

Príloha I

**Zoznam názvov, liekových foriem, síl veterinárnych liekov,
druhov zvierat, ciest podania, žiadateľov a držiteľov
povolenia na uvedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Belgicko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Bulharsko	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Cyprus	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Cyprus	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Cyprus	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

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

Dánsko	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Dánsko	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	oxid zinočnatý	1000 mg/g	perorálny prášok	ošípané (prasiatka)	perorálne
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	oxid zinočnatý	1000 mg/g	perorálny prášok	ošípané (prasiatka)	perorálne
Dánsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Estónsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Fínsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Francúzsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Nemecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	oxid zinočnatý kolistín sulfát	480 mg/g 25 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	oxid zinočnatý kolistín sulfát	480 mg/g 25 mg/g	prášok na perorálne podanie	ošípané (prasiatka)	perorálne
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Maďarsko	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógyppremix sertések számára A.U.V.	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Maďarsko	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyppremix sertések részére A.U.V.	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Maďarsko	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyppremix sertések részére A.U.V.	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Island	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Írsko	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for medicated feeding stuff.	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Írsko	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

Írsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Taliansko	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Taliansko	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Taliansko	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Taliansko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Taliansko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Holandsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

Nórsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Poľsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	oxid zinočnatý sulfaguanidin um	30 g/100 g 18,45 g/100 g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Poľsko	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Poľsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix do sporządzania paszy lecniczej dla świń	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Poľsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Poľsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	oxid zinočnatý sulfaguanidín	30 g/100 g 18,45 g/100 g	perorálny prášok	ošípané (prasiatka)	perorálne
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Portugalsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

Portugalsko	CALIER PORTUGAL, S.A. Centro Empresarial Sintra- Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	OXIDO DE ZINCO CALIER 1000 mg/g Pré- mistura medicamentosa para suínos (leitões)	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Portugalsko	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinc 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Rumunsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Rumunsko	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Rumunsko	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. 2 Intrarea Vagonetului, Bl. 101, Ap. 47 sector 6, Bucharest Romania	Colistop premix 1000 mg/g premix medicamentat pentru purcei dupa intarcare	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Slovenská republika	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix na medikovanie kŕmnej zmesi pre ošípané	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Slovenská republika	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	oxid zinočnatý	622 mg/g (500 mg zinc/g)	prášok na perorálne použitie	ošípané (prasiatka)	perorálne
Slovenská republika	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	oxid zinočnatý	622mg/g (500 mg zinc/g)	premix na medikované krmivo	ošípané (prasiatka)	perorálne

Slovenská republika	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	oxid zinočnatý	600 mg/g	premix na medikované krmivo	ošípané (prasiatka)	perorálne
Slovinsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	ÓXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g PREMEZCLA MEDICAMENTOSA PARA CERDOS	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

Španielsko	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	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	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Španielsko	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Švédsko	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Švédsko	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Spojené kráľovstvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
Spojené kráľovstvo	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for Medicated Feeding Stuff	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne

Spojené kráľovstvo	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	oxid zinočnatý	1000 mg/g	premix do liečivej kŕmnej zmesi	ošípané (prasiatka)	perorálne
--------------------	---	---	-------------------	-----------	------------------------------------	------------------------	-----------

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia vydania
povolenia na uvedenie na trh a stiahnutia existujúcich
povolení na uvedenie na trh**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určených na produkciu potravín (pozri prílohu I)

1. Úvod

Prasiatka strácajú počas obdobia odstavenia pasívnu imunitu získanú z materského mlieka a podliehajú gastrointestinálnym zmenám, ktoré sprevádzajú zmenu vo výžive, čo im spôsobuje určitú mieru stresu, pričom sú citlivé na sekundárne infekcie. Miera stresu, ktorý prasiatka zažívajú počas obdobia odstavenia, závisí od veku odstavenia (väčší stres zažívajú mladšie prasiatka) a podmienok chovu, a môže ovplyvniť závažnosť hnačky po odstavení.

Veterinárne lieky obsahujúce oxid zinočnatý sa používajú na liečbu a/alebo prevenciu a kontrolu hnačky u prasiatok po odstavení. V súčasnosti sa odporúčajú rôzne indikácie a dávkovania, ale oxid zinočnatý sa používa najmä v krmive v dávkovaní 100 mg na kg telesnej hmotnosti denne počas 14 dní nasledujúcich za sebou, čo je 2 500 ppm zinku v krmive.

V roku 2015 sa na základe postupu pri predložení podnetu (EMA/V/A/108) podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES pre liek Gutal 1000 g/kg premix do liečivej kŕmnej zmesi pre prasiatka (ďalej len „Gutal“)¹ identifikovalo riziko pre životné prostredie v dôsledku akumulácie zinku v pôdnom a vodnom prostredí (vrátane sedimentu), pričom najohrozenejšie sú kyslé, pieskové a dobre odvodňované pôdy. V rámci uvedeného postupu Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) usúdil, že existuje určitá neistota, pokiaľ ide o vypočítané riziká pre niektoré zložky životného prostredia, keďže predpokladaná environmentálna koncentrácia (PEC) v dôsledku používania zinku ako veterinárneho lieku nemohla byť schválená a predpokladaná koncentrácia, pri ktorej nedochádza k žiadnym účinkom (PNEC), nezodpovedá vždy biologickej dostupnosti zinku (konkrétne pre sediment). Hoci sa vo výpočtoch hodnôt PEC aj PNEC pre zložky životného prostredia vyskytli nejasnosti, posúdenie celkového rizika sa považovalo za konzervatívne, a preto boli navrhnuté rôzne opatrenia na zmiernenie rizík, o ktorých sa predpokladalo, že znížia akumuláciu zinku v životnom prostredí.

Dňa 1. februára 2016 Holandsko a Francúzsko predložili Európskej agentúre pre lieky oznámenie o predložení podnetu v súlade s článkom 35 smernice 2001/82/ES pre veterinárne lieky obsahujúce oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín z dôvodu výhrad súvisiacich s rizikom pre životné prostredie a možného zvýšenia výskytu baktérií rezistentných voči antibiotikám v dôsledku používania liekov obsahujúcich oxid zinočnatý. Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje a aby vyhodnotil celkový pomer prínosu a rizika príslušných liekov s cieľom určiť prínosy súvisiace s používaním oxidu zinočnatého u druhov zvierat určených na produkciu potravín, ako aj riziká pre životné prostredie a riziká (súbežnej) selekcie génov rezistencie.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Posúdenie potenciálnych prínosov súvisiacich s používaním oxidu zinočnatého u zvierat určených na produkciu potravín

Oxid zinočnatý ako jediná účinná látka

Niekoľko držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložilo patentované štúdie pre veterinárne lieky obsahujúce oxid zinočnatý ako jedinú účinnú látku. Boli predložené nedostatočné informácie zahŕňajúce len súhrny výsledkov štúdií a metódy použité v štúdiách neboli dostatočne charakterizované (žiadne protokoly štúdií, žiadne nespracované údaje, žiadna štatistická analýza).

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

Bol predložený súhrn výsledkov štúdie, ktorú uskutočnili Johansen *et al.* v Dánsku v roku 2007², v ktorej sa skúmali účinky oxidu zinočnatého na hnačku u prasiatok po odstavení. Bola to komparatívna štúdia zahŕňajúca 3 200 prasiatok na jednej farme bez správnej klinickej praxe (SKP). Vzhľadom na neprítomnosť príslušných diagnostických údajov sa nemohli identifikovať súvisiace patogény. V štúdiu sa preukázalo, že krmivo, do ktorého sa počas prvých 14 dní po odstavení pridávala 2,5 % kyselina v kombinácii s 2 500 ppm zinku, významne znížilo výskyt hnačky a mortality prasiatok.

Uverejnené údaje od Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) preukázali v dvoch rôznych štúdiách bez SKP štatisticky významný účinok na konzistenciu fekálií (skóre od 1 do 5) po suplementácii krmivom obsahujúcim 2 250 ppm zinku u odstavených prasiatok (vo veku 21 dní), podávaným počas 14 dní, v porovnaní s negatívnou kontrolou.

V štúdiu, ktorú uskutočnili Trckova *et al.* (2015)⁵, klinické pozorovanie odstavených prasiatok, ktoré boli infikované enterotoxickou baktériou *E. coli*, preukázalo nižšie skóre hnačky a výskyt hnačky u liečených zvierat (kŕmených výživou obsahujúcou 2 500 ppm oxidu zinočnatého v krmive) v porovnaní s kontrolnými zvieratami (neliečené prasiatka). Suplementácia oxidom zinočnatým sa podávala počas troch týždňov po odstavení a prasiatka boli infikované štyri dni po odstavení.

Vzhľadom na trvanie podávania veľkého množstva zinku v krmive pre odstavené prasiatka (2 500 až 3 000 ppm zinku) Hollis (2000)⁶ odporúča, aby sa krmivo s vysokým obsahom zinku nepodávalo dlhšie než dva týždne po odstavení a aby sa používal zinok vo forme oxidu zinočnatého. Vyššie výnosy boli opísané u zvierat liečených dávkou 3 000 ppm zinku počas prvých 21 dní po odstavení než u kontrolných zvierat, ale zvieratá liečené zinkom vykazovali príznaky toxicity počas troch nasledujúcich týždňov. Aj podľa Mateosa *et al.*, 1998⁷ sa suplementácia zinkom nemá podávať dlhšie než počas obdobia odstavenia.

V štúdiu podávania oxidu zinočnatého odstaveným prasiatkam (Poulsen, 1995)⁸ podávanie veľkého množstva zinku vo forme oxidu zinočnatého počas 1, 2 alebo 3 týždňov po odstavení ovplyvnilo okrem iných parametrov výskyt hnačky po odstavení. Štúdia zahŕňala 260 prasiatok z 36 vrhov, ktoré boli odstavené vo veku 28 dní a podľa pôvodnej telesnej hmotnosti a pôvodu vrhu boli zaradené do jednej zo šiestich liečebných skupín: 0 ppm zinku, 100 ppm zinku; 200 ppm zinku; 1 000 ppm zinku; 2 500 ppm zinku a 4 000 ppm zinku. Hnačka sa pozorovala len počas prvých dvoch týždňov po odstavení. Percento prasiatok s hnačkou bolo výrazne ovplyvnené podávaním zinku v krmive. Z výsledkov sa preukázalo, že v prípade prasiatok kŕmených krmivom s obsahom 2 500 ppm alebo 4 000 ppm zinku bola protihnačková liečba potrebná u významne nižšieho počtu prasiatok. V tomto ohľade sa však nepozorovali rozdiely medzi skupinou 2 500 ppm a skupinou 4 000 ppm. Ak sa vysoké množstvá zinku podávali len jeden týždeň, medzi liečbami sa nepozorovali žiadne rozdiely, zatiaľ čo podávanie vysokých dávok zinku počas dvoch alebo troch týždňov významne znížilo počet dní s hnačkou u prasiatka.

