch Säurebehandlung aus dem Sediment herausgelöst werden kann) und des Gehalts des gleichzeitig aus dem Sediment extrahierten Metalls (simultaneously extracted metal, SEM) abgeschätzt werden kann. Weitere Parameter, die die Bioverfügbarkeit von Zink in Sedimenten beeinflussen (senken), sind die Anwesenheit von präzipitierten mineralischen Phasen, z. B. Eisen(oxid)hydroxiden und Manganoxiden sowie der Gehalt an organischer Substanz in Sedimenten. Zink bindet fest an AVS und verliert seine Bioverfügbarkeit,

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

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

was eine Korrektur der Expositionsbeurteilung für die Bioverfügbarkeit von Metallen in Sedimentsystemen ermöglichen würde (ECHA 2014)¹⁵. AVS wird in anoxischen (sauerstofffreien) Sedimenten von Bakterien gebildet. Zum Zeitpunkt des EU-RAR (2010) zu Zink gab es zu wenige Effekt- bzw. Expositionsdaten, um die Auswirkungen dieser beiden Parameter (AVS/SEM) auf die Bioverfügbarkeit von Zink in Sedimenten berücksichtigen zu können. Demzufolge wurde bei den Expositionsrechnungen (zur Bestimmung der PEC-Werte) die Bioverfügbarkeit nicht miteinbezogen, sodass in die Risikobeurteilung nicht die bioverfügbare Fraktion von Zink einfließt, sondern die Gesamtkonzentration an Zink (bioverfügbar und nicht bioverfügbar). Wenn also ein AVS-Überschuss vorhanden ist und Zinksulfide gebildet werden, kann der PNEC-Wert deutlich überschritten sein, bevor nachteilige Auswirkungen zu beobachten sind. Auf standortspezifischer Ebene können PNEC-Werte zur Bioverfügbarkeit im Sediment anhand des AVS/SEM-Gehalts im Sediment korrigiert werden, falls die erforderlichen Daten verfügbar sind; allerdings sind solche Daten selten. Während also bei Böden und Oberflächengewässern eine Korrektur hinsichtlich der Bioverfügbarkeit möglich ist, konnte die Berechnung der Sediment-PEC-Werte in dieser Umweltverträglichkeitsprüfung nicht korrigiert werden.

Angesichts dessen, dass die VICH- und CVMP-Leitlinien^{16,17,18} zur Phase II der Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln nicht vorrangig für anorganische Moleküle entwickelt wurden, eignen sich viele der in den Leitlinien beschriebenen Annahmen und Expositionsmodelle für Stoffe wie Zink nicht. Der Ausschuss ist außerdem der Ansicht, dass die Variabilität der Bodeneigenschaften (*d. h.* Bodentypen) zu Unterschieden beim Verbleib und Verhalten von Zink in der Umwelt führt. Die Expositionsbeurteilung sollte diesem Aspekt idealerweise Rechnung getragen und eine realistische Schlimmstfall-Situation im Hinblick auf die jeweiligen aufnehmenden Umweltkompartimente herangezogen haben. Der CVMP ist der Auffassung, dass die Mehrheit der für die betroffenen Arzneimittel vorgelegten Risikobeurteilungen bei den verwendeten Modellen zum Verbleib und Verhalten in der Umwelt Mängel aufwies. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Huvepharma verfolgte bei seiner Expositionsbeurteilung zu Gual einen pragmatischen Ansatz und zog die Ergebnisse eines von der EFSA verwendeten Modells (des Intermediate Dynamic Model for Metal (IDMM) von Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ heran, um die durch die Anwendung von Zinkoxid als Futterzusatz verursachte Exposition abzuschätzen.

Das IDMM sagt die langfristige Stoffbilanz von Metallen mit definierten Einträgen (z. B. Nutzung von Tierarzneimitteln) und Abgaben (z. B. Entfernung durch Ernte, Alterung) voraus, und stellt fest, dass sich Zink nach kontinuierlicher Ausbringung von aufbereiteter Gülle im Boden anreichern wird; saure sandige Böden sind hier am gefährdetsten, da diese Böden dazu neigen, Zink rascher als andere Böden anzureichern und außerdem eine höhere Entwässerung und Auswaschung von Zink in Oberflächengewässer zeigen. Es gibt eine Reihe von Unsicherheiten, die mit der Anwendung des IDMM zur Abschätzung der Umweltexposition von Zink durch Verwendung in Tierarzneimitteln verbunden sind, u. a. hydrologische Effekte und Auswirkungen von gelöstem organischem Kohlenstoff und Metallalterung. Da das Modell dem CVMP nicht zugänglich gemacht wurde, konnte darüber hinaus die Relevanz der voreingestellten Eingangsparameter nicht beurteilt werden und das Modell nicht mit den Daten zu spezifischen Zink-Ausbringungsraten durchgerechnet werden. Daher wird die Exposition durch Ausbringungsraten, die anhand der Anwendung zinkhaltiger Tierarzneimittel als relevant erachtet werden, anhand der vordefinierten Belastungsraten des IDMM berechnet. Bei höheren als den

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, 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](#)

mit dem IDMM (EFSA, 2012)²⁰ gemeldeten Ausbringungsraten ist eine Extrapolation erforderlich; allerdings ist das Verhältnis zwischen Zink-Belastungsrate und den mittels IDMM berechneten PEC-Werten nicht linear, was die Gültigkeit der extrapolierten PEC-Werte bei den höchsten Zink-Ausbringungsraten infrage stellen könnte. Trotz dieser Unsicherheiten und mangels einer besseren Alternative wird davon ausgegangen, dass das IDMM verwendet werden kann, um eine vernünftige Bewertung des Umweltrisikos, das durch die Anwendung von Gual oder anderer zinkhaltiger Tierarzneimittel bedingt wird, zu erzielen. Darüber hinaus erfolgte die Validierung des IDMM durch den Vergleich von Modellvorhersagen mit veröffentlichten Überwachungsdaten zu Zinkausbringungen. Obwohl Daten nur im begrenzten Umfang verfügbar waren, zeigen die Ergebnisse, dass die Zinkkonzentrationen in Böden exakt vorhergesagt werden, jedoch weniger genau in Oberflächengewässern und Sediment. Da das IDMM bereits bei der EFSA zur Beurteilung der Zinkexposition berücksichtigt wurde, kann es auch als relevant für die Bewertung von Tierarzneimitteln bei der Beurteilung der Umweltexposition herangezogen werden.

Risikobewertung

Um das Risiko für jedes Umweltkompartiment zu bewerten, das nach der Ausbringung von Gülle auf die Felder besteht, wurden, basierend auf den Daten zu Gual, die PEC- und PNEC-Werte für jedes einzelne FOCUS-Szenarium²¹ zu drei Zeitpunkten (Jahre: 2020, 2040, 2060) unter Verwendung zweier Ausbringungsraten miteinander verglichen: einer Ausbringungsrate von 7 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹ und einer geringeren Ausbringungsrate von 4 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹. Diese Ausbringungsraten wurden gewählt, weil sie in der Studie von Monteiro *et al.* (2010) zu Zinkoxid enthaltenden Futterzusätzen gemeldet wurden und kein Schlimmstfall-Szenario für Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel darstellen (dieses würde sich im Bereich von 8 kg ha⁻¹ a⁻¹ bewegen). In den terrestrischen und aquatischen Kompartimenten wurden bei Schlimmstfall- bzw. niedrigerer Ausbringungsrate bei 4 von 19 Szenarien bzw. bei 5 von 15 Szenarien ab dem Jahr 2060 Risiken (RQ >1) festgestellt. Bei zwei der FOCUS-Szenarien (saure, sandige Böden) liegen die RQs bei beiden Belastungsraten zu jedem Zeitpunkt bei > 1. Bei allen FOCUS-Sedimentszenarien wurde ein Risiko festgestellt, und zwar bei beiden Belastungsraten und zu jedem Zeitpunkt. Die Ergebnisse der Umweltverträglichkeitsprüfung für Gual spiegeln die Schlussfolgerung der EFSA zu Zink wider, d. h. es gibt potenzielle Umweltbedenken hinsichtlich des aquatischen Kompartiments (einschließlich Sediment), wobei saure, sandige Böden mit guter Entwässerung besonders anfällig für diese Prozesse sind.

