

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vía de administración, solicitantes y titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante /titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Bulgaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Chipre	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Chipre	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Chipre	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

República Checa	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	Óxido de cinc	600 mg/g	Premezcla	Porcino (lechones)	Oral
República Checa	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Óxido de cinc	622 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino (lechones)	Oral
República Checa	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Óxido de cinc	622 mg/g	Premezcla	Porcino (lechones)	Oral
República Checa	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Óxido de cinc	492 mg/g	Premezcla	Porcino (lechones)	Oral
República Checa	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Óxido de cinc	1000 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

Dinamarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Óxido de cinc	1000 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Óxido de cinc	1000 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino (lechones)	Oral
Dinamarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Finlandia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerehua varten	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Alemania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Óxido de cinc Sulfato de colistina	480 mg/g 25 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Óxido de cinc Sulfato de colistina	480 mg/g 25 mg/g	Polvo para administración oral	Porcino (lechones)	Oral
Hungría	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Hungría	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Hungría	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Hungría	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Islandia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Irlanda	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.	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

Irlanda	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Italia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Italia	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Italia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Italia	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Países Bajos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Noruega	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Polonia	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	Óxido de cinc Sulfagua nidina	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Polonia	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Polonia	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding staff	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Óxido de cinc Sulfagua nidina	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Polvo para solución oral	Porcino (lechones)	Oral

Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Portugal	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
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)	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Portugal	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)	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Rumanía	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Rumanía	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Rumanía	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

República Eslovaca	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
República Eslovaca	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Óxido de cinc	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Polvo para uso oral	Porcino (lechones)	Oral
República Eslovaca	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Óxido de cinc	622mg/g (500 mg zinc/g)	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino (lechones)	Oral
República Eslovaca	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	Óxido de cinc	600 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino (lechones)	Oral
Eslovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
España	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Suecia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Suecia	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

Reino Unido	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	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral
Reino Unido	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Óxido de cinc	1000 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino (lechones)	Oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la denegación de la autorización de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización en vigor

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos para uso veterinario que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos (ver Anexo I)

1. Introducción

Durante el período de destete, los lechones dejan de beneficiarse de la inmunidad pasiva conferida por la leche de la madre y experimentan alteraciones gastrointestinales como consecuencia del cambio de alimentación, lo que les produce cierto grado de estrés y los hace vulnerables a las infecciones secundarias. El grado de estrés experimentado por los lechones durante el periodo de destete varía dependiendo de la edad del destete (el estrés es mayor en los lechones más pequeños) y de las condiciones de cría, y puede influir en la intensidad de la diarrea tras el destete.

Los medicamentos para uso veterinario que contienen óxido de cinc se utilizan para el tratamiento o la prevención y el control de la diarrea secundaria al destete en lechones. Actualmente se recomiendan diferentes indicaciones y posologías, pero el óxido de cinc se utiliza principalmente en el pienso, en una dosis de 100 mg por kg de peso corporal (pc) al día durante 14 días consecutivos, es decir, 2 500 ppm de cinc en el pienso.

En 2015, a raíz de un procedimiento de arbitraje (EMEA/V/A/108) conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE para Gutral 1 000 g/kg premezcla medicamentosa para lechones (llamado en adelante «Gutral»)¹, se identificó un riesgo para el medio ambiente debido a la acumulación de cinc en los compartimentos terrestre y acuático (incluido el sedimento), observándose la mayor vulnerabilidad en los suelos ácidos, arenosos y bien drenados. En el contexto del procedimiento mencionado, el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) consideró que existe incertidumbre en relación con los riesgos calculados para algunos compartimentos ambientales, dado que no se pudo validar la concentración medioambiental prevista (PEC) debida al uso del cinc como medicamento veterinario y que la concentración sin efecto prevista (PNEC) no siempre representaba la biodisponibilidad del cinc (en concreto, para el sedimento). Aunque había ciertas dudas en los cálculos de la PEC y la PNEC sobre los compartimentos ambientales, la evaluación del riesgo global se consideró conservadora y, en consecuencia, se propusieron diversas medidas para mitigar los riesgos que se esperaba redujeran la acumulación de cinc en el medio ambiente.

El 1 de febrero de 2016, los Países Bajos y Francia presentaron a la Agencia Europea de Medicamentos la notificación de un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para los medicamentos de uso veterinario que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos, debido a la preocupación relativa al riesgo para el medio ambiente y al posible aumento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos con el uso de productos que contienen óxido de cinc. Se solicitó al CVMP que revisase todos los datos disponibles y que evaluase la relación riesgo/beneficio global de los productos afectados con el fin de determinar los beneficios asociados al uso de óxido de cinc en especies productoras de alimentos y también los riesgos para el medio ambiente y los riesgos de selección y coselección de genes de resistencia.