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 Vitaminica de Correctores comerciales: Premezclas para porcino. XIV Curso de Especialización. *Avances en Nutrición y Alimentación Animal*. FEDNA. 1998 - [link](#)

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

Štúdiá na vyhodnotenie účinkov pridania veľkého množstva zinku do výživy odstavených prasiatok (Lima *et al.*, 1994)⁹ zahŕňala 162 prasiatok z farmy, na ktorej sa v minulosti vyskytla hnačka zapríčinená baktériou *E. coli*. Liečba spočívala vo výžive obsahujúcej na začiatku 100 ppm zinku vo forme oxidu zinočnatého, alebo v rovnakej výžive obsahujúcej 2 400 ppm zinku (vo forme oxidu zinočnatého). Doba podávania bola 14 alebo 21 dní bezprostredne po odstavení. Výrazné zníženie hnačky ($p < 0,02$) sa pozorovalo u zvierat liečených výživou s vysokým obsahom zinku, hoci medzi dvomi obdobiami liečby sa nepozorovali výrazné rozdiely. Z tejto štúdie sa vyvodil záver, že pridanie 2 400 ppm zinku (vo forme oxidu zinočnatého) počas 14 dní po odstavení znižuje výskyt hnačky.

Pokiaľ ide o konkrétne podmienky, ak sa tieto lieky majú odporúčať, treba vziať na vedomie, že sa nemohol identifikovať konkrétny cieľový patogén pre oxid zinočnatý a že uverejnená literatúra podporuje používanie oxidu zinočnatého len v podmienkach fyziologickej hnačky u prasiatok v období po odstavení.

K dispozícii nie sú žiadne údaje z patentovaných alebo uverejnených štúdií na podporu účinnosti oxidu zinočnatého pri liečbe hnačky u prasiatok po odstavení.

Vzhľadom na celkové dostupné údaje výbor CVMP napriek neprítomnosti štúdií SKP usúdil, že účinok suplementácie oxidom zinočnatým na zníženie výskytu hnačky po odstavení sa považuje za dostatočne odôvodnený. Tento účinok je obmedzený na prevenciu nešpecifických hnačiek vyskytujúcich sa u prasiatok v období po odstavení. Dostupné údaje dokazujú prínos oxidu zinočnatého v dávke 100 mg/kg telesnej hmotnosti denne (čo zodpovedá 2 500 ppm zinku v krmive) podávanom v krmive počas 12 – 14 dní. Kratšie alebo dlhšie trvanie liečby nie je podporené dostatočnými údajmi.

Pokiaľ ide o zníženie používania antibiotík vďaka použitiu oxidu zinočnatého, usudzuje sa, že klinických údajov bolo príliš málo na vyvodenie záveru o tomto potenciálnom účinku. K dispozícii neboli žiadne informácie na stanovenie trvania účinku po skončení podávania oxidu zinočnatého.

Kombinácia kolistínu a oxidu zinočnatého

Kolistín v monoterapii je dostatočne účinný pri metafylaxii a liečbe gastrointestinálnych infekcií zapríčinených neinvazívnou baktériou *E. coli* (pozri postup EMEA/V/A/106)¹⁰. Vzhľadom na to, že odporúčané trvanie podávania kolistínu u prasiatok je sedem dní, súbežné podávanie oxidu zinočnatého, ktorý sa nachádza v lieku, bude tiež trvať sedem dní. Toto trvanie liečby sa odlišuje od všetkých ostatných liekov obsahujúcich oxid zinočnatý (*t. j.* 14 dní nasledujúcich za sebou).

Odôvodnenie tejto kombinácie držiteľom povolenia na uvedenie na trh je založené na pridaní dvoch účinkov: baktericídneho účinku kolistínu a nešpecifického ochranného účinku oxidu zinočnatého počas obdobia odstavenia.

V usmernení výboru CVMP pre lieky s fixnou kombináciou (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ sa uvádza: „Akýkoľvek liek s fixnou kombináciou môže byť odôvodnený len v prípade, že takáto kombinácia ponúka výhodu oproti účinným látkam kombinácie, ak sa používajú ako lieky obsahujúce len jednu látku. Lieky s fixnou kombináciou nemôžu byť odôvodnené z dôvodu kompenzácie nedostatočnej diagnostiky. Každá účinná látka vo fixnej kombinácii má byť indikovaná na použitie v momente liečby a má sa podávať v správnej dávke.“

Nepreukázala sa synergia a potenciálny antagonistický účinok sa netestoval. Okrem toho, predložené údaje sa týkajú len samostatného použitia kolistínu a oxidu zinočnatého a netýkajú sa klinického

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

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

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

použitia kombinácie. Neuskutočnila sa žiadna štúdia s touto kombináciou v navrhnutej indikácii, a preto sa nepreukázal jej klinický prínos.

Navrhnutou indikáciou kombinovaného lieku je liečba, ale neboli k dispozícii žiadne klinické údaje na podporu používania oxidu zinočnatého pri liečbe hnačky (*t. j.* v prítomnosti ochorenia na začiatku podávania oxidu zinočnatého – na infekciu, ktorá je už v stáde potvrdená). Všetky údaje predložené pre oxid zinočnatý sa týkajú len nároku na prevenciu.

Teda kombinácia kolistínu a oxidu zinočnatého na schválenú indikáciu (metafylaxia a liečba gastrointestinálnych infekcií zapríčinených neinvazívnou baktériou *E. coli* citlivou na kolistín) na podávanie v trvaní siedmich dní nie je odôvodnená.

Kombinácia sulfaguanidínu a oxidu zinočnatého

Nebola predložená žiadna štúdia na preukázanie účinnosti pri liečbe hnačiek u prasiatok po odstavení. Nebola predložená žiadna štúdia na určenie dávky alebo odôvodnenie zvolenej dávky, ani potvrdzujúce údaje podporujúce optimálne trvanie podávania 14 dní.

Liek s fixnou kombináciou môže byť odôvodnený len v prípade, že takáto kombinácia ponúka výhodu oproti účinným látkam kombinácie, ak sa používajú ako lieky obsahujúce jedinou látku. Výhody kombinácie sulfaguanidínu a oxidu zinočnatého v porovnaní s používaním individuálnych látok neboli predložené.

Neboli identifikované žiadne klinické údaje na podporu nárokovanej indikácie „prevencia a liečba rôznych druhov hnačky vyskytujúcej sa po odstavení“. Okrem toho sa zdá, že oxid zinočnatý je prospešný pri znížení výskytu hnačky po odstavení, ale nie na liečbu hnačky a nemožno jasne identifikovať mechanizmus účinku oxidu zinočnatého, teda ani žiadny konkrétny cieľ. Výbor preto usúdil, že nie je odôvodnené spájať antimikrobiálnu látku (ktorá je podľa definície vhodná len na infekčné ochorenia zahŕňajúce cieľový patogén (patogény) a na liečbu a metafylaxiu) s oxidom zinočnatým, pretože nie je zacielený na konkrétny patogén a nepreukázala sa jeho účinnosť pri liečbe. Kombinácia oxidu zinočnatého a sulfaguanidínu nie je preto odôvodnená.

Riziká pre životné prostredie

Počas tohto postupu pri predložení podnetu mal výbor CVMP k dispozícii celkovo päť rôznych posúdení rizík pre životné prostredie súvisiacich s liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý na perorálne podávanie prasiatkam vo veku 2 – 6 týždňov v koncentráciách 2 500 až 3 100 ppm oxidu zinočnatého v krmive.

Výbor CVMP usudzuje, že štyri z piatich posúdení rizík pre životné prostredie majú niekoľko nedostatkov, a preto sa nemôžu použiť na podporu posúdenia prínosu a rizika. Výbor CVMP by však chcel poznamenať, že hoci sa tieto posúdenia ďalej neberú na vedomie, výsledok dvoch z nich tiež naznačuje riziko ($PEC/PNEC \geq 1$) len pre posudzované zložky (pôda a povrchové vody). V prípade ďalších dvoch posúdení neboli predložené žiadne údaje z fázy II.

Výbor CVMP preto usudzuje, že posúdenie rizík pre životné prostredie predložené počas postupu pri predložení podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES pre liek Gutral (EMA/V/A/108) je vedecky odôvodnené a malo by sa použiť pri hodnotení pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určených na produkciu potravín.

Posúdenie účinkov

Niekoľko držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa vo svojom posúdení účinkov odvolalo na správu Európskej únie o hodnotení rizika (EU RAR) zinku (2010)¹². Hodnoty PNEC v tejto správe sa považujú za spoľahlivé, a preto sú vhodné na použitie v charakterizácii rizika veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý podávaných perorálne zvieratám určeným na produkciu potravín. Keďže sa však

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

vyhľadávanie údajov pre správu EU RAR (2010) dokončilo, je k dispozícii viac údajov, ktoré použili niektorí držitelia povolenia na uvedenie na trh na stanovenie (spresnenie) hodnôt PNEC pre príslušné zložky životného prostredia. Nie všetci držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili informácie, ktoré boli potrebné na potvrdenie vhodnosti týchto ďalších štúdií na spresnenie hodnôt PNEC. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Huvepharma, však poskytol spoľahlivé súhrny ďalších recenzovaných štúdií použitých na posúdenie účinku, ktoré neboli zahrnuté v správe EU RAR (2010) vrátane záveru o spoľahlivosti a platnosti každej štúdie. Výbor CVMP preto usúdil, že hodnoty PNEC, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Huvepharma, sa môžu použiť na charakterizáciu rizík (výpočet kvocientov rizika (RQ)) veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na perorálne použitie u zvierat určených na produkciu potravín.