Um die Risiken durch die Ausbringungsraten, die bei Anwendung von Gual in einer Menge von 8,2 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹, 7,2 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹ und 2,8 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹ als besonders relevant erachtet wurden, besser darstellen zu können, wurden die RQs anhand der Ausbringungsraten von 4 und 7 kg Zink ha⁻¹ a⁻¹ extrapoliert (linear). Diese lineare Extrapolation ist bedenklich, da die beteiligten Prozesse nicht linear verlaufen. Die bereitgestellten Daten deuten darauf hin, dass diese Verfahrensweise mit Fehlern behaftet ist und diese beim Sediment und bei geringen Belastungen stärker ausgeprägt sind. Trotz dieser Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Natur des Wirkstoffs als anorganischem Molekül sowie der Schwierigkeiten, die während des Antragsverfahrens für die Bewertung des Umweltrisikos für einen Stoff „außerhalb“ der derzeitigen CVMP/VICH-Leitlinie festgestellt wurden, kann akzeptiert werden, dass die anhand der IDMM-Ergebnisse extrapolierten PEC-Schätzwerte die Umweltexposition bei der Risikocharakterisierung von Gual angemessen widerspiegeln.

Obwohl die PEC-Werte für die einzelnen Kompartimente nicht überprüft werden können, da das IDMM nicht bereitgestellt wurde, scheinen sie insgesamt recht konservativ (zurückhaltend) zu sein, da ein sinnvolles Schlimmstfall-Expositionsszenarium berücksichtigt wird, nämlich die kontinuierliche

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](#)

Ausbringung unverdünnter Gülle bis 2060. Die Sediment-PEC-Werte anbelangend werden die Akkumulationsfaktoren (z. B. Ablagerung, Resuspension und Verschüttung von Zink) nicht miteinbezogen; es wird angenommen, dass suspendierte Sedimente repräsentativ für abgelagertes Sediment sind, und AVS-Konzentrationen werden nicht berücksichtigt. Letztere können die Bioverfügbarkeit von Zink reduzieren und, obwohl die Konzentrationen variabel sind, können die PNEC-Werte dort, wo Zinksulfide gebildet werden, weit überschritten werden, bevor unerwünschte Auswirkungen zu beobachten sind.

Die Kombination von konservativem PNEC- (ohne Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit) und PEC-Wert kann zu einer Überschätzung des durch Zink in Sedimenten bedingten Risikos führen. Die größte Gewissheit liefern die IDMM-PEC-Werte für das Kompartiment Boden, eine geringere Gewissheit für Oberflächengewässer und eine weiter reduzierte für Sedimente. Es ist allerdings offensichtlich, dass die RQs bei allen Kompartimenten – entweder schnell (Sediment) oder irgendwann (Böden, Grundwasser und Oberflächengewässer) – überschritten werden und diese Risiken demzufolge angegangen werden müssen. Da Zink ein Metall ist, sind allgemeine Annahmen, die normalerweise zum Abbau gemacht werden, nicht anwendbar; sind die kritischen Konzentrationen erst einmal überschritten, wird das Risiko schwer zu mindern sein.

Insgesamt ist offensichtlich, dass die langfristige, kontinuierliche Anwendung zinkhaltiger Tierarzneimittel zu einem allmählichen Nettoeintrag von Zink in die Umwelt führen wird. Unabhängig davon, welches Modell und welche Ausbringungsraten angewendet werden, wird ein Risiko für die Umwelt prognostiziert ($RQ \geq 1$), und es wird nur eine Frage der Zeit sein, bis Risiken in allen Umweltkompartimenten vorherrschen, wenn Gülle von Schweinen, die mit Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln behandelt wurden, auf Felder ausgebracht wird.

Im Rahmen des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG für Gual (EMA/V/A/108) waren keine unterstützenden Feldstudien zur Anreicherung von Zink im Boden verfügbar. Für dieses Befassungsverfahren und zur Stützung der Risikobewertung für Zink aufgrund dessen oraler Anwendung als Tierarzneimittel bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, führten Bak *et al.* (2015)²² über einen Zeitraum von 28 Jahren nach der Ausbringung von Schweinegülle eine Analyse durch. Die Daten zeigten, dass die Verwendung von Schweinegülle auf Böden zu einem erheblichen Anstieg der Bodenkonzentrationen von Zink geführt hat, insbesondere im am kürzesten zurückliegenden Überwachungszeitraum (1998 bis 2014). Bei 45 % aller Bodenproben waren die PNEC-Werte bereits überschritten. In sandigen Böden waren die PNEC-Werte in 66 % aller Fälle überschritten. Es gilt zu beachten, dass die Bioverfügbarkeit nicht berücksichtigt wurde, aber die in dieser Studie herangezogenen PNEC-Werte höher waren (weniger zum schlimmsten Fall tendierten) als die im EU-RAR gemeldeten und dass die jährliche Ausbringung von Gülle auf 140 kg/N/ha/Jahr basierte, was weniger zum schlimmsten Fall tendiert als der europäische Grenzwert für empfindliche Böden von 170 kg/N/ha/Jahr. Darüber hinaus gelangten die Autoren zu dem Schluss, dass die aktuelle Anwendung von Zink in der Schweineproduktion in Dänemark zum Durchsickern von Zink von mit Schweinegülle gedüngten Feldern in die Wasserkompartimente führen könnte, und zwar in Konzentrationen, die möglicherweise ein Risiko für Wasserspezies darstellen. Diese dänische nationale Überwachungsstudie bestätigt die mit dem IDMM erhaltenen Ergebnisse und die CVMP-Leitlinien, dass die Anwendung von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zu einem erheblichen Anstieg der Zinkkonzentrationen im Boden führt (der sich letztlich in den Wasserkonzentrationen widerspiegelt). Tatsächlich trägt die Anwendung von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zu ca. 30 % der in Gülle enthaltenen Gesamtmenge an Zink bei. Allein für diesen Beitrag von 30 % wird für Böden in Dänemark bereits ein Risiko identifiziert.

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](#)

Maßnahmen zur Risikominderung

Obwohl es hinsichtlich der linearen Extrapolation der IDMM-Ergebnisse Unsicherheiten gibt, wird davon ausgegangen, dass die anhand der IDMM-Ergebnisse extrapolierten PEC-Werte die Umweltexposition bei der Risikocharakterisierung von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur Anwendung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, „angemessen“ widerspiegeln. Derzeit ist unklar, wie ein sinnvolles Schlimmstfall-Expositionsszenarium für die Gülleausbringungsrate aussieht.

Nichtsdestotrotz wurden in jedem Kompartiment bei jeder untersuchten Ausbringungsrate in Bezug auf einige Szenarien Risiken festgestellt. In Anbetracht der Anwendung dieser Arzneimittel, der aktuellen EU-Vorschriften, der guten landwirtschaftlichen Praxis zur Ausbringung von Gülle, der Art und Weise der Haltung der Zieltiere und des Umgangs mit Gülle können die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen (Verdünnung der Gülle und Abstand zu Oberflächengewässern) – obwohl sie mit der CVMP/VICH-Leitlinie (CVMP/VICH/790/03) übereinstimmen und für das Befassungsverfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82 für Gual (EMA/V/VA/108) zur Reduzierung der Anreicherung von Zink im jeweiligen Umweltkompartiment empfohlen wurden – nicht garantieren, dass sie entweder die unmittelbar bevorstehenden oder die zukünftigen in der Risikobewertung ermittelten Umweltrisiken effektiv beseitigen können; stattdessen werden sie die Gesamtanreicherung von Zink in der Umwelt (*d. h.* den Zeitpunkt, an dem der PEC-Wert die PNEC-Werte überschreiten wird) lediglich verzögern. Dies gilt nicht nur für landwirtschaftliche Betriebe, bei denen das Verdünnen von Gülle nicht möglich ist, sondern auch für Betriebe, die Gülle verdünnen können. Obwohl im Rahmen des vorstehend erwähnten Befassungsverfahrens für Gual die Möglichkeit, in aufeinanderfolgenden Jahren nicht auf denselben Flächen Gülle auszubringen, um die Anreicherung von Zink zu verlangsamen, als mögliche Risikominderungsmaßnahme angesehen wurde, und trotz der Übereinstimmung mit den Kriterien, die im CVMP-Reflexionspapier zu Risikominderungsmaßnahmen festgelegt wurden²³, kann sich dies als in der Praxis schwer umsetzbar erweisen, und zwar nicht nur in Fällen, in denen keine Möglichkeit zur Ausbringung aufbereiteter Gülle auf unterschiedliche Flächen besteht, sondern auch aufgrund des Handels mit Gülle zwischen Mitgliedstaaten und angesichts der Möglichkeit, dass Gülle mit hohen Zinkoxid-Konzentrationen auf anfälligen Bodentypen verwendet wird.