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

2. Análisis de los datos disponibles

Evaluación de los posibles beneficios asociados al uso de óxido de cinc en animales productores de alimentos

Óxido de cinc como único principio activo

Varios titulares de autorizaciones de comercialización aportaron estudios privados de medicamentos para uso veterinario que contienen óxido de cinc como único principio activo. Se presentó muy poca información, consistente únicamente en resúmenes de los resultados de los estudios, y la descripción de los métodos de los estudios era deficiente (no se incluyeron protocolos, datos brutos ni análisis estadísticos).

Se presentó un resumen de los resultados de un estudio realizado por Johansen y cols. en Dinamarca en 2007² que tuvo en cuenta los efectos del óxido de cinc en la diarrea secundaria al destete en los lechones. Este estudio comparativo se llevó a cabo con 3 200 lechones en una única explotación y no se ajustó a las buenas prácticas clínicas (GCP). Al no disponerse de datos diagnósticos relevantes, no fue posible identificar los patógenos implicados. El estudio mostró que el pienso al que se había añadido ácido al 2,5 % en combinación con 2 500 ppm de cinc durante los primeros 14 días después del destete redujo significativamente la prevalencia de diarrea y la mortalidad de los lechones.

Los datos publicados por Hu y cols. relativos a dos estudios diferentes no realizados conforme a las GCP (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) revelaron un efecto estadísticamente significativo sobre la consistencia fecal (puntuada del 1 al 5) del pienso enriquecido con 2 250 ppm de cinc en lechones destetados (de 21 días de edad) durante 14 días, en comparación con un control negativo.

En el estudio de Trckova y cols. (2015)⁵, la observación clínica de lechones destetados expuestos a *E. coli* enterotóxico demostró una puntuación más baja de la diarrea y una menor incidencia de diarrea en los animales tratados (alimentados con una dieta que contenía 2 500 ppm de óxido de cinc en el pienso) que en los animales de control (cerdos no tratados). El complemento de óxido de cinc se administró durante tres semanas a partir del destete y la exposición se realizó cuatro días después del destete.

Teniendo en cuenta la duración de la administración de grandes cantidades de cinc en el pienso de los lechones destetados (entre 2 500 y 3 000 ppm de cinc), Hollis (2000)⁶ recomienda que la administración de pienso con un contenido elevado de cinc no debería durar más de dos semanas después del destete y que el cinc se debería utilizar en forma de óxido de cinc. Se describieron mayores producciones en los animales tratados con 3 000 ppm de cinc en los primeros 21 días después del destete que en los animales de control, si bien los animales tratados con cinc evidenciaron signos de toxicidad en las tres semanas siguientes. Además, según Mateos y cols., 1998⁷ la administración de cinc no se debería prolongar después del periodo de destete.

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](#)

En un estudio sobre la administración de óxido de cinc en lechones destetados (Poulsen, 1995)⁸, la administración de grandes cantidades de cinc en forma de óxido de cinc durante 1, 2 o 3 semanas después del destete afectó, entre otros parámetros, a la incidencia de diarrea secundaria al destete. El estudio se llevó a cabo en 260 lechones de 36 camadas destetados a los 28 días de edad que fueron asignados, dependiendo de su peso corporal inicial y de la camada de origen, a uno de seis grupos de tratamiento. 0 ppm de cinc, 100 ppm de cinc; 200 ppm de cinc; 1 000 ppm de cinc; 2 500 ppm de cinc y 4 000 ppm de cinc. Solo se observó diarrea durante las dos primeras semanas después del destete. El porcentaje de lechones con diarrea resultó influido significativamente por la administración de cinc en el pienso. Los resultados demostraron que el número de lechones que necesitaron tratamiento antidiarreico fue significativamente menor entre los lechones alimentados con 2 500 ppm o 4 000 ppm de cinc. No obstante, no se observaron diferencias a este respecto entre los grupos tratados con 2 500 ppm y 4 000 ppm. Cuando se administraron cantidades elevadas de cinc durante una sola semana, no se observaron diferencias entre los tratamientos, mientras que la administración de grandes cantidades de cinc durante dos o tres semanas redujo de forma significativa el número de días con diarrea por lechón.

Un estudio para evaluar los efectos de la adición de grandes cantidades de cinc a la dieta de lechones destetados (Lima *et al.*, 1994)⁹ incluyó 162 lechones de una explotación con antecedentes de diarrea por *E. coli*. Los tratamientos consistieron en una dieta inicial de 100 ppm de cinc en forma de óxido de cinc o en esa misma dieta enriquecida con 2 400 ppm de cinc (como óxido de cinc). El periodo de administración fue de 14 o 21 días inmediatamente después del destete. Se observó una reducción significativa de la diarrea ($p < 0,02$) en los animales tratados con las dietas con cinc, si bien no hubo diferencias significativas entre ambos periodos de tratamiento. La conclusión de este estudio fue que la adición de 2 400 ppm de cinc (en forma de óxido de cinc) durante 14 días después del destete reduce la incidencia de diarrea.