Expozícia: akumulácia, biologická dostupnosť a modelový výpočet koncentrácií zinku v životnom prostredí

Je potvrdené, že vzhľadom na fyzikálno-chemické vlastnosti zinku (nie je prchavý a nedegraduje) nepretržitá aplikácia hnoja z liečených zvierat v rámci intenzívneho chovu ošípaných do pôdy spôsobí postupné zvyšovanie koncentrácie zinku vo vrchnej vrstve pôdy a časom bude nasledovať zvyšovanie v ďalších významných zložkách. Preto bude len otázkou času, kedy sa v týchto zložkách prekročí niektorá hodnota PNEC.

Kritickým faktorom vo vzťahu k posúdeniu rizika kovov v životnom prostredí je určenie ich biologickej dostupnosti. Biologická dostupnosť zinku pre každú zložku (pôda, voda a sediment) závisí od rôznych biotických a abiotických faktorov. Vo vodnom prostredí bola biologická dostupnosť zinku vo vode predpovedaná pomocou nástroja na posúdenie biologickej dostupnosti kovov (Agentúra pre životné prostredie v Spojenom kráľovstve)¹³, používateľská verzia modelu Biotic Ligand, modelu, ktorý sa používa na predpoveď biologickej dostupnosti kovov pre rôzne vodné druhy (riasy, dafnie a ryby) a ktorý sa použil a bol dobre zdokumentovaný vo veľkom počte recenzovaných štúdií pre zinok, a údajov použitých v správe EU RAR pre zinok (2010). Nástroj na posúdenie biologickej dostupnosti kovov potrebuje na predpoveď biologickej dostupnosti zinku vo vode menej vstupných údajov ako model Biotic Ligand a môže sa použiť na výpočet hodnôt PNEC pre konkrétne miesto. Nástroj na posúdenie biologickej dostupnosti kovov je založený na výstupoch modelov Biotic Ligand pre zinok a súbore údajov použitých na odvodenie normy kvality životného prostredia pre zinok a ako vstupné údaje vyžaduje len hodnotu pH vody, koncentrácie rozpusteného organického uhlíka a rozpusteného vápnika. Nezhľadňuje však prítomnosť iných iónov, ktoré môžu ovplyvniť zloženie zlúčením zinku, a tým aj biologickú dostupnosť.

Biologickú dostupnosť v suchozemskom prostredí ovplyvňujú vlastnosti pôdy, ako je pH, obsah organického uhlíka, kapacita výmeny kationov a obsah ílov. Biologicky dostupná frakcia zinku v pôdach je malá (< 1 %). Najdôležitejšie faktory pri určovaní biologickej dostupnosti (a tým aj ekotoxicity) v pôdach sú druh pôdy a čas medzi pridaním zinku do pôdy a testovaním toxicity (starnutie). Napríklad v dávnejšie kontaminovaných pôdach je toxicita nižšia v porovnaní s nedávno znečistenými pôdami. Na základe toho bol určený faktor starnutia 3 a používa sa vo výpočtoch hodnôt PNEC pre konkrétne miesto. Výpočet hodnôt PNEC pre konkrétne miesto v prípade lieku Gutal sa vykonal pomocou kalkulačky na výpočet hodnoty PNEC v pôde v programe Excel (vyvinula spoločnosť Arche Consulting)¹⁴, ktorý zahŕňa parametre významné pre určenie biologickej dostupnosti zinku v pôde, ako sú pH, obsah organických látok a ílov a kapacita výmeny kationov.

Od odvodenia predpovedanej environmentálnej koncentrácie (PEC) sedimentu (EU RAR, 2010) pre systémy sedimentov sa spôsob určenia koncentrácií sedimentov významne zmenil. Predpokladá sa, že biologická dostupnosť kovov v sedimentoch sa môže predpovedať na základe merania kyslých

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

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

prchavých sulfidov (AVS) spolu so stanovením obsahu extrahovaných kovov (SEM) v sedimentoch. Ďalšími parametrami, ktoré ovplyvňujú (znižujú) biologickú dostupnosť zinku v sedimentoch, sú prítomnosť vyžrážaných minerálnych fáz, napríklad (oxy)hydroxidov železa a oxidov mangánu, ako aj obsah organických látok v sedimentoch. Zinok sa silne viaže na kyslé prchavé sulfidy a stáva sa biologicky nedostupný, čo umožňuje opraviť posúdenie expozície pre biologickú dostupnosť kovov v systémoch sedimentov (ECHA 2014)¹⁵. Kyslé prchavé sulfidy vznikajú pôsobením baktérií v anoxických sedimentoch. V čase vydania správy EU RAR (2010) o zinku bolo k dispozícii veľmi málo údajov o účinku alebo expozícii na zohľadnenie účinku týchto dvoch parametrov (AVS/SEM) na biologickú dostupnosť zinku v sedimentoch. Biologická dostupnosť sa preto do výpočtov expozície (určenie hodnôt PEC) nezahrnula, čo viedlo k posúdeniu rizika, ktoré nezohľadňovalo biologicky dostupnú frakciu zinku, ale celkové koncentrácie zinku (biologicky dostupného aj biologicky nedostupného). V prípade nadbytku kyslých prchavých sulfidov vznikajú sulfidy zinku a hodnoty PNEC sa potom môžu významne prekročiť bez pozorovania nepriaznivých účinkov. Ak sú k dispozícii potrebné údaje, na úrovni konkrétneho miesta sa môže biologická dostupnosť PNEC v sedimente opraviť podľa obsahu AVS/SEM, takéto údaje sú však zriedkavé. Kým oprava biologickej dostupnosti pre pôdy a povrchové vody sa dá v posúdení rizík pre životné prostredie zaviesť, oprava nie je možná pre výpočet hodnôt PEC pre sedimenty.

Vzhľadom na to, že usmernenia VICH a CVMP^{16,17,18} pre fázu II posúdenia rizík veterinárnych liekov pre životné prostredie nie sú primárne vypracované pre anorganické molekuly, mnohé predpoklady a modely expozície opísané v usmerneniach nie sú vhodné pre látky, ako je zinok. Výbor tiež usudzuje, že variabilita pôdných charakteristík (*t. j.* druhov pôdy) spôsobuje zmenu v rozklade a správaní zinku. V ideálnom prípade by to malo vyriešiť posúdenie expozície, pričom treba vziať do úvahy realistickú najhoršiu možnú situáciu, pokiaľ ide o príslušné postihnuté zložky životného prostredia. Výbor CVMP usúdil, že vo väčšine posúdení rizík predložených pre príslušné lieky sa zistili nedostatky v použitých modeloch rozkladu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Huvepharma, použil pri posúdení expozície lieku Gutal pragmatický prístup a vzal na vedomie výsledky modelu, ktorý použil úrad EFSA (stredný dynamický model pre kovy (IDMM) od Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ na odhad expozície životného prostredia v dôsledku používania oxidu zinočnatého ako prídavku do krmiva.

Na základe modelu IDMM, ktorý predpovedá dlhodobú hmotnostnú rovnováhu kovov s definovanými vstupmi (napr. spotreba veterinárnych liekov) a výstupmi (napr. zber plodiny, starnutie), sa dospelo k záveru, že zinok sa akumuluje v pôde po nepretržitej aplikácii hnoja z liečených zvierat a najohrozenejšie sú kyslé pieskové pôdy, pretože tieto pôdy majú tendenciu akumulovať zinok rýchlejšie než iné druhy pôdy a majú aj vyššie odvodňovanie a únik zinku do povrchových vôd. Existujú mnohé neistoty spojené s použitím modelu IDMM na predpoveď expozície životného prostredia zinku pri používaní veterinárnych liekov, ako je hydrologický účinok, rozpustený organický uhlík a starnutie kovov. Keďže tento model nemal výbor CVMP k dispozícii, nedá sa zhodnotiť relevantnosť štandardných vstupných parametrov a model sa nedá použiť pre údaje vyplývajúce z konkrétnych aplikačných dávok pre zinok. Expozícia pri použití aplikačných dávok, ktoré sa považujú za relevantné pri používaní veterinárnych liekov obsahujúcich zinok, sa preto vypočítala z vopred definovaných dávok zaťaženia modelu IDMM. Okrem toho, vzhľadom na vyššie aplikačné dávky, ako sú dávky uvádzané pri

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

¹⁹ Monteiro SC, Lofts S, Boxall ABA. 2010. Pre-Assessment of Environmental Impact of Zinc and Copper Used in Animal Nutrition. Report to the European Food Safety Authority - [link](#)

použití modelu IDMM (EFSA, 2012)²⁰, je potrebná extrapolácia a vzťah medzi dávkou zaťaženia zinkom a hodnotami PEC vypočítanými na základe modelu IDMM nie je lineárny, čo by mohlo spochybníť platnosť hodnôt PEC extrapolovaných na najvyššie aplikačné dávky zinku. Napriek týmto nejasnostiam a vzhľadom na to, že lepšia možnosť neexistuje, usudzuje sa, že model IDMM sa môže použiť na získanie prijateľného posúdenia rizika použitia lieku Gutal alebo akéhokoľvek iného veterinárneho lieku obsahujúceho zinok pre životné prostredie. Okrem toho bola validácia modelu IDMM vykonaná porovnaním predpovedí modelu s publikovanými údajmi o monitorovaní údajov pre aplikácie zinku. Aj keď sú k dispozícii len obmedzené údaje, z výsledkov vyplýva, že predpovedané koncentrácie zinku v pôde sú správne, menej správne sú však v povrchových vodách a sedimente. Okrem toho, keďže úrad EFSA prijal model IDMM na posúdenie expozície zinku, tento model môže sa považovať za relevantný pre posúdenie veterinárnych liekov z hľadiska posúdenia expozície životného prostredia.