Hinsichtlich der Risikominderungsmaßnahme zur Einhaltung der lokalen bzw. nationalen Vorschriften für den Mindestabstand von offenen Gewässern, der zur Ausbringung von Gülle einzuhalten ist, war der CVMP der Auffassung, dass sich dies nur zur Vorbeugung eines direkten Eintritts in Wasserläufe eignen würde, jedoch keinen Einfluss darauf hätte, dass das Zink mittels Durchsickern und Abfließen Wasserflächen und Trinkwasser erreicht.

Daher ist der CVMP angesichts der insgesamt verfügbaren Daten der Auffassung, dass die ermittelten Risiken für die Umwelt aufgrund der kontinuierlichen jährlichen Anreicherung von Zink im Boden durch die Ausbringung von Gülle auf landwirtschaftlichen Flächen mit der Anwendung der beiden vorstehend beschriebenen Risikominderungsmaßnahmen nicht wirksam kontrolliert werden können. Wenn Gülle von Schweinen, die mit Zinkoxid enthaltenden Arzneimitteln behandelt wurden, auf Felder ausgebracht wird, werden die vorstehend genannten Risikominderungsmaßnahmen die in allen Umweltkompartimenten ermittelten Risiken lediglich verzögern.

Risiken der (Co-)Selektion resistenter Bakterien

Laut kürzlich veröffentlichten Daten kann in der Nutztierhaltung angewendetes Zink die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen aufgrund von Co-Resistenzen fördern. Mehrere veröffentlichte Studien zeigten (im Rahmen von *In-vivo*-Experimenten oder durch die Untersuchung von Umweltisolaten) eine Korrelation zwischen hoch dosierter Zinksupplementierung im Futter und der Prävalenz von

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

Antimikrobiotikaresistenzen. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Gesundheit der Tiere und die öffentliche Gesundheit bleibt jedoch aufgrund von Lücken bei den verfügbaren Erkenntnissen unklar.

Durch eine Reduzierung der Anwendung von Antimikrobiotika zur Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln verringert sich wahrscheinlich der Selektionsdruck für die Entwicklung von Antimikrobiotikaresistenz. Allerdings qualifiziert sich die potenzielle Reduzierung der Anwendung von Antimikrobiotika aufgrund der Anwendung von Zinkoxid in diesem Fall nicht als „zusätzlicher Nutzen“. Die Anwendung von Zinkoxid kann die Selektion von Bakterien, die eine Zinkresistenz exprimieren, fördern. Es wurde gezeigt, dass das Zinkresistenzgen *czrC* mitunter auf dem SCCmec-Element von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) auftritt, und es wurde ferner nachgewiesen, dass die Anwendung von Zink zur Co-Selektion von MRSA, die dieses Gen aufweisen, führt (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Jedoch scheinen Anstiege der MRSA-Prävalenz während der Verabreichung von Zinkoxid an Ferkel teilweise vorübergehend zu sein (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Laut Arbeiten mit *E. coli* kann Zinksupplementierung außerdem die Profile der Antimikrobiotikaresistenz von Bakterien über andere Mechanismen direkt beeinflussen (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die übrigen Datenlücken in diesem Bereich zu schließen und diese Wirkungen zu bestätigen.

Derzeit ist keine detaillierte Risikobewertung zur Untersuchung des/der Risiken/Risikos im Zusammenhang mit der Co-Selektion für Antimikrobiotikaresistenzen nach der Anwendung von Zinkoxid verfügbar. Daher ist es in Ermangelung weiterer Daten nicht möglich, das Risiko, das sich sowohl für die öffentliche Gesundheit als auch die Gesundheit der Tiere ergibt, weiter zu charakterisieren. Die vorgelegten Daten identifizieren eine Gefahr für die Gesundheit des Menschen und der Tiere, jedoch ist dieses Risiko derzeit nicht quantifizierbar.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Bewertung des Nutzens

Direkter therapeutischer Nutzen

Die vorgelegten Daten stützen die Anwendung von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur Prävention von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln in einer Dosierung von 100 mg/kg KG pro Tag (entspricht 2 500 ppm Zink im Futter) über eine Dauer von 14 Tagen. Die verfügbaren Daten beinhalteten keine multizentrische GCP-konforme Feldstudie, die an mehreren geografischen Orten in Europa und an Tieren durchgeführt wurde, die das Spektrum der verschiedenen Tierhaltungspraktiken repräsentieren.

Empfohlene Verabreichungsdauer

Die verfügbaren Informationen stützen eine Dauer von 12 bis 14 Tagen zur Prävention von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln. Wie sich herausstellt, ist die einwöchige Verabreichung nicht wirksam genug, und eine Dauer von mehr als 14 Tagen ist ebenso wenig gerechtfertigt.

Dauer der schützenden Wirkung

Die Dauer der schützenden Wirkung wurde nur in einer Studie untersucht (Johansen *et al.*, 2007), in der der Nachbeobachtungszeitraum ca. 41 Tage betrug. Nach Ende der Zinkoxid-Supplementierung an

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 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.

Tag 14 wurden allerdings Säuren zum Futter hinzugegeben, weshalb während des Nachbeobachtungszeitraums die Wirkungen der einzelnen Bestandteile nicht evaluiert werden konnten. Daher bleibt unklar, inwieweit Zinkoxid nach Ende der Behandlung einen weiteren Nutzen aufweist.

Ermittlung spezifischer Bedingungen

- Die Ätiologie der beobachteten Diarrhö konnte in den meisten eingereichten Studien nicht ermittelt werden. Die spezifische Wirkung (auf einige Erreger) oder die unspezifische Wirkung (lokale Wirkung auf den Verdauungstrakt) ist daher noch nicht vollständig geklärt. Es scheint daher, dass die Indikation auf die Prävention unspezifischer Diarrhö nach dem Absetzen beschränkt werden sollte, also auf eine Diarrhö, die durch die Praktik, Ferkel unter bestimmten Zuchtbedingungen abzusetzen, verursacht wird. Trotzdem bleibt das potenzielle Risiko einer übermäßigen Anwendung von Zinkoxid bestehen, da es nicht möglich ist vorherzusehen, bei welchen Tieren Diarrhö auftreten wird, weil manche Fälle von Diarrhö beim Absetzen nur vorübergehender und geringfügiger Natur sind und keine Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit der Tiere haben.
- Auf der Grundlage der vorgelegten Studien wurde die Wirksamkeit einer hohen Zinkoxid-Konzentration im Futter bei Absetzferkeln im Alter von 3-4 Wochen unter bestimmten Zuchtbedingungen (intensive Zucht, Unterbringung im Gebäude, Gruppierung in Ställen mit Ferkeln unterschiedlicher Würfe/Herkunft, vorzeitige Trennung von der Sau, abrupte Umstellung der Fütterung von Milch zu Futter auf Getreidebasis) nachgewiesen. Die Wirksamkeit bei Ferkeln, die später abgesetzt wurden, ist selbst unter weniger intensiven Zuchtbedingungen nicht dokumentiert.
- Da keine multizentrische, in ganz Europa gemäß den GCP-Vorschriften durchgeführte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit solcher Arzneimittel unter verschiedenen Praxisbedingungen durchgeführt wurde, ist es nicht möglich, die Indikation präziser als „Diarrhö nach dem Absetzen“ zu definieren; außerdem kann weder eine Schlussfolgerung über die Wirksamkeit der Arzneimittel in Situationen gezogen werden, in denen (ein) spezifische(r) Erreger involviert ist/sind, noch in Situationen, bei denen es sich z. B. nicht um Absetzferkel im Alter von 3-4 Wochen handelt. Es ist derzeit nach wie vor schwierig, die Situationen zu definieren, in denen die Zinkoxid enthaltenden Arzneimittel nützlich oder nicht nützlich sein werden.

Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln

In Ermangelung von Daten wird die Indikation „Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln“ nicht gestützt.

Kombination von Zinkoxid mit Colistin oder Sulfaguanidin

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten sind die Kombinationen von Zinkoxid, das für die Prävention unspezifischer Diarrhö in der Phase nach dem Absetzen empfohlen wird, mit jeglichen Antimikrobiotika, die für die Behandlung und Metaphylaxe von durch (einen) Zielerreger verursachter Diarrhö empfohlen werden, nicht gerechtfertigt.

Zusätzlicher Nutzen

Reduzierung der globalen Anwendung von Antibiotika

Zinkoxid ist seit einigen Jahren in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten zugelassen, und die Erfahrung in einigen dieser Länder legt nahe, dass die Anwendung von Zinkoxid möglicherweise mit einer geringeren Reduzierung der Anwendung von Colistin korreliert als zuvor angenommen wurde; darüber hinaus spielt in der Nutztierhaltung angewendetes Zink möglicherweise eine Rolle bei der Erhöhung der Prävalenz von Antibiotikaresistenz aufgrund von Co-Resistenzen.

Zu den potenziellen Auswirkungen der Anwendung von Zinkoxid hinsichtlich der Reduzierung der Anwendung von Antibiotika wurden nur in geringem Umfang Daten vorgelegt; daher sind diesbezüglich keine Schlussfolgerungen möglich.

Risikobewertung

Antimikrobielle Resistenz

Laut kürzlich veröffentlichten Daten kann in der Nutztierhaltung angewendetes Zink die Ausbreitung von Antimikrobiotikaresistenzen (MRSA) aufgrund von Co-Resistenzen fördern. Mehrere veröffentlichte Studien zeigten (im Rahmen von *In-vivo*-Experimenten oder durch die Untersuchung von Umweltisolaten) eine starke Korrelation zwischen hoch dosierter Zinksupplementierung im Futter und einer erhöhten Prävalenz von Bakterien mit Antimikrobiotikaresistenz. Anscheinend führt in hohen Dosen verabreichtes Zinkoxid möglicherweise zu einer Co-Selektion für Antimikrobiotikaresistenzen, ein Phänomen, das *in vivo* für LA-MRSA ST398 nachgewiesen wurde. Allerdings wurden diese Wirkungen nur bei früher Behandlung beobachtet.

Derzeit ist keine detaillierte Risikobewertung zur Untersuchung des/der Risikos/Risiken im Zusammenhang mit der Co-Selektion für Antimikrobiotikaresistenzen nach der Anwendung von Zinkoxid verfügbar. Daher ist es in Ermangelung weiterer Daten nicht möglich, das Risiko, das sich sowohl für die öffentliche Gesundheit als auch die Gesundheit der Tiere ergibt, weiter zu charakterisieren. Die vorgelegten Daten identifizieren eine Gefahr für die Gesundheit des Menschen und der Tiere, jedoch ist dieses Risiko derzeit nicht quantifizierbar.

Verträglichkeit

Es wurde eine Studie zur Untersuchung der Sicherheit der Zieltiere bei der empfohlenen Dosis (100 mg/kg KG pro Tag über 14 Tage) durchgeführt, in der keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet wurden. Bei einer höheren Dosis (3-fache Dosis während 28 Tagen) wurden signifikante Nebenwirkungen (Auswirkungen auf die Wachstumsrate, klinische Anzeichen) beobachtet. Die Sicherheitsmarge kann als geringer als das 3-Fache der empfohlenen Dosis betrachtet werden.

Umwelt

Daten legen nahe, dass die jährliche Ausbringung von Gülle, die aus landwirtschaftlichen Betrieben stammt, in denen Tiere mit Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln behandelt werden, zur allmählichen und kontinuierlichen Anreicherung von Zink in Boden-, Wasser- und Sedimentsystemen führt. Aufgrund der intrinsischen Beschaffenheit von Zink (nicht-flüchtig und nicht-abbaubar) stellt die Möglichkeit, dass die PNEC-Werte infolge der über eine längere Zeitspanne erfolgenden kontinuierlichen Ausbringung der Gülle behandelter Tiere auf die Felder letztendlich übertroffen werden, ein signifikantes Umweltproblem dar, insbesondere im Hinblick auf die empfindlichsten Bodentypen (saure, frei entwässernde, sandige Böden) und die Organismen des aquatischen Kompartiments. Dieser Anstieg der Zinkkonzentrationen im Boden und die daraus folgenden, für ausgewählte Kompartimente identifizierten Risiken werden in dieser Beurteilung ausschließlich unter Berücksichtigung der auf Tierarzneimittel zurückzuführenden Zinkexposition ermittelt. Mögliche zusätzliche Expositionskonzentrationen, z. B. aus zinkhaltigen Futtermittelzusätzen oder aus anderen industriellen Quellen, wurden für diese Umweltverträglichkeitsprüfung nicht berücksichtigt. Einer Kontamination von Boden- und Wassersystemen durch Schwermetalle wie Zink ist derzeit mit existierenden Technologien nur schwer Abhilfe zu schaffen. Der CVMP räumt ein, dass eine Fraktion des dem Boden über die Ausbringung von Gülle zugeführten Zinks von Pflanzen aufgenommen wird und mineralisiert sowie in Bodenpartikeln sequestriert werden kann und daher nicht verfügbar ist.

Wenn die aktuellen Praktiken in der nahen Zukunft unverändert bleiben, wird die kontinuierliche Ausbringung von Gülle, die von behandelten Tieren stammt, zu Risiken (definiert als RQ-Werte > 1) führen, die in 4 von 19 Bodenszenarien, 5 von 15 Szenarien für Oberflächengewässer und jedem der

15 Sedimentszenarien bis 2060 festgestellt werden. Zu einem früheren Zeitpunkt (Jahr 2020) wird bei zwei von 15 Szenarien für Oberflächengewässer (saure, sandige Böden) und allen 15 Sedimentszenarien ein Risiko festgestellt. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass das Maß an Unsicherheit bei der Risikocharakterisierung für Sediment wesentlich höher ist als für Böden oder Oberflächengewässer, da die Überlegungen zur Bioverfügbarkeit schwieriger zu berücksichtigen waren.

Dieser Trend bei der Zinkanreicherung auf landwirtschaftlich genutzten Böden durch die Anwendung von Zinkoxid in Tierarzneimitteln wurde kürzlich von Bak *et al.* (2015) gemeldet. In diesem Bericht zeigten die Daten aus der Überwachung des Bodens in Dänemark, dass die Verwendung von Schweinegülle auf Böden zu einem erheblichen Anstieg der Gesamt-Bodenkonzentrationen von Zink geführt haben, insbesondere im am kürzesten zurückliegenden Überwachungszeitraum von 1998 bis 2014. Bei 45 % aller Bodenproben waren die PNEC-Werte bereits überschritten. In sandigen Böden waren die PNEC-Werte in 66 % aller Fälle überschritten. Es gilt zu beachten, dass die in dieser Studien herangezogenen PNEC-Werte an die Situation in Dänemark angepasst sind und in anderen Teilen Europas mit anderen Bodentypen niedriger (mehr zum schlimmsten Fall tendierend) sein können. Die Autoren des Berichts gelangten außerdem zu dem Schluss, dass die aktuelle Anwendung von Zink in der Schweineproduktion in Dänemark zum Durchsickern von Zink von mit Schweinegülle gedüngten Feldern in die Wasserkompartimente führen könnte, und zwar in Konzentrationen, die möglicherweise ein Risiko für Wasserspezies darstellen.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