Teniendo en cuenta las condiciones específicas en las que se deben recomendar los productos, hay que señalar que no fue posible identificar un patógeno específico para el óxido de cinc y que literatura científica publicada respalda únicamente el uso de óxido de cinc en condiciones de diarrea fisiológica del periodo posterior al destete en lechones.

No se dispone de datos de estudios privados o publicados que respalden la eficacia del óxido de cinc para el tratamiento de la diarrea secundaria al destete en lechones.

Teniendo en cuenta los datos generales disponibles, pese a la ausencia de estudios conforme a las GPC, el CVMP consideró que el efecto de los complementos de óxido de cinc en la reducción de la diarrea secundaria al destete estaba suficientemente demostrado. Este efecto se limita a la prevención de diarreas inespecíficas aparecidas durante el periodo posterior al destete en lechones. Los datos disponibles demuestran un efecto beneficioso del óxido de cinc en una dosis de 100 mg/kg de peso corporal al día (equivalentes a 2 500 ppm de cinc en el pienso), administrado en el pienso durante 12-14 días. Se consideró que los datos no eran suficientes para justificar una duración mayor o menor del tratamiento.

En cuanto a la reducción del uso de antibióticos con la utilización de óxido de cinc, se considera que los datos clínicos eran insuficientes para confirmar este posible efecto. No se disponía de información para establecer la duración del efecto una vez finalizada la administración de óxido de cinc.

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.

Combinación de colistina y óxido de cinc

La colistina en monoterapia tiene una eficacia suficiente para la metafilaxis y el tratamiento de las infecciones gastrointestinales causadas por *E. coli* (véase el procedimiento EMEA/V/A/106)¹⁰. Sabiendo que la duración recomendada de la administración de colistina en porcino es de siete días, la administración concomitante del óxido de cinc incluido en el producto también será de siete días. Esta duración del tratamiento es diferente de la de todos los demás productos que contienen óxido de cinc (es decir, 14 días consecutivos).

La justificación de la combinación por el titular de la autorización de comercialización se basa en la adición de los dos efectos: la actividad bactericida de la colistina y el efecto protector inespecífico del óxido de cinc durante el periodo posterior al destete.

La directriz del CVMP sobre las asociaciones fijas de medicamentos (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ indica: «Las asociaciones fijas de medicamentos solo se pueden justificar si la asociación ofrece una ventaja con respecto a la administración de las distintas sustancias activas por separado. Las asociaciones fijas de medicamentos no se pueden justificar con el fin de compensar un diagnóstico inadecuado. Cada una de las sustancias activas presentes en una asociación fija debe estar indicada en el momento del tratamiento y administrarse en la dosis correcta.»

No se demostró sinergia y no se evaluó el posible antagonismo. Además, los datos presentados se refieren únicamente al uso de colistina y óxido de cinc por separado, y no al uso clínico de la combinación. No se realizaron estudios con la combinación en la indicación propuesta, por lo que no se demostró el beneficio clínico de la asociación.

La indicación propuesta del producto combinado es el tratamiento, pero no se disponía de datos clínicos que respaldasen el uso del óxido de cinc en el tratamiento de la diarrea (es decir, en presencia de la enfermedad al comienzo del tratamiento con óxido de cinc; infección ya confirmada en la pira). Todos los datos presentados sobre el óxido de cinc se refieren solo a la prevención.

En conclusión, la administración de combinación de colistina y óxido de cinc para la indicación aprobada (metafilaxis y tratamiento de las infecciones gastrointestinales causadas por cepas no invasoras de *E. coli* sensibles a la colistina) durante siete días no está justificada.

Combinación de sulfaguanidina y óxido de cinc

No se aportó ningún estudio que demostrase la eficacia del tratamiento de la diarrea secundaria al destete en lechones. No se presentó ningún estudio de determinación de dosis ni la justificación de la dosis elegida, ni se disponía de datos confirmatorios que apoyasen una duración óptima de la administración de 14 días.

Las asociaciones fijas de medicamentos solo se pueden justificar si la asociación ofrece una ventaja con respecto a la administración de las distintas sustancias activas por separado. No se aportaron las ventajas de la combinación de sulfaguanidina y óxido de cinc frente al uso de cada sustancia por separado.

No se identificaron datos clínicos que permitieran respaldar la indicación propuesta de «prevención y el tratamiento de diversos tipos de diarrea aparecida con