Hodnotenie rizík

Na základe údajov o lieku Gutal s cieľom posúdiť riziko pre každú zložku po dlhodobej aplikácii hnoja na pôdu sa hodnoty PEC a PNEC pre každý scenár FOCUS²¹ porovnali v troch časových bodoch (roky: 2020, 2040, 2060). Použili sa dve aplikačné dávky: aplikačná dávka 7 kg zinku ha⁻¹ a⁻¹ a nižšia aplikačná dávka 4 kg zinku ha⁻¹ a⁻¹. Tieto aplikačné dávky sa vybrali preto, lebo boli jediné uvedené v štúdií Monteiro *et al.* (2010) pre prídavky do krmiva obsahujúceho oxid zinočnatý a nepredstavujú najhorší možný scenár pre veterinárne lieky obsahujúce oxid zinočnatý, ktoré by mali byť v rozsahu 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. V suchozemskom a vodnom prostredí sa zistilo riziko (RQ >1) v 4 z 19 scenárov a v 5 z 15 scenárov po roku 2060 pre aplikačnú dávku v najhoršom prípade a nižšiu aplikačnú dávku. Pre dva zo scenárov FOCUS (kyslé pieskové pôdy) boli koeficienty RQ >1 pre obe dávky zaťaženia vo všetkých časových bodoch. Vo všetkých scenároch FOCUS pre sedimenty sa zistilo riziko pre obe dávky zaťaženia a vo všetkých časových bodoch. Výsledky posúdenia rizík lieku Gutal pre životné prostredie odzrkadľujú záver úradu EFSA o zinku, *t. j.* existuje potenciálna obava týkajúca sa životného prostredia súvisiaca s vodným prostredím (vrátane sedimentu) s kyslými, pieskovými, dobre odvodňovanými pôdami, ktoré sú týmito postupmi najohrozenejšie.

S cieľom lepšie označiť riziká, ktoré predstavujú aplikačné dávky považované za obzvlášť významné, ak sa liek Gutal použije v dávkach 8,2 kg zinku ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg zinku ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg zinku ha⁻¹ a⁻¹ a 2,8 kg zinku ha⁻¹ a⁻¹, boli koeficienty RQ extrapolované (lineárne) z aplikačných dávok 4 a 7 kg zinku ha⁻¹ a⁻¹. Táto lineárna extrapolácia je problematická, pretože zahrnuté procesy nie sú lineárne. Získané informácie signalizujú existenciu chýb, ktoré sú markantnejšie pre prostredie sedimentov a pri nižších zaťaženiach. Napriek týmto nejasnostiam sa vzhľadom na povahu účinnej látky ako anorganickej molekuly a problémov zistených počas aplikačného postupu z hľadiska posúdenia rizika zlúčeniny, ktorá nie je zahrnutá v súčasnom usmernení CVMP/VICH pre životné prostredie, môže akceptovať, že odhad hodnôt PEC extrapolovaných z výstupov modelu IDMM ponúka prijateľný obraz o expozícii životného prostredia na použitie pri charakterizácii rizík lieku Gutal.

Aj keď sa hodnoty PEC pre všetky zložky nedajú overiť, pretože model IDMM nie je k dispozícii, celkovo sa javia pomerne konzervatívne, keďže sa zvažuje prijateľný scenár najhoršej možnej expozície, *t. j.* nepretržitá aplikácia nezriedeného hnoja do roku 2060. Pokiaľ ide špeciálne o hodnoty PEC sedimentov, neberú sa na vedomie faktory akumulácie (napr. usadzovanie, resuspendovanie a zahrabávanie zinku), predpokladá sa, že nanosené sedimenty predstavujú usadené sedimenty a nezohľadňuje sa obsah kyslých prchavých sulfidov. Kyslé prchavé sulfidy môžu znižovať biologickú dostupnosť zinku a hoci sa ich obsah mení, v prípade vzniku sulfidov zinku sa hodnoty PNEC môžu významne prekročiť, kým sa pozorujú nežiaduce účinky.

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](#)

Výsledkom kombinácie konzervatívnych hodnôt PNEC (ktoré nezohľadňujú biologickú dostupnosť) a PEC môže byť nadhodnotenie rizika, ktoré predstavujú zinkové sedimenty. Najspoľahlivejšie sú hodnoty PEC modelu IDMM pre pôdne prostredie, nižšia je spoľahlivosť pre povrchové vody a potom pre sedimenty. Je však zrejmé, že pre všetky zložky budú kvocienty RQ prekročené buď ihneď (sediment), alebo neskôr (pôda, podzemné a povrchové vody) a tieto riziká sa musia riešiť. Keďže zinok je kov, všeobecné predpoklady, ktoré sa zvyčajne aplikujú na degradáciu, nie sú aplikovateľné. Preto ak sa prekročia kritické koncentrácie, riziko bude ťažké zvrátiť.

Celkovo je zrejmé, že dlhodobé nepretržité používanie veterinárnych liekov s obsahom zinku povedie k postupnému čistému prieniku zinku do životného prostredia. Bez ohľadu na to, ktorý model a aplikačné dávky sa použijú, riziko pre životné prostredie je predpovedané ($RQ \geq 1$) a je len otázkou času, kým budú riziká prítomné vo všetkých zložkách životného prostredia, ak sa hnoj od ošipáných liečených veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý bude aplikovať na pôdu.

Počas postupu pri predložení podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES pre liek Gutral (EMA/V/A/108) neboli k dispozícii podporné terénne štúdie skúmajúce akumuláciu zinku v pôdach. Pre tento postup pri predložení podnetu a na podporu posúdenia rizík zinku vyplývajúcich z jeho perorálneho používania ako veterinárneho lieku u zvierat určených na produkciu potravín Bak *et al.* (2015)²² analyzovali obdobie v trvaní 28 rokov po aplikácii hnoja ošipáných. Z údajov vyplýva, že použitie hnoja ošipáných na pôdy viedlo k významnému zvýšeniu koncentrácií zinku v pôde, najmä v poslednom monitorovanom období (1998 až 2014). V 45 % všetkých vzoriek pôdy boli už prekročené hodnoty PNEC. V pieskových pôdach boli hodnoty PNEC prekročené v 66 % všetkých prípadoch. Treba vziať na vedomie, že biologická dostupnosť sa neposudzovala, ale hodnoty PNEC použité v tejto štúdii boli vyššie (nie celkom najhorší prípad) než hodnoty uvedené v správe EU RAR, a že ročná aplikácia hnoja bola založená na hodnote 140 kg/N/ha/rok, čo je nie je celkom najhorší prípad než európsky limit pre ohrozené pôdy 170 kg/N/ha/rok. Autori okrem toho dospeli k záveru, že súčasné používanie zinku v produkcii ošipáných v Dánsku môže viesť k vylúhovaniu zinku z polí hnojených hnojom ošipáných do vodného prostredia v koncentráciách, ktoré môžu predstavovať riziko pre vodné druhy. V tejto dánskej národnej monitorovacej štúdii sa potvrdzujú výsledky získané s použitím modelu IDMM a usmernení výboru CVMP, že používanie veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý vedie k významnému zvýšeniu koncentrácií zinku v pôde (čo sa napokon odzrkadlí v koncentráciách vo vode). Používanie veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý teda prispieva k tomu, že v hnoji je prítomných asi 30 % celkového zinku. Len vzhľadom na týchto 30 % je už identifikované riziko pre pôdy v Dánsku.

Opatrenia na zmiernenie rizík

Aj keď sú nejasnosti v súvislosti s lineárnou extrapoláciou výsledkov modelu IDMM, uznáva sa, že hodnoty PEC extrapolované z výsledkov modelu IDMM ponúkajú odôvodnený obraz expozície životného prostredia na použitie pri charakterizácii rizík veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na použitie pre zvieratá určené na produkciu potravín. V súčasnosti nie je jasné, čo predstavuje odôvodnený najhorší expozičný scenár pri aplikovanej dávke hnoja. Napriek tomu boli pre každú zložku identifikované riziká pre niektoré scenáre pre každú preskúmanú aplikačnú dávku. Hoci sú navrhnuté opatrenia na zmiernenie rizík (riedenie hnoja a vzdialenosť od povrchových vôd) pri použití týchto liekov, súčasné pravidlá EÚ a správna poľnohospodárska prax pre aplikáciu hnoja, spôsob chovu cieľových zvierat a manažment hnoja v súlade s usmernením CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) a boli odporúčané pre postup pri predložení podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82 pre liek Gutral (EMA/V/A/108) s cieľom znížiť akumuláciu zinku v každom prostredí, nedá sa zaručiť, že dokážu účinne odstrániť bezprostredné alebo budúce riziká pre životné prostredie identifikované v posúdení

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](#)

rizík, ale iba oddialia celkovú akumuláciu zinku v životnom prostredí (t. j. čas, keď hodnoty PEC prekročia hodnoty PNEC). To sa týka nielen fariem, na ktorých sa nemôže riediť hnoj, ale aj fariem, na ktorých sa hnoj môže riediť. Aj keď sa počas uvedeného postupu pri predložení podnetu pre liek Gutal uvažovalo o možnosti, že hnoj sa nebude aplikovať na rovnakú oblasť pôdy počas rokov nasledujúcich za sebou s cieľom spomaliť akumuláciu zinku ako možné opatrenie na zmiernenie rizík, a napriek tomu, že je to v súlade s kritériami uvedenými v diskusnom dokumente výboru CVMP o opatreniach na zmiernenie rizík²³, môže byť ťažké zaviesť to do praxe nielen v prípadoch, keď nie je možné aplikovať hnoj liečených zvierat na rôzne oblasti pôdy, ale aj vzhľadom na obchodovanie s hnojom medzi členskými štátmi a možnosť použitia hnoja obsahujúceho vysoké koncentrácie oxidu zinočnatého na ohrozené druhy pôdy.

Pokiaľ ide o opatrenie na zmiernenie rizík s cieľom dodržať miestne alebo vnútroštátne pravidlá pre minimálnu vzdialenosť od otvoreného zdroja vody, v ktorej sa má hnoj aplikovať, výbor CVMP usúdil, že by to bolo aplikovateľné len na prevenciu priameho prenikania do vodných tokov, ale neovplyvnilo by to prenikanie zinku na povrch vôd a do pitnej vody prostredníctvom procesov lúhovania a úniku.

Výbor CVMP preto usudzuje, že vzhľadom na celkové dostupné údaje sa nemôžu zavedením uvedených dvoch opatrení na zmiernenie rizík účinne kontrolovať riziká pre životné prostredie identifikované na základe pokračujúcej ročnej akumulácie zinku v pôde v dôsledku aplikácie hnoja na poľnohospodársku pôdu. Uvedené opatrenia na zmiernenie rizík len oddialia riziká identifikované vo všetkých zložkách životného prostredia, ak sa bude na pôdu aplikovať hnoj ošipáných liečených veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý.

Riziká (súbežnej) selekcie rezistentných baktérií

Podľa nedávno uverejnených údajov by zinok používaný pri chove zvierat mohol podporovať šírenie antibiotickej rezistencie v dôsledku súbežnej rezistencie. V niekoľkých uverejnených štúdiách sa preukázala (počas *in vivo* experimentov alebo pri skúmaní izolátov zo životného prostredia) korelácia medzi vysokými dávkami suplementácie zinkom v potrave a rozvojom antimikrobiálnej rezistencie. Vzhľadom na chýbajúce poznatky však význam týchto zistení pre zdravie zvierat a verejnosti stále nie je jasný.