In allen Kompartimenten wurden bei den untersuchten Ausbringungsraten Risiken in Bezug auf einige Szenarien festgestellt. In Anbetracht der Anwendung dieser Arzneimittel, der aktuellen EU-Vorschriften, der guten landwirtschaftlichen Praxis (good agricultural practice, GAP) zur Ausbringung von Gülle, der Art und Weise der Haltung der Zieltiere und des Umgangs mit Gülle können die vorstehend vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen – obwohl sie mit der CVMP/VICH-Leitlinie (CVMP/VICH/790/03) übereinstimmen und für das Befassungsverfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG für Gual (EMA/V/VA/108) zur Reduzierung der Anreicherung von Zink im jeweiligen Umweltkompartiment vorgeschlagen wurden – nicht garantieren, dass sie die unmittelbar bevorstehenden oder die zukünftigen in der Risikobewertung ermittelten Umweltrisiken effektiv beseitigen können; stattdessen werden sie die Gesamtanreicherung von Zink in der Umwelt (d. h. den Zeitpunkt, an dem der PEC-Wert die PNEC-Werte überschreiten wird) lediglich verzögern. Dies gilt nicht nur für landwirtschaftliche Betriebe, bei denen das Verdünnen von Gülle nicht möglich ist, sondern auch für Betriebe, die Gülle verdünnen können. Im Rahmen des vorstehend genannten Verfahrens für Gual wurde die Möglichkeit, Gülle nicht in aufeinanderfolgenden Jahren auf denselben Flächen auszubringen, um die Anreicherung von Zink zu verlangsamen, als mögliche Risikominderungsmaßnahme angesehen. Zwar stimmt dies mit den im CVMP-Reflexionspapier zu Risikominderungsmaßnahmen festgelegten Kriterien überein, doch könnte es sich als schwer umsetzbar erweisen, und zwar nicht nur in Fällen, in denen keine Möglichkeit zur Ausbringung aufbereiteter Gülle auf unterschiedliche Flächen besteht, sondern auch aufgrund des Handels mit Gülle zwischen EU-Mitgliedstaaten und angesichts der Möglichkeit, dass Gülle mit hohen Zinkoxid-Konzentrationen auf anfälligen Bodentypen verwendet wird.

Hinsichtlich der Risikominderungsmaßnahme zur Einhaltung der lokalen bzw. nationalen Vorschriften für den Mindestabstand von offenen Gewässern, der zur Ausbringung von Gülle einzuhalten ist, war der CVMP der Auffassung, dass sich dies nur zur Vorbeugung eines direkten Eintritts in Wasserläufe eignen würde, jedoch keinen Einfluss darauf hätte, dass das Zink mittels Durchsickern und Abfließen Oberflächengewässer und Trinkwasser erreicht.

Daher ist der CVMP der Auffassung, dass die identifizierten Umweltrisiken aufgrund der jährlichen Anreicherung von Zink im Boden durch die Ausbringung von Gülle auf landwirtschaftlich genutzten

Flächen nicht allein durch die vorstehend genannten Risikominderungsmaßnahmen kontrolliert werden können. Selbst wenn die vorstehend genannten Risikominderungsmaßnahmen umgesetzt werden, wird es nur eine Frage der Zeit sein, bis in allen Umweltkompartimenten Risiken vorliegen, wenn Gülle von Schweinen, die mit Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln behandelt wurden, auf Felder ausgebracht wird.

Bewertung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Zinkoxid wird für die Prävention von Diarrhö nach dem Absetzen (*d. h.* Reduzierung der Inzidenz von Diarrhö in der Phase nach dem Absetzen) bei Ferkeln als nützlich angesehen. Diese nützliche Wirkung von Zinkoxid wurde bei einer Dosis von 100 mg/kg KG pro Tag (entspricht 2 500 ppm im Futter), verabreicht über 12-14 Tage nach dem Absetzen, nachgewiesen.

Die vorgelegten Daten stützen keine heilende Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen beim Ferkeln.

Die Sicherheitsmarge für die Zieltiere bei der vorstehend genannten Dosis ist relativ klein, aber dennoch akzeptabel.

Laut kürzlich veröffentlichten Daten kann in der Nutztierhaltung angewendetes Zink die Prävalenz antibiotikaresistenter Bakterien aufgrund einer Co-Selektion von Genen der Antimikrobiotikaresistenz erhöhen. Mehrere veröffentlichte Studien zeigten im Rahmen von *In-vivo*-Experimenten oder durch die Untersuchung von Umweltisolaten eine Korrelation zwischen hoch dosierter Zinksupplementierung im Futter und der Prävalenz von Bakterien mit Antimikrobiotikaresistenz (LA-MRSA) oder von mehrfachresistenten Bakterienklonen (*E. coli*). Derzeit ist keine detaillierte Risikobewertung zur Untersuchung des/der Risikos/Risiken im Zusammenhang mit der Co-Selektion von Antimikrobiotikaresistenzen nach der Anwendung von Zinkoxid verfügbar. Daher ist es in Ermangelung weiterer Daten nicht möglich, das Risiko, das sich sowohl für die öffentliche Gesundheit als auch die Gesundheit der Tiere ergibt, weiter zu charakterisieren. Die vorgelegten Daten identifizieren eine Gefahr für die Gesundheit des Menschen und der Tiere, jedoch ist dieses Risiko derzeit nicht quantifizierbar.

Aufgrund der Anreicherung von Zink wurden Risiken für alle Umweltkompartimente festgestellt, und zwar entweder unmittelbar (Sediment, einige Typen von Böden und Oberflächengewässern) oder verzögert (andere Bodentypen sowie Grundwasser und andere Oberflächengewässer). Zink ist in der Umwelt nicht abbaubar, und ist eine Zinkbelastung erst einmal in der Umwelt entstanden, ist es schwierig, ihr mit existierenden Technologien Abhilfe zu schaffen.

Der CVMP ist der Auffassung, dass die identifizierten Umweltrisiken aufgrund der jährlichen Anreicherung von Zink im Boden durch die Ausbringung von Gülle auf landwirtschaftlich genutzten Flächen nicht durch Risikominderungsmaßnahmen kontrolliert werden können.

Daher gelangte der CVMP bei seiner Sitzung im Dezember 2016 zu dem Schluss, dass das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, negativ ist, da der Nutzen von Zinkoxid zur Prävention von Diarrhö bei Schweinen nicht gegenüber den Risiken für die Umwelt überwiegt. Der Ausschuss räumte ein, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Zinkoxid ein Risiko für eine Co-Selektion von Resistenzen besteht, dieses Risiko jedoch derzeit nicht quantifizierbar ist.

4. Überprüfungsverfahren

Infolge des CVMP-Gutachtens vom 8. Dezember 2016 zu diesem Befassungsverfahren beantragten mehrere Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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. and Vetpharma Animal Health S.L.) eine Überprüfung des CVMP-Gutachtens.

Die Begründungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Überprüfung wurden vor dem 6. Februar 2017 eingereicht.

Einige der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen angeführten Begründungen für die Überprüfung standen im Zusammenhang mit Überlegungen, die verfahrenstechnischer und rechtlicher Natur waren. Es gilt zu beachten, dass der CVMP ein wissenschaftlicher Ausschuss ist, der zwar im Rahmen der Anwendung der Rechtsvorschriften der Union zur Regulierung von Tierarzneimitteln arbeitet, jedoch nicht die Besonderheiten verfahrenstechnischer und rechtlicher Aspekte von in den Rechtsvorschriften festgelegten administrativen Verfahren erörtern kann. Daher liegen verfahrenstechnische und rechtliche Überlegungen nicht im Zuständigkeitsbereich des CVMP, weshalb der CVMP bei der Überprüfung des vorliegenden Befassungsverfahrens nur jene von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen angeführten Begründungen für die Überprüfung berücksichtigt hat, die wissenschaftlicher Natur sind.

Nachstehend sind die Schlussfolgerungen des Ausschusses zu den Punkten, die in den wissenschaftlichen Begründungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannt sind, aufgeführt.

aniMedica GmbH

Die wissenschaftlichen Begründungen von aniMedica für die Überprüfung konzentrierten sich auf den Nutzen im Zusammenhang mit der Anwendung der Arzneimittel des Unternehmens (Colistinsulfat und Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel), Risiken einer (Co-)Selektion von Resistenzgenen und Risiken für die Umwelt im Zusammenhang mit der Anwendung der Arzneimittel des Unternehmens.

Die Dosierung der Tierarzneimittel von aniMedica (tägliche Dosis von 1 g Arzneimittel je 5 kg KG, entsprechend 5 mg Colistinsulfat und 96 mg Zinkoxid pro kg KG, 5 – 7 Tage lang) bedeutet, dass die Konzentration von Zinkoxid im Futter 3 000 ppm (ca. 2 400 ppm Zink) betragen wird. Der CVMP bestätigte, dass Zinkoxid bei dieser Konzentration nicht ausschließlich als Hilfsstoff angesehen werden kann und dass darüber hinaus, angesichts der beträchtlichen Menge Zinkoxid in den vorstehend genannten Arzneimitteln (Enteroxid N AMV aniMedica und aniMedica Enteroxid N), die Einstufung des Stoffes als Hilfsstoff oder Wirkstoff nicht relevant ist. Außerdem werden die Ferkel in einem Alter von 3–4 Wochen (d. h. bei 7–8 kg) abgesetzt, während die angemeldete Indikation für die vorstehend genannten Produkte auf Schweine mit einem Gewicht von bis zu 40 kg KG lautet. Die klinische Relevanz von Zinkoxid bei der Reduzierung der Inzidenz von durch *E. coli* verursachter Diarrhö bei diesen schwereren Schweinen ist nicht bekannt. Der Ausschuss war der Ansicht, dass ein Arzneimittel, das Colistin als einzigen Wirkstoff enthält, zur Reduzierung klinischer Diarrhö allein ausreichend wäre, wenn es sieben Tage lang in enger Verbindung mit dem Absetzen angewendet wird und *E. coli* die primäre Ursache für die Diarrhö ist. Es gilt zu beachten, dass keine Informationen verfügbar waren, die eine 7-tägige Verabreichung von Zinkoxid stützte. In den Prüfungen, in denen die Zinkoxid-Supplementierung in der empfohlenen Dosis nur sieben Tage lang angewendet wurde, war keine signifikante Wirkung zu beobachten.

Der CVMP war der Auffassung, dass die Kombination von Zinkoxid, das für die Prävention nicht spezifischer Diarrhö in der Phase nach dem Absetzen empfohlen wird, mit jeglichen Antimikrobiotika, die für die Behandlung und Metaphylaxe von durch (einen) Zielerreger verursachter Diarrhö empfohlen werden, nicht gerechtfertigt ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gibt an, dass Bedenken hinsichtlich einer Antimikrobiotikaresistenz im Zusammenhang mit einer hohen Dosis Zinkoxid für seine Arzneimittel nicht gelten und dass die meisten Bedenken hypothetisch sind. Der CVMP akzeptiert diese Argumente nicht, da die Arzneimittel des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen dasselbe proportionale Risiko für die Selektion von Bakterien mit Antimikrobiotikaresistenz aufweisen wie Arzneimittel, die Zinkoxid als einzigen Wirkstoff enthalten.

Der CVMP kann die Behauptung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die Bestimmung der Risiken für die Umwelt ausschließlich unter Berücksichtigung der Bedingungen in Deutschland erfolgen sollte, weil die Arzneimittel nur in diesem Mitgliedstaat national zugelassen sind, nicht akzeptieren. Der CVMP ist der Auffassung, dass derartige Argumente nicht gelten, weil Enteroxid-Arzneimittel im Geltungsbereich dieses Verfahrens gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, enthalten sind. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlussfolgert, dass die durch die Anwendung dieser Arzneimittel in Deutschland in die Umwelt freigesetzten Mengen Zinkoxid deutlich geringer sind als bei anderen betroffenen Produkten und dass sie unterhalb der festgelegten jährlichen Belastungen liegen, die für die Umweltfreisetzung von Zink in Deutschland zulässig sind. Zwar gibt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine geringere Exposition und jährliche Belastung durch seine Arzneimittel im Vergleich zu anderen Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln an, jedoch hat er keine Daten vorgelegt, die eine quantitative Risikobeurteilung stützen. Ferner hat er nicht berücksichtigt, dass seine Schlussfolgerung bezüglich einer begrenzten Freisetzung von Zinkoxid in die Umwelt auf einer Schätzung bei Anwendung dieser Arzneimittel bei 3 bis 4 Wochen alten Ferkeln (7 bis 8 kg) basiert, die angemeldete Indikation für seine Arzneimittel jedoch auf Schweine von bis zu 40 kg KG lautet und die Behandlung schwererer Schweine gleichermaßen eine höhere Belastung für die Umwelt bedeuten würde. Daher ist der CVMP der Auffassung, dass die vorstehend beschriebene Umweltverträglichkeitsprüfung für alle Arzneimittel, die Zinkoxid als einzigen Wirkstoff enthalten, auch zur Vorhersage der durch die Anwendung von Enteroxid-Arzneimitteln in der EU entstehenden Umweltrisiken geeignet ist.

Huvepharma N.V.

Die wissenschaftlichen Begründungen von Huvepharma für die Überprüfung konzentrierten sich auf Risiken für die Umwelt. Der CVMP stimmt dem Argument des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die ursprüngliche Nutzen-Risiko-Bewertung für das Befassungsverfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82 für Gual (EMA/V/A/108) positiv ausfiel, nicht zu. Im Rahmen des vorstehend genannten Befassungsverfahrens wurde vom CVMP keine vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt; zwar wurde der therapeutische Nutzen von Gual nicht berücksichtigt, da das Arzneimittel ein Generikum ist und die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel akzeptiert wurde, jedoch wurden die Qualität, die Sicherheit der Zieltiere, die Sicherheit der Anwender, die Auswirkungen auf die Entwicklung von Antimikrobiotikaresistenzen und die Rückstände im Rahmen des ursprünglichen Befassungsverfahrens (angesichts des Geltungsumfangs jener Befassung) nicht beurteilt.

Bei den Begründungen für die Überprüfung konzentriert sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf nach seiner Auffassung unschlüssige Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten dänischen Studie zur Bodenüberwachung (Bak *et al.* 2015). Der CVMP stimmt zu, dass diese Studie allein nicht als Nachweis herangezogen werden kann, dass die Anwendung von Zinkoxid bei der Schweineproduktion Umweltrisiken birgt. Die Studie stützt jedoch die Hinweise darauf, dass die Anwendung von Zinkoxid als Tierarzneimittel in der Schweinezucht zu einer allmählichen Anreicherung in landwirtschaftlich genutzten Böden führen wird, die letztlich nicht nur die sicheren Zinkkonzentrationen im Boden sondern auch die in Sediment- und Wassersystemen überschreiten