Zníženie používania antimikrobiálnych liekov na liečbu hnačky u prasiatok po odstavení pravdepodobne zníži selektívny tlak na rozvoj antimikrobiálnej rezistencie. Nepredpokladá sa však, že možné zníženie používania antimikrobiálnych liekov sekundárne po používaní oxidu zinočnatého bude v tomto prípade „ďalším prínosom“. Používanie oxidu zinočnatého môže podporiť selekciu baktérií exprimujúcich zinkovú rezistenciu. Preukázalo sa, že gén zinkovej rezistencie *czrC* sa vyskytuje na SCCmec mikroorganizmu *Staphylococcus aureus* rezistentného na meticilín (MRSA) a preukázalo sa, že používanie zinku vedie k súbežnej selekcii MRSA nesúceho tento gén (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Zdá sa však, že zvýšený výskyt MRSA počas podávania oxidu zinočnatého prasiatkam je čiastočne prechodný (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Suplementácia zinkom môže priamo ovplyvniť aj profily antimikrobiálnej rezistencie baktérií prostredníctvom iných mechanizmov na základe práce o *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Na doplnenie ostatných chýbajúcich údajov v tejto oblasti a na potvrdenie týchto účinkov je však potrebných viac štúdií.

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

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

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

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.

V súčasnosti nie je k dispozícii podrobné posúdenie rizík na preskúmanie rizika (rizík) súvisiaceho so súbežnou selekciou antimikrobiálnej rezistencie v dôsledku používania oxidu zinočnatého. Vzhľadom na neprítomnosť viacerých údajov preto nemožno ďalej charakterizovať riziko pre zdravie verejnosti a zvierat. Na základe predložených údajov sa identifikovalo nebezpečenstvo pre zdravie ľudí a zvierat, ale v súčasnosti toto riziko nie je kvantifikovateľné.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Posúdenie prínosu

Priame terapeutické prínosy

Predložené údaje podporujú používanie veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na prevenciu hnačky u prasiatok po odstavení v dávke 100 mg/kg telesnej hmotnosti denne (čo zodpovedá 2 500 ppm zinku v krmive) počas 14 dní. Dostupné údaje nezahŕňali multicentrickú terénnu SKP štúdiu, ktorá sa uskutočnila v niekoľkých geografických oblastiach Európy a u zvierat reprezentujúcich rôzne postupy chovu.

Odporúčaná dĺžka liečby

Dostupné informácie podporujú trvanie liečby 12 až 14 dní na prevenciu hnačky u prasiatok po odstavení. Zdá sa, že podávanie lieku v trvaní jeden týždeň nie je dostatočne účinné a nie je odôvodnené ani trvanie liečby dlhšie než 14 dní.

Trvanie ochranného účinku

Trvanie ochranného účinku sa skúmalo len v jednej štúdií (Johansen *et al.* (2007), v ktorej bolo obdobie sledovania približne 41 dní. Po skončení suplementácie oxidom zinočnatým na 14. deň sa však do krmiva pridali kyseliny, a preto sa nemohli počas obdobia sledovania vyhodnotiť účinky každej zložky. Preto pokračujúci prínos oxidu zinočnatého po skončení liečby stále nie je jasný.

Stanovenie konkrétnych podmienok

- Etiológia pozorovanej hnačky nebola stanovená vo väčšine predložených štúdií. Špecifický účinok (na niektoré patogény) alebo nešpecifický účinok (lokálny účinok na tráviaci trakt) teda nie je úplne objasnený. Zdá sa preto, že indikácia by sa mala obmedziť na prevenciu nešpecifickej hnačky po odstavení, *t. j.* indukovanej postupom odstavenia v určitých podmienkach chovu. Stále však existuje potenciálne riziko nadmerného používania oxidu zinočnatého, keďže nemožno predpovedať, u ktorých zvierat sa vyvinie hnačka, lebo niektoré prípady hnačky po odstavení sú len prechodné a mierne a nemajú vplyv na celkový zdravotný stav zvierat.
- Na základe predložených štúdií sa u odstavených prasiatok vo veku 3 – 4 týždne preukázala účinnosť vysokého obsahu oxidu zinočnatého v krmive v konkrétnych podmienkach chovu (intenzívny chov, ustajnenie vnútri, zoskupenie prasiatok z rôznych vrhov/rôzneho pôvodu v ohradách, predčasné oddelenie od matky, náhly prechod z mlieka na krmivo na báze cereálií). Účinnosť u prasiatok odstavených neskôr nie je zdokumentovaná ani v menej intenzívnych podmienkach chovu.
- Neprítomnosť multicentrickej terénnej štúdie uskutočnenej v rôznych európskych krajinách podľa zásad SKP na otestovanie účinnosti takýchto liekov v rôznych terénnych podmienkach neumožňuje definovať indikáciu presnejšie než „hnačka po odstavení“, ani vyvodiť záver o účinnosti liekov v situáciách, ak je príčinou konkrétny patogén (patogény), ani v iných situáciách, ako je napr. odstavenie prasiatok vo veku 3 – 4 týždne. V súčasnosti je stále ťažké definovať situácie, v ktorých lieky obsahujúce oxid zinočnatý budú alebo nebudú prínosom.

Liečba hnačky u prasiatok po odstavení

Vzhľadom na neprítomnosti údajov nie je podporená indikácia „liečba hnačky u prasiatok po odstavení“.

Kombinácia oxidu zinočnatého a kolistínu alebo sulfaguanidínu

Na základe predložených údajov nie sú odôvodnené kombinácie oxidu zinočnatého odporúčané na prevenciu nešpecifickej hnačky počas obdobia odstavenia s nejakou antimikrobiálnou látkou odporúčanou na liečbu a metafylaxiu hnačky vyvolanej cieľovým patogénom (patogénmi).

Ďalšie prínosy

Zníženie globálneho používania antibiotík

Oxid zinočnatý je povolený niekoľko rokov v niektorých členských štátoch EÚ a skúsenosti v niektorých týchto krajinách naznačujú, že používanie oxidu zinočnatého môže korelovať s menším rozsahom zníženia používania kolistínu než sa v minulosti očakávalo, okrem toho, že zinok používaný pri chove zvierat by mohol hrať úlohu pri zvýšení rozvoja antibiotickej rezistencie v dôsledku súbežnej rezistencie.

Boli predložené nedostatočné údaje o potenciálnom vplyve používania oxidu zinočnatého na zníženie používania antibiotík, a preto sa v tomto smere nemôžu vyvodiť žiadne závery.

Posúdenie rizík

Antimikrobiálna rezistencia

Podľa nedávno uverejnených údajov by zinok používaný pri chove zvierat mohol podporovať šírenie antimikrobiálnej rezistencie (MRSA) v dôsledku súbežnej rezistencie. V niekoľkých uverejnených štúdiách sa preukázala (počas *in vivo* experimentov alebo pri skúmaní izolátov zo životného prostredia) silná korelácia medzi vysokými dávkami suplementácie zinkom v potrave a zvýšeným výskytom baktérií rezistentných voči antimikrobiálnym liekom. Zdá sa, že oxid zinočnatý podávaný vo vysokých dávkach môže súbežne selektovať antimikrobiálnu rezistenciu, čo je jav, ktorý sa preukázal *in vivo* v prípade LA-MRSA ST398. Tieto účinky sa však pozorovali len na začiatku liečby.

V súčasnosti nie je k dispozícii podrobné posúdenie rizík na preskúmanie rizika (rizík) súvisiaceho so súbežnou selekciou antimikrobiálnej rezistencie v dôsledku používania oxidu zinočnatého. Vzhľadom na neprítomnosť viacerých údajov preto nemožno ďalej charakterizovať riziko pre zdravie verejnosti a zvierat. Na základe predložených údajov sa identifikovalo nebezpečenstvo pre zdravie ľudí a zvierat, ale v súčasnosti toto riziko nie je kvantifikovateľné.

Tolerancia

Uskutočnila sa štúdia bezpečnosti cieľových zvierat v odporúčanej dávke (100 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas 14 dní) a nepozorovali sa žiadne významné vedľajšie účinky. Pri vyššej dávke (3-násobok odporúčanej dávky počas 28 dní) sa pozorovali významné účinky (vplyv na rýchlosť rastu, klinické príznaky). Bezpečnostné rozpätie sa môže považovať za nižšie než 3-násobok odporúčanej dávky.

Životné prostredie

Z údajov vyplýva, že ročná aplikácia hnoja pochádzajúceho z fariem, na ktorých sú zvieratá liečené veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý, vedie k postupnému a nepretržitému zvyšovaniu obsahu zinku v pôdných, vodných a sedimentových systémoch. Vzhľadom na prirodzenú povahu zinku (neprchavosť a nedegradovateľnosť) možnosť, že hodnoty PNEC budú nakoniec prekročené následkom dlhodobej a nepretržitej aplikácie hnoja z liečených zvierat na pôdu, vyvoláva vážne obavy o životné prostredie najmä vo vzťahu k najohrozenejším druhom pôdy (kyslé a pieskové pôdy a pôdy s voľným

odtokom) a organizmom vo vodnom prostredí. V tomto posúdení, ktoré zohľadňuje len expozíciu zinku vyplývajúcu z veterinárnych liekov, je stanovené toto zvýšenie koncentrácií zinku v pôde a následné riziká identifikované pre vybrané zložky. V tomto posúdení rizika pre životné prostredie sa nezohľadňovali potenciálne ďalšie expozičné koncentrácie, napr. z aditív krmív obsahujúcich zinok alebo iných priemyselných zdrojov. Kontamináciu pôdy a vodných systémov ťažkými kovmi, ako je zinok, je v súčasnosti ťažké napraviť existujúcimi technológiami. Výbor CVMP uznáva, že frakciu zinku pridávanú do pôdy aplikáciami hnoja prijímú rastliny a môže byť mineralizovaná a zachytená v časticach pôdy, čím sa stane nedostupnou.

Ak sa súčasná prax v blízkej budúcnosti nezmení, nepretržitá aplikácia hnoja z liečených zvierat povedie do roku 2060 k rizikám (definované hodnotami RQ >1) stanoveným v prípade 4 z 19 pôdných scenárov, 5 z 15 pre povrchovú vodu a v prípade všetkých 15 scenárov pre sedimenty. V skoršom čase (rok 2020) bolo identifikované riziko v dvoch z 15 scenárov pre povrchové vody (kyslé, pieskové pôdy) a vo všetkých 15 scenároch pre sedimenty. Berie sa však na vedomie, že úroveň nejasnosti charakterizácie rizika pre sedimenty je podstatne vyššia než pre pôdy a povrchové vody vzhľadom na to, že úvahy o biologickej dostupnosti bolo ťažšie vziať do úvahy.

Tento trend akumulácie zinku v poľnohospodárskych pôdach v dôsledku veterinárneho používania oxidu zinočnatého nedávno uverejnili Bak *et al.* (2015). V tejto správe údaje z monitorovania pôd v Dánsku preukázali, že použitie hnoja od ošípaných na pôdy viedlo k významnému zvýšeniu celkových koncentrácií zinku v pôde, najmä v poslednom monitorovanom období od roku 1998 do roku 2014. V 45 % všetkých vzoriek pôdy boli už prekročené hodnoty PNEC. V pieskových pôdach boli hodnoty PNEC prekročené v 66 % všetkých prípadoch. Treba vziať na vedomie, že hodnoty PNEC použité v tejto štúdii sú prispôbené situácii v Dánsku a môžu byť nižšie (viac najhorších prípadov) v iných častiach Európy s inými druhmi pôdy. Autori tejto správy dospeli tiež k záveru, že súčasné používanie zinku v produkcii ošípaných v Dánsku môže viesť k vylúhovaniu zinku z polí hnojených hnojom ošípaných do vodného prostredia v koncentráciách, ktoré môžu predstavovať riziko pre vodné druhy.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík

V prípade všetkých zložiek boli identifikované riziká pre niektoré scenáre v skúmaných aplikačných dávkach. Hoci sú uvedené navrhnuté opatrenia na zmiernenie rizík pri použití týchto liekov, súčasné pravidlá EÚ a správna poľnohospodárska prax pre aplikáciu hnoja, spôsob chovu cieľových zvierat a manažment hnoja v súlade s usmernením CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) a boli odporúčané pre postup pri predložení podnetu pre liek Gutal podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES (EMEA/V/A/108) s cieľom znížiť akumuláciu zinku v každom prostredí, nedá sa zaručiť, že účinne odstráni bezprostredné alebo budúce riziká pre životné prostredie identifikované v posúdení rizík, ale len oddialia celkovú akumuláciu zinku v životnom prostredí (*t. j.* čas, keď hodnoty PEC prekročia hodnoty PNEC). To sa týka nielen fariem, na ktorých sa nemôže riediť hnoj, ale aj fariem, na ktorých sa hnoj môže riediť. Počas uvedeného postupu pre liek Gutal sa vzala na vedomie možnosť neaplikovať hnoj na rovnakú oblasť pôdy počas rokov nasledujúcich za sebou s cieľom spomaliť akumuláciu zinku ako možné opatrenie na zmiernenie rizík. Aj keď je to v súlade s kritériami, ktoré sú uvedené v diskusnom dokumente výboru CVMP o opatreniach na zmiernenie rizík, mohlo by to byť ťažké nielen v prípadoch, keď nebude možné aplikovať hnoj liečených zvierat na rôzne oblasti pôdy, ale aj vzhľadom na obchodovanie s hnojom medzi členskými štátmi EÚ a možnosť použiť na ohrozené druhy pôdy hnoj obsahujúci vysokú koncentráciu oxidu zinočnatého.

Pokiaľ ide o opatrenie na zmiernenie rizík s cieľom dodržať miestne alebo vnútroštátne pravidlá pre minimálnu vzdialenosť od otvoreného zdroja vody, v ktorej sa má hnoj aplikovať, výbor CVMP usúdil, že by to bolo aplikovateľné len na prevenciu priameho prenikania do vodných tokov, ale neovplyvnilo by to prenikanie zinku do povrchových vôd a do pitnej vody prostredníctvom procesov lúhovania a úniku.

Výbor CVMP preto usudzuje, že riziká pre životné prostredie identifikované na základe ročnej akumulácie zinku v pôde v dôsledku aplikácie hnoja na poľnohospodársku pôdu sa nemôžu kontrolovať len zavedením uvedených opatrení na zmiernenie rizík. Aj po zavedení uvedených opatrení na zmiernenie rizík bude len otázkou času, kým budú riziká prítomné vo všetkých zložkách životného prostredia, ak sa bude na pôdu aplikovať hnoj ošípaných liečených veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý.

Hodnotenie a závery vzhľadom na pomer prínosu a rizika

Oxid zinočnatý sa považuje za prínos pre prevenciu hnačky u prasiatok po odstavení (*t. j.* zníženie výskytu hnačky počas obdobia odstavenia). Tento prínos oxidu zinočnatého sa preukázal v dávke 100 mg/kg telesnej hmotnosti denne (čo zodpovedá 2 500 ppm v krmive) podávanej počas 12 – 14 dní po odstavení.

Predložené údaje nepodporujú liečbu hnačiek u prasiatok po odstavení.

Bezpečnostné rozpätie pre cieľové zvieratá v uvedenej dávke je relatívne úzke, ale prijateľné.

Podľa nedávno uverejnených údajov by zinok používaný pri chove zvierat mohol zvýšiť výskyt baktérií rezistentných voči antibiotikám v dôsledku súbežnej selekcie antimikrobiálnej rezistencie. V niekoľkých uverejnených štúdiách sa preukázala počas *in vivo* experimentov alebo pri skúmaní izolátov zo životného prostredia korelácia medzi vysokými dávkami suplementácie zinkom v potrave a výskytom baktérií rezistentných voči antimikrobiálnym liekom (LA-MRSA) alebo multirezistentných bakteriálnych klonov (*E. coli*). V súčasnosti nie je k dispozícii podrobné posúdenie rizík na preskúmanie rizika (rizík) súvisiaceho so súbežnou selekciou génov antimikrobiálnej rezistencie v dôsledku používania oxidu zinočnatého. Preto vzhľadom na neprítomnosť viacerých údajov nemožno ďalej charakterizovať riziko pre zdravie verejnosti a zvierat. Na základe predložených údajov sa identifikovalo nebezpečenstvo pre zdravie ľudí a zvierat, ale v súčasnosti toto riziko nie je kvantifikovateľné.

V dôsledku akumulácie zinku boli identifikované riziká pre všetky zložky životného prostredia, buď bezprostredné (sediment, niektoré druhy pôdy a povrchových vôd) alebo neskoršie (iné druhy pôd, podzemné a povrchové vody). Zinok v životnom prostredí nedegraduje a ak je stanovená záťaž zinkom v životnom prostredí, je ťažké zvrátiť ju existujúcimi technológiami.

Výbor CVMP usudzuje, že riziká pre životné prostredie identifikované na základe ročnej akumulácie zinku v pôde v dôsledku aplikácie hnoja na poľnohospodársku pôdu sa nemôžu kontrolovať opatreniami na zmiernenie rizík.

Výbor CVMP preto počas zasadnutia v decembri 2016 usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín je negatívny, keďže prínosy oxidu zinočnatého pre prevenciu hnačky u ošípaných neprevyšujú riziká pre životné prostredie. Výbor uznal, že existuje riziko súbežnej selekcie génov rezistencie súvisiace s používaním oxidu zinočnatého, ale v súčasnosti toto riziko nie je kvantifikovateľné.

4. Postup opätovného preskúmania

Na základe stanoviska výboru CVMP z 8. decembra 2016 k tomuto postupu pri predložení podnetu niekoľko držiteľov povolenia na uvedenie na trh (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., Andrés Pinaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. a Vetpharma Animal Health S.L.) požiadalo o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CVMP.

Odôvodnenia opätovného preskúmania držiteľov povolenia na uvedenie na trh boli predložené do 6. februára 2017.

Niektoré odôvodnenia opätovného preskúmania, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa týkali úvah procedurálnej a právnej povahy. Treba však vziať na vedomie, že výbor CVMP je vedecký výbor a že hoci pôsobí v rámci právnych predpisov Únie regulujúcich veterinárne lieky, nemôže diskutovať o špecifickej podstate procedurálnych a právnych aspektov administratívnych postupov ustanovených v právnych predpisoch. Procedurálne a právne úvahy teda nie sú v kompetencii výboru CVMP; výbor CVMP preto počas opätovného preskúmania súčasného postupu pri predložení podnetu vzal na vedomie len vedecké odôvodnenia opätovného preskúmania držiteľov povolenia na uvedenie na trh.

Záver výboru týkajúce sa bodov uvedených vo vedeckom odôvodnení držiteľov povolenia na uvedenie na trh sú uvedené ďalej.

Spoločnosť aniMedica GmbH

Vedecké odôvodnenie opätovného preskúmania spoločnosti aniMedica bolo zamerané na prínosy súvisiace s používaním ich liekov (veterinárne lieky obsahujúcej kolistín sulfát a oxid zinočnatý), na riziká (súbežnej) selekcie génov rezistencie a na riziká pre životné prostredie súvisiace s používaním ich liekov.

Dávkovanie veterinárnych liekov od spoločnosti aniMedica (denná dávka 1 g lieku na 5 kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá 5 mg kolistín sulfátu a 96 mg oxidu zinočnatého na kg telesnej hmotnosti počas 5 – 7 dní) znamená, že koncentrácia oxidu zinočnatého v krmive bude 3 000 ppm (približne 2 400 ppm zinku). Výbor CVMP potvrdil, že v takomto množstve sa oxid zinočnatý nemôže považovať len za pomocnú látku, a vzhľadom na to, že oxid zinočnatý je v uvedených liekoch (Enteroxid N AMV aniMedica a aniMedica Enteroxid N) prítomný vo vysokej koncentrácii, klasifikácia tejto látky ako pomocnej látky alebo účinnej látky nie je relevantná. Okrem toho, prasiatka boli odstavené vo veku 3 – 4 týždne (t. j. s hmotnosťou 7 – 8 kg), ale nárok uvedených liekov je pre ošipané s telesnou hmotnosťou do 40 kg. Klinický význam oxidu zinočnatého pre zníženie výskytu hnačky zapríčinennej baktériou *E. coli* pre tieto ťažšie ošipané nie je známy. Výbor usúdil, že monoterapii by bol dostatočný na zmiernenie klinickej hnačky, ak by sa používal sedem dní v tesnej nadväznosti na odstavenie, ak je primárnou príčinou hnačky baktéria *E. coli*. Treba vziať na vedomie, že neboli k dispozícii žiadne informácie podporujúce podávanie oxidu zinočnatého v trvaní siedmich dní. V skúšaníach, v ktorých sa oxid zinočnatý podával len sedem dní v odporúčanej dávke, sa nepreukázal významný účinok.