wird. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat darüber hinaus Aspekte hinsichtlich der Bioverfügbarkeit aufgenommen, indem er $PNEC_{\text{bioverfügbar}}$ für 19 europäische Böden mithilfe des Boden-PNEC-Rechners von Arche berechnete. Der CVMP konnte jedoch die Gültigkeit der gemeldeten PNEC-Werte nicht feststellen, da der Boden-PNEC-Rechner von Arche und die relevanten Eingabeparameter dem CVMP bei der ursprünglichen Beurteilung nicht zur Verfügung gestellt wurden. Der CVMP erkennt die Wichtigkeit der Bioverfügbarkeit hinsichtlich der Toxizität von Metallen an und ist folgender Auffassung: Zwar kann es sein, dass verschiedene Modelle die bioverfügbare Zinkoxid-Fraktion berücksichtigen und auf einen geringfügig anderen Zeitrahmen bezüglich der Frage schließen, wann (d. h. in welchem Jahr) das Auftreten von Umweltrisiken vorhergesagt wird, jedoch stützten diese Modelle allesamt weder eine Vorhersage, bei der aus der Anwendung von Zinkoxid als Tierarzneimittel kein Risiko für die Umwelt resultiert, noch eine Prognose, dass im Boden vorhandenes Zink nicht für Boden-, Wasser- oder aquatische Biota bioverfügbar werden wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentiert außerdem, dass die Ablehnung der im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82 für Gual (EMA/V/A/108) vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen nicht ausreichend gerechtfertigt ist. Der CVMP stellt fest, dass, nach weiteren Überlegungen hinsichtlich der aktuellen EU-Vorschriften, der guten landwirtschaftlichen Praxis bezüglich der Ausbringung von Gülle, der Art und Weise der Haltung der Zieltiere und des Umgangs mit Gülle die ursprünglich vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen die Anreicherung von Zink im jeweiligen Umweltkompartiment verlangsamen würden. Dies würde jedoch die Gesamtanreicherung von Zink in der Umwelt (d. h. den Zeitpunkt, an dem der PEC-Wert die PNEC-Werte überschreiten wird) lediglich verzögern; angesichts der Beschaffenheit von Zink können die Risikominderungsmaßnahmen jedoch nicht garantieren, dass sie in der Lage sind, die in der Risikobewertung ermittelten kurzfristigen Risiken (bis 2020) effektiv zu beseitigen. Im Rahmen des vorstehend genannten Befassungsverfahrens für Gual wurde die Möglichkeit, Gülle nicht in aufeinanderfolgenden Jahren auf denselben Flächen auszubringen, um die Anreicherung von Zink zu verlangsamen, als mögliche Risikominderungsmaßnahme angesehen. Obwohl diese Risikominderungsmaßnahmen als mit den im CVMP-Reflexionspapier zu Risikominderungsmaßnahmen (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) festgelegten Kriterien in Übereinstimmung stehend betrachtet werden konnten, war der CVMP der Ansicht, dass die Anwendung dieser Risikominderungsmaßnahmen in der Praxis nicht möglich sein wird, wenn unter Umständen nicht die Möglichkeit besteht, Gülle auf unterschiedlichen Flächen auszubringen oder wenn Handel mit Gülle getrieben wird. Es besteht außerdem die Möglichkeit, dass Gülle mit hohen Zinkoxid-Konzentrationen auf anfälligen Bodentypen ausgebracht wird. Hinsichtlich der möglichen Risikominderung bei der Einhaltung der lokalen bzw. nationalen Vorschriften für den Mindestabstand von offenen Gewässern, der zur Ausbringung von Gülle einzuhalten ist, war der CVMP der Auffassung, dass sich dies nur zur Begrenzung eines direkten Eintritts in Wasserläufe eignen würde, jedoch keinen Einfluss darauf hätte, dass das Zink mittels Durchsickern und Abfließen die Wasserfläche erreicht. Daher ist der CVMP der Ansicht, dass die zuvor empfohlenen Risikominderungsmaßnahmen im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82 für Gual (EMA/V/A/108) die in allen Umweltkompartimenten identifizierten Risiken lediglich verzögern wird, wenn Gülle von mit Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln behandelten Schweinen auf Felder ausgebracht wird.

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

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen informierten die EMA, dass sie die offizielle Benachrichtigung über die Aufnahme ihrer Arzneimittel (Pigzin und ZincoTec) in dieses Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 nicht erhalten hatten. Daher wurden die zum Zeitpunkt der Überprüfung von diesen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Informationen berücksichtigt, um deren Rechte zu wahren.

Die wissenschaftlichen Begründungen von DSM Nutritional Products und Provimi für die Überprüfung konzentrierten sich auf die Wirksamkeit von Zinkoxid, Risiken einer (Co-)Selektion von Resistenzgenen und Risiken für die Umwelt.

Von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden zur Stützung der Indikationen und der Dosis keine originalen proprietären Daten oder klinischen Prüfungen eingereicht. Ein Großteil des Wortlauts konzentrierte sich auf den gesundheitlichen und wachstumsrelevanten Nutzen von Zinkoxid. Jedoch sind die einzigen zugelassenen Indikationen die Behandlung und Kontrolle von Diarrhö bei Ferkeln. Mehrere der zur Stützung der Dosis eingereichten Publikationen waren nicht relevant, da die Untersuchungen sich entweder auf den Nutzen von Zinkoxid für das Wachstum oder auf klinische Prüfungen, in denen Zinkoxid und Antimikrobiotika kombiniert wurden, konzentrierten. Somit wird sich lediglich auf die Erkenntnisse von Poulsen (1995) und Holm (1990)²⁷ konzentriert. In einigen der anderen Prüfungen wurde bei den Ferkelgruppen keine Diarrhö beobachtet. Im Allgemeinen gab es bei den von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen angeführten Literaturhinweisen Probleme mit den Studiendesigns, welche es unmöglich machten, die Anwendung von 2 500 ppm Zinkoxid im Futter über 14 Tage nach dem Absetzen, wie in den zugelassenen Indikationen beschrieben, zu stützen. Es wurden keine Studien zur Stützung der Indikation „Behandlung“ eingereicht. Abschließend ist zu diesem Punkt anzumerken, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine zusätzlichen Daten vorgelegt haben, die die ursprüngliche Schlussfolgerung des CVMP hinsichtlich der Wirksamkeit ändern werden. Diese lautet wie folgt: Ungeachtet der Mängel, die die vorgelegten Daten aufweisen, ist man der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln bei der Prävention von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln nachgewiesen wurde.

Der CVMP räumt ein, dass LA-MRSA eine seltene Ursache für Infektionen bei Schweinen ist, jedoch aufgrund des hohen Trägerstatus von Schweinen und der Übertragung von MRSA auf Lebensmittel und mit Schweinen in Kontakt kommende Menschen (z. B. Schweinezüchter, Tierärzte, Mitarbeiter in Schlachthäusern) ein sich abzeichnendes Gesundheitsbedenken darstellt. Die Tatsache, dass LA-MRSA CC398 derzeit nur geringe Auswirkungen auf menschliche Populationen hat, tut den Bedenken für die öffentliche Gesundheit keinen Abbruch.

Hinsichtlich der Risiken für die Umwelt sind die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Auffassung, dass der CVMP im Rahmen der ursprünglichen Beurteilung nicht die Risikobewertungsmethode eingesetzt hat, die während des EU-RAR zu Zink angewendet wurde, und argumentieren, dass die Entwicklungen in der nach dem EU-RAR zu Zink veröffentlichten Fachliteratur hinsichtlich der Einbeziehung der Bioverfügbarkeit von Metall in eine Risikobewertung nicht berücksichtigt wurden.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten eine Umweltverträglichkeitsprüfung vor, in der sie wie folgt vorgehen: a) sie trugen den gemessenen Zinkkonzentrationen in (dänischen) Böden Rechnung, berücksichtigten aber nicht den Beitrag von der wiederholten (jährlichen) Belastung durch Zink aus Schweinegülle von nicht ausgewachsenen Schweinen und b) sie kombinierten zwei Methoden zur Einbeziehung der Bioverfügbarkeit (den sogenannten „Added Risk Approach“ (Addition von zusätzlichen Werten) zusammen mit dem „Ansatz der Bioverfügbarkeitskorrektur“); allerdings wird die Kombination dieser beiden Ansätze vom CVMP nicht unterstützt. Der CVMP hat PEC_{Boden} -Werte unter separater Berücksichtigung der beiden vorstehend genannten Ansätze berechnet. Die Ergebnisse legen nahe, dass sowohl für Ton- als auch Sandböden mit dem „Added Risk Approach“ ein Risiko identifiziert wird, wobei die PEC -Werte über der $PNEC_{\text{Boden}}$ von 26 mg/kg liegen. Unter Verwendung des Ansatzes der Bioverfügbarkeitskorrektur und unter Berücksichtigung der Tatsache bei diesem Ansatz,

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

dass die Bioverfügbarkeit vom Bodentyp und vom Zeitpunkt des Einbringens von Zink in den Boden (d. h. von der Alterung von Zink) abhängig ist, lag hingegen die bioverfügbare Fraktion sowohl bei Ton- als auch bei Sandböden unterhalb der $PNEC_{\text{Boden}}$ von 26 mg/kg (16,3 bzw. 14,4 mg/kg bei Sand- bzw. Tonböden).

Unabhängig vom vorgelegten Ansatz legen die Daten nahe, dass, sollten sich die Anwendung von Zinkoxid als Tierarzneimittel in der Schweinezucht und die Ausbringungen von Gülle auf Felder so wie in den letzten Jahren fortsetzen, Zink sich weiter in der Bodenmatrix anreichern wird, was zu einer Erhöhung der bioverfügbaren Fraktion von Zink in Böden und letztlich zu Werten führen wird, die über der PNEC liegen.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass bei Anwendung des „Added Risk Approach“ Folgendes zutrifft:

- In Tonböden besteht bereits ein Risiko für im Boden lebende Spezies.
- In Sandböden besteht bereits ein Risiko für im Boden lebende Spezies.

Bei Anwendung der Bioverfügbarkeitskorrektur gilt Folgendes:

- In Tonböden wird im Durchschnitt in ca. 55 Jahren ein durch Zink bedingtes Risiko für im Boden lebende Spezies erreicht.
- In Sandböden wird im Durchschnitt in ca. 31 Jahren ein durch Zink bedingtes Risiko für im Boden lebende Spezies erreicht.

Um die Risiken zu mindern und geeignete Risikominderungsmaßnahmen zu ermitteln, schlagen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, der Produktinformation eine Reihe von Hinweisen hinsichtlich des Mischens und/oder Ausbringens von Gülle auf Felder hinzuzufügen. Wie jedoch vorstehend bereits angemerkt, würden die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen die Anreicherung von Zink im jeweiligen Umweltkompartiment verlangsamen und somit die Zinkanreicherung in der Umwelt (d. h. den Zeitpunkt, an dem der PEC-Wert die PNEC-Werte überschreiten wird) lediglich verzögern; angesichts der Beschaffenheit von Zink können sie jedoch nicht garantieren, dass sie in der Lage sind, die in der Risikobewertung festgestellten unmittelbar bevorstehenden und zukünftigen Risiken für die Umwelt effektiv zu beseitigen.

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. und Vetpharma Animal Health S.L.

Die Begründungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Beantragung einer Überprüfung des CVMP-Gutachtens konzentrierten sich auf die Risiken einer (Co-)Selektion von Resistenzgenen und die Risiken für die Umwelt.

Zwar erkennen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die möglichen Zusammenhänge zwischen Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln und mehrfachresistenten Bakterien (z. B. LA-MRSA, *E. coli*) sowie Risiken für die Umwelt an, jedoch sind sie der Ansicht, dass der Nutzen ihrer Arzneimittel gegenüber den Risiken überwiegt. Des Weiteren geben sie an, dass ihre Arzneimittel zu einem geringeren Antimikrobiotika-Verbrauch durch Schweine beitragen und dass die festgestellten Risiken nicht gemindert werden, indem Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel vom Markt genommen werden. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen räumen ein, dass ein Risiko für die Umwelt aufgrund der Anreicherung von Zink besteht, und schlagen vor, Daten zum Absatz und Verbrauch von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln im Rahmen der Tätigkeit des ESVAC (Europäischen Projekts zur Überwachung des Verbrauchs antimikrobieller Mittel in der Veterinärmedizin) zu sammeln (wie dies bereits bei Antibiotika erfolgt), da solche Daten einer weiteren

Untersuchung der Anwendung von Zinkoxid als Tierarzneimittel und der sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Umwelt förderlich wären. Darüber hinaus sind die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Auffassung, dass sich eine ad hoc eingerichtete Gruppe von Sachverständigen zusammen mit der EFSA aus einer breiteren Perspektive mit den Risiken für die Umwelt befassen könnte.

Der Ausschuss räumt ein, dass die Überwachung des Verbrauchs von Zinkoxid als Tierarzneimittel zwar einen Nutzen bringen könnte, jedoch ein Risiko für die Umwelt identifiziert wurde und man derzeit der Auffassung ist, dass bei einer Anwendung von Zinkoxid als Tierarzneimittel die Risiken gegenüber dem Nutzen überwiegen. Es gibt in der Tat Beispiele dafür, dass einige EU-Mitgliedstaaten den Verbrauch Zinkoxid enthaltender Tierarzneimittel (z. B. Dänemark, Tschechische Republik) sowie die Zinkkonzentrationen im Boden (z. B. Dänemark) bereits überwachen.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen räumen ein, dass die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen laut der Beurteilung durch den CVMP die Gesamtfreisetzung von Zink in die Umwelt lediglich „verdünnen“, nicht aber verringern werden und es daher nur eine Frage der Zeit sein wird, bis in allen Umweltkompartimenten Risiken vorhanden sind. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentieren jedoch, dass zusätzliche Risikominderungsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden könnten, um die durch die Verwendung von Schweinegülle bedingte Freisetzung von Zinkoxid in die Umwelt zu reduzieren oder einzuschränken. Trotzdem schlugen sie keine zusätzlichen Risikominderungsmaßnahmen vor.

Der CVMP stellt außerdem fest, dass andere Quellen von Zink in der Umwelt ebenfalls zum jährlichen Anstieg der Zinkoxidkonzentrationen in landwirtschaftlich genutzten Flächen beitragen werden.

Gesamtschlussfolgerungen des CVMP nach dem Überprüfungsverfahren

Basierend auf der Gesamtheit der verfügbaren Daten, einschließlich der im Rahmen des ursprünglichen Beurteilungsverfahrens eingereichten Informationen und der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachten detaillierten wissenschaftlichen Begründungen für eine Überprüfung gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die wissenschaftlichen Begründungen nicht ausreichen, um die vorherigen Schlussfolgerungen des CVMP, die in seinem Gutachten vom 8. Dezember 2016 enthalten sind, zu revidieren; in diesem zog man die Schlussfolgerung, dass das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zinkoxid enthaltende Arzneimittel zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, negativ ist.

Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den Widerruf der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP war der Auffassung, dass auf Grundlage der verfügbaren Daten die Wirksamkeit von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln bei der Prävention von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln nachgewiesen wurde.
- Der CVMP war der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur Behandlung von Diarrhö nach dem Absetzen bei Ferkeln nicht durch Daten gestützt ist und nicht nachgewiesen werden kann.
- Der CVMP war der Auffassung, dass auf Grundlage der verfügbaren Daten der klinische Nutzen der Tierarzneimittel, die Colistinsulfat und Zinkoxid enthalten, nicht nachgewiesen werden kann.
- Der CVMP war der Auffassung, dass auf Grundlage der verfügbaren Daten die Kombination von Zinkoxid, das zur Prävention nicht spezifischer Diarrhö in der Phase nach dem Absetzen eingesetzt wird, mit Sulfaguanidin, das zur Behandlung und Metaphylaxe von durch (einen) Zielerreger verursachter Diarrhö eingesetzt wird, nicht gerechtfertigt ist.
- Der CVMP räumte ein, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Zinkoxid ein Risiko für eine Co-Selektion von Resistenzen besteht, dieses Risiko jedoch derzeit nicht quantifizierbar ist.
- Der CVMP war der Auffassung, dass auf Grundlage der verfügbaren Daten für alle Szenarien Risiken für die Umwelt aufgrund der Anreicherung von Zink festgestellt wurden, und zwar entweder unmittelbar (Sediment, einige Typen von Böden und Oberflächengewässern) oder verzögert (andere Bodentypen sowie Grundwasser und andere Oberflächengewässer); der CVMP räumte ein, dass alle prädiktiven Modelle bei ihrer Parametrisierung einen gewissen inhärenten Grad an Unsicherheit aufweisen und dass die ermittelten Ergebnisse (d. h. zeitliche Abschätzungen) auf einer begrenzten Menge an Eingabedaten basieren, die wahrscheinlich Einfluss auf die Ergebnisse des Modells haben.
- Der CVMP war der Auffassung, dass die Risikominderungsmaßnahmen die Gesamtfreisetzung von Zink in die Umwelt lediglich „verwässern“, nicht aber verringern werden und es daher nur eine Frage der Zeit sein wird, bis in allen Umweltkompartimenten Risiken vorhanden sind.
- Der CVMP war der Ansicht, dass das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, negativ ist, da der Nutzen von Zinkoxid zur Prävention von Diarrhö bei Schweinen nicht gegenüber den Risiken für die Umwelt überwiegt –

hat der CVMP die Versagung der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den Widerruf der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zinkoxid enthaltenden Tierarzneimitteln zur oralen Verabreichung an Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen (wie in Anhang I beschrieben), empfohlen.