Výbor CVMP usúdil, že kombinácie oxidu zinočnatého odporúčané na prevenciu nešpecifickej hnačky počas obdobia odstavenia s nejakou antimikrobiálnou látkou odporúčanou na liečbu a metafylaxiu hnačky vyvolanej cieľovým patogénom (patogénmi) nie sú odôvodnené.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uvádza, že výhrady týkajúce sa antimikrobiálnej rezistencie súvisiacej s vysokou dávkou oxidu zinočnatého sa nevzťahujú na ich lieky a väčšina výhrad je hypotetická. Výbor CVMP neakceptuje tieto argumenty, ak lieky držiteľa povolenia na uvedenie na trh súvisia s rovnakým úmerným rizikom selekcie baktérií rezistentných voči antimikrobiálnym liekom ako monoproducty obsahujúce oxid zinočnatý.

Výbor CVMP nemôže podporiť nárok držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ktorý uvádza, že stanovenie rizík pre životné prostredie má byť založené len na zohľadnení podmienok v Nemecku, keďže lieky sú povolené vnútroštátne iba v tomto členskom štáte. Výbor CVMP usudzuje, že takýto argument nie je platný vzhľadom na to, že lieky obsahujúce enteroxid sú zahrnuté v tomto postupe podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre veterinárne lieky obsahujúce oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh dospel k záveru, že

množstvo oxidu zinočnatého uvoľnené do životného prostredia pri používaní týchto liekov v Nemecku je výrazne nižšie než v prípade iných dotknutých liekov a je nižšie než stanovená ročná záťaž povolená v Nemecku pre uvoľňovanie zinku do životného prostredia. Hoci si držiteľ povolenia na uvedenie na trh nárokuje na nižšiu expozíciu a ročnú záťaž vyplývajúce z jeho liekov v porovnaní s inými veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý, nepredložil údaje podporujúce kvantitatívne posúdenie rizika a nechal na vedomie skutočnosť, že aj keď je jeho záver o obmedzenom uvoľňovaní oxidu zinočnatého do životného prostredia odhadnutý na základe používania týchto liekov u prasiatok vo veku 3 – 4 týždne (s hmotnosťou 7 – 8 kg), nárok jeho liekov je pre ošípané s telesnou hmotnosťou do 40 kg a liečba ťažších ošípaných by mohla zvýšiť záťaž životného prostredia. Výbor CVMP preto usudzuje, že uvedené posúdenie rizík pre životné prostredie v prípade všetkých monoproduktov obsahujúcich oxid zinočnatý je dostatočné aj na predpovedanie rizík pre životné prostredie vyplývajúcich z používania liekov obsahujúcich enteroxid v EÚ.

Spoločnosť Huvepharma N.V.

Vedecké odôvodnenie opätovného preskúmania spoločnosti Huvepharma bolo zamerané na riziká pre životné prostredie. Výbor CVMP nesúhlasí s argumentom držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že sa pôvodne dospelo k záveru, že pomer prínosu a rizika je pozitívny v prípade postupu podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82 pre liek Gutal (EMA/V/A/108). Počas uvedeného postupu pri predložení podnetu výbor CVMP neuskutočnil úplné posúdenie prínosu a rizika a hoci sa nechal na vedomie terapeutické prínosy lieku Gutal, keďže liek je generický a biologická rovnocennosť s referenčným liekom sa akceptovala, počas pôvodného postupu pri predložení podnetu sa (vzhľadom na rozsah tohto postupu) neposudzovala kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov, vplyv na rozvoj antimikrobiálnej rezistencie a reziduá.

Pokiaľ ide o odôvodnenie opätovného preskúmania, držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa zameriava na výsledky nedávnej štúdie monitorovania pôd v Dánsku, ktoré sú podľa neho nepresvedčivé (Bak *et al.* 2015). Výbor CVMP súhlasí s tým, že táto štúdia sa nemôže použiť sama osebe ako dôkaz, že existujú riziká pre životné prostredie vyplývajúce z používania oxidu zinočnatého v produkcii ošípaných. Táto štúdia však podporuje líniu dôkazov, že používanie oxidu zinočnatého ako veterinárneho lieku v chove ošípaných povedie k postupnej akumulácii v poľnohospodárskych pôdach, čím sa napokon nielenže prekročia bezpečné koncentrácie zinku v pôde, ale aj v sedimente a vo vodných systémoch. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol tiež aspekty biologickej dostupnosti v pôde na základe výpočtu hodnôt PNEC_{biologicky dostupné} pre 19 európskych pôd s použitím kalkulačky spoločnosti Arche na výpočet hodnôt PNEC v pôde. Výbor CVMP však nemohol stanoviť platnosť uvedených hodnôt PNEC, pretože kalkulačky spoločnosti Arche na výpočet hodnôt PNEC v pôde a súbor príslušných vstupných parametrov nemal výbor CVMP k dispozícii počas pôvodného posúdenia. Výbor CVMP uznáva dôležitosť biologickej dostupnosti, keď ide o toxicitu kovov, a usudzuje, že hoci by rôzne modely mohli zohľadniť biologicky dostupnú frakciu oxidu zinočnatého a mohol by sa vyvodiť záver o mierne odlišných časových rámcoch, keď (t. j. v určitom roku) sa predpokladá výskyt rizík pre životné prostredie, žiadny z týchto modelov nepodporuje predpoklad, že pri používaní oxidu zinočnatého ako veterinárneho lieku nevznikne žiadne riziko, ani že zinok v pôde sa nestane biologicky dostupným pre pôdu, vodu alebo vodné bioty.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh argumentuje aj tým, že zamietnutie opatrení na zmiernenie rizík navrhnutých počas postupu podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82 pre liek Gutal (EMA/V/A/108) nebolo dostatočne zdôvodnené. Výbor CVMP berie na vedomie, že na základe ďalších úvah týkajúcich sa súčasných pravidiel EÚ a správnej poľnohospodárskej praxe v súvislosti s aplikáciou hnoja, spôsobom chovu cieľových zvierat a manažmentom hnoja by pôvodne navrhnuté opatrenia na zmiernenie rizík spomalili akumuláciu zinku v každom prostredí. To by však len oddialilo celkovú akumuláciu zinku v životnom prostredí (t. j. čas, keď hodnoty PEC prekročia hodnoty PNEC), ale vzhľadom na povahu opatrení na zmiernenie rizík súvisiacich so zinkom sa nemôže zaručiť, že dokážu

účinne odstrániť krátkodobé (2020) riziká identifikované v posúdení rizík. Počas uvedeného postupu pri predložení podnetu pre liek Gutal sa vzala na vedomie možnosť neaplikovať hnoj na rovnakú oblasť pôdy počas rokov nasledujúcich za sebou s cieľom spomaliť akumuláciu zinku ako možné opatrenie na zmiernenie rizík. Hoci by sa toto opatrenie na zmiernenie rizík mohlo posudzovať v súlade s kritériami, ktoré sú uvedené v diskusnom dokumente výboru CVMP o opatreniach na zmiernenie rizík (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), výbor CVMP dospel k názoru, že aplikácia tohto opatrenia na zmiernenie rizík v praxi nebude realizovateľná, ak nie je možné aplikovať hnoj liečených zvierat na rôzne oblasti pôdy alebo v prípade obchodovania s hnojom. Existuje tiež možnosť aplikácie hnoja obsahujúceho vysokú koncentráciu oxidu zinočnatého na ohrozené druhy pôdy. Pokiaľ ide o možnosť zníženia rizík s cieľom dodržať miestne alebo vnútroštátne pravidlá pre minimálnu vzdialenosť od otvoreného zdroja vody, v ktorej sa má hnoj aplikovať, výbor CVMP usúdil, že by to bolo aplikovateľné len na obmedzenie priameho prenikania do vodných tokov, ale neovplyvnilo by to prenikanie zinku na povrch vôd prostredníctvom procesov lúhovania a úniku. Výbor CVMP preto usudzuje, že v minulosti odporúčané opatrenia na zmiernenie rizík v rámci postupu podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82 pre liek Gutal (EMA/V/A/108) len oddialia riziká identifikované vo všetkých zložkách životného prostredia, ak sa bude aplikovať na pôdu hnoj ošípaných liečených veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý.

Spoločnosti DSM Nutritional Products (Spojené kráľovstvo) Ltd. a Provimi Ltd.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh informovali agentúru EMA, že nedostali oficiálne oznámenie o zahrnutí ich liekov (Pigzin a ZincoTec) do tohto postupu pri predložení podnetu podľa článku 35. Preto sa vzali na vedomie informácie, ktoré predložili títo držiteľia povolenia na uvedenie na trh vo fáze opätovného preskúmania s cieľom chrániť ich práva.

Vedecké odôvodnenie opätovného preskúmania spoločností DSM Nutritional Products a Provimi bolo zamerané na účinnosť oxidu zinočnatého, na riziká súbežnej selekcie génov rezistencie a na riziká pre životné prostredie.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh nepredložili pôvodné patentované údaje ani klinické skúšania na podporu indikácií a dávky. Väčšina textu bola zameraná na prínosy oxidu zinočnatého pre zdravie a rast. Schválené sú však len indikácie na liečbu a kontrolu hnačky u prasiatok. Niektoré publikácie, ktoré boli predložené na podporu dávky, neboli relevantné, keďže výskum sa zameriaval buď na prínosy oxidu zinočnatého na rast, alebo v klinických skúšaniach sa skúmal oxid zinočnatý spolu s antimikrobiálnymi liekmi. To obmedzuje zameranie na zistenia Poulsena (1995) a Holma (1990)²⁷. V niektorých iných skúšaniach sa v skupinách prasiatok nepozorovala hnačka. V bibliografických odkazoch, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa vyskytovali problémy s rozvrhmi štúdií, ktoré vylučujú podporu dávky 2 500 ppm oxidu zinočnatého v krmive počas 14 dní po odstavení, ako je opísané v schválených indikáciách. Neboli predložené žiadne štúdie na podporu indikácie liečby. Záver je, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh nepredložili žiadne ďalšie údaje, ktoré by zmenili pôvodný záver výboru CVMP, pokiaľ ide o účinnosť. Teda bez ohľadu na nedostatok predložených údajov sa usudzuje, že sa preukázala účinnosť veterinárných liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na prevenciu hnačky u prasiatok po odstavení.

Výbor CVMP uznáva, že LA-MRSA je zriedkavou príčinou infekcie u ošípaných, ale vzniká obava v súvislosti s verejným zdravím v dôsledku vysokého stavu nosiča u ošípaných a prenosu MRSA na potravinové výrobky a na ľudí, ktorí sú s nimi v kontakte (napr. chovatelia ošípaných, veterinári, zamestnanci bitúnkov). Fakt, že LA-MRSA CC398 má v súčasnosti malý vplyv na populácie ľudí, neneguje výhrady v súvislosti s verejným zdravím.

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.

Pokiaľ ide o riziká pre životné prostredie, držiteľia povolenia na uvedenie na trh usudzujú, že pri pôvodnom posudzovaní výbor CVMP nepoužil metodiku posúdenia rizík aplikovanú počas vydania správy EU RAR o zinku a argumentujú tým, že sa nevzal do úvahy vývoj odbornej literatúry uverejnenej po vydaní správy EU RAR o zinku v oblasti začlenenía biologickej dostupnosti kovov do posúdenia rizík.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili posúdenie rizík pre životné prostredie, v ktorom: a) sa riešia namerané koncentrácie zinku v pôdach (v Dánsku) – ale nezohľadňuje sa skutočnosť, že k tomu prispela opakovaná (ročná) záťaž zinku v dôsledku hnoja mladých ošípaných; a b) spájajú sa dve metódy začlenenía biologickej dostupnosti (takzvaný prístup pridaného rizika spolu s prístupom opravy biologickej dostupnosti), pričom kombináciu oboch prístupov výbor CVMP nepodporuje. Výbor CVMP vypočítal hodnoty $PEC_{pôdy}$, ak sa berú do úvahy tieto dva uvedené prístupy samostatne. Z výsledkov vyplýva, že pre ílové aj pieskové pôdy je identifikované riziko s použitím prístupu pridaného rizika, pričom hodnoty PEC sú vyššie než hodnoty $PNEC_{pôda}$ 26 mg/kg. Pri použití prístupu opravy biologickej dostupnosti, ak sa v rámci tohto prístupu uvažuje, že biologická dostupnosť závisí od druhu pôdy a od času, kým sa zinok začlení do pôdy (t. j. starnutie zinku), biologicky dostupná frakcia pre ílové aj pieskové pôdy bola však nižšia než hodnoty $PNEC_{pôda}$ 26 mg/kg (16,3 mg/kg pre pieskové pôdy a 14,4 mg/kg pre ílové pôdy).

Bez ohľadu na použitý prístup z údajov vyplýva, že ak sa bude pri chove ošípaných naďalej používať oxid zinočnatý ako veterinárny liek a aplikovať hnoj na pôdu tak ako v posledných rokoch, zinok sa bude ďalej akumulovať v pôdnom matrixe, čo povedie k zvýšeniu biologicky dostupnej frakcie zinku v pôdach a napokon k vyšším hladinám než sú hodnoty PNEC.

Výbor CVMP dospel k záveru, že pri použití prístupu pridaného rizika:

- riziko zinku pre druhy žijúce v pôde je už prítomné v ílovej pôde,
- riziko zinku pre druhy žijúce v pôde je už prítomné v pieskovej pôde.

A pri použití prístupu opravy biologickej dostupnosti:

- riziko zinku pre druhy žijúce v pôde sa dosiahne priemerne za približne 55 rokov pre ílové pôdy,
- riziko zinku pre druhy žijúce v pôde sa dosiahne priemerne za približne 31 rokov pre pieskové pôdy.

Na riadenie týchto rizík a určenie primeraných opatrení na zmiernenie rizík držiteľia povolenia na uvedenie na trh navrhujú pridať niekoľko výrokov do informácií o lieku, ktoré sa týkajú miešania a/alebo aplikácie hnoja na pôdu. Ako však už bolo uvedené, v minulosti navrhnuté opatrenia na zmiernenie rizík by spomalili akumuláciu zinku v každom prostredí, čím by sa len oddialila celková akumulácia zinku v životnom prostredí (t. j. čas, keď hodnoty PEC prekročia hodnoty PNEC), ale vzhľadom na povahu zinku nemožno zaručiť, že dokážu účinne odstrániť bezprostredné a budúce riziká pre životné prostredie identifikované v posúdení rizík.

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

Odôvodnenia opätovného preskúmania stanoviska výboru CVMP držiteľov povolenia na uvedenie na trh bolo zamerané na riziká (súbežnej) selekcie génov rezistencie a na riziká pre životné prostredie.

Hoci držiteľia povolenia na uvedenie na trh uznávajú možné súvislosti medzi veterinárnymi liekmi obsahujúcimi oxid zinočnatý, multirezistentnými baktériami (napr. LA-MRSA, *E. coli*) a životným prostredím, držiteľia povolenia na uvedenie na trh argumentujú tým, že prínosy ich liekov prevyšujú riziká. Ďalej uvádzajú, že ich lieky prispievajú k dosiahnutiu nižšej spotreby antimikrobiálnych liekov u

ošípaných a že identifikované riziká nebudú zmiernené odstránením veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý z trhu. Hoci držitelia povolenia na uvedenie na trh uznávajú, že existuje riziko pre životné prostredie v dôsledku akumulácie zinku, navrhujú zhromaždiť údaje o predali a spotrebe veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý v rámci činnosti úradu ESVAC, ako sa to už vykonalo v prípade antibiotík, keďže takéto údaje by mohli pomôcť pri ďalšom výskume používania oxidu zinočnatého, keď sa používa ako veterinárny liek, a následného vplyvu na životné prostredie. Držitelia povolenia na uvedenie na trh tiež usudzujú, že skupina expertov vytvorená ad hoc spolu s úradom EFSA by mohli pomôcť pri riešení rizík pre životné prostredie zo širšieho uhla pohľadu.

Výbor akceptuje, že hoci môže byť monitorovanie spotreby oxidu zinočnatého ako veterinárneho lieku prospešné, riziko pre životné prostredie bolo identifikované a v súčasnosti sa usudzuje, že riziká prevažujú prínosy oxidu zinočnatého ako veterinárneho lieku. V niektorých členských štátoch EÚ sa už monitoruje spotreba veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý (napr. v Dánsku a Českej republike), ako aj koncentrácie zinku v pôde (napr. v Dánsku).

Držitelia povolenia na uvedenie na trh akceptujú, že na základe posúdenia výboru CVMP navrhnuté opatrenia na zmiernenie rizík len zmiernia, ale neznížia celkový únik zinku do životného prostredia, a tak bude len otázkou času, kým budú tieto riziká prítomné vo všetkých prostrediach. Držitelia povolenia na uvedenie na trh však argumentujú tým, že ďalšie opatrenia na zmiernenie rizík by mohli znížiť alebo obmedziť emisie oxidu zinočnatého do životného prostredia v dôsledku používania hnoja ošípaných, ale nenavrhlí žiadne ďalšie opatrenia na zmiernenie rizík.

Výbor CVMP berie tiež na vedomie, že k ročnému zvýšeniu obsahu oxidu zinočnatého v poľnohospodárskej pôde prispievajú aj iné zdroje zinku v životnom prostredí.

Celkové závery výboru CVMP po opätovnom preskúmaní stanoviska

Na základe celkových dostupných údajov vrátane informácií predložených počas pôvodného postupu posudzovania a podrobných vedeckých odôvodnení opätovného preskúmania, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor CVMP dospel k záveru, že vedecké odôvodnenia nie sú dostatočné na zmenu predchádzajúcich záverov výboru uvedených v stanovisku výboru z 8. decembra 2016, v ktorom sa uvádza, že celkový pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín je negatívny.

Odôvodnenie zamietnutia vydania povolení na uvedenie na trh a stiahnutia existujúcich povolení na uvedenie na trh

Keďže:

- výbor CVMP vzal na vedomie, že na základe dostupných údajov sa preukázala účinnosť veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na prevenciu hnačky u prasiatok po odstavení,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že účinnosť veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na liečbu hnačky u prasiatok po odstavení nie je podporená údajmi a nemôže sa preukázať,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že na základe dostupných údajov sa nemôže preukázať klinický prínos veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín sulfát a oxid zinočnatý,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že na základe dostupných údajov kombinácia oxidu zinočnatého na prevenciu nešpecifickej hnačky počas obdobia odstavenia spolu so sulfaguaniđínom na liečbu a metafylaxiu hnačky vyvolanej cieľovým patogénom (patogénmi) nie je odôvodnená,
- výbor uznal, že existuje riziko súbežnej selekcie génov rezistencie súvisiace s používaním oxidu zinočnatého, ale v súčasnosti toto riziko nie je kvantifikovateľné,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že na základe dostupných údajov boli identifikované riziká pre životné prostredie v dôsledku akumulácie zinku pre všetky scenáre, buď bezprostredne (sediment, niektoré druhy pôdy a povrchových vôd) alebo neskôr (iné druhy pôdy, podzemné a povrchové vody); výbor CVMP uznal, že v prípade všetkých prediktívnych modelov sa vyskytuje prirodzený stupeň neistoty v parameterizácii a vygenerované výsledky (t. j. časové odhady) sú založené na obmedzenom množstve vstupných údajov, čo pravdepodobne ovplyvní modelový výstup,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že opatrenia na zmiernenie rizík len zmiernia, ale neznížia celkový únik emisií zinku do životného prostredia, a bude len otázkou času, kým budú tieto riziká prítomné vo všetkých prostrediach,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že celkový pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín je negatívny, keďže prínosy oxidu zinočnatého pre prevenciu hnačky u ošípaných neprevyšujú riziká pre životné prostredie,

výbor CVMP odporučil zamietnutie vydania povolení na uvedenie na trh a stiahnutie existujúcich povolení na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce oxid zinočnatý na perorálne podávanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín, ktoré sú uvedené v prílohe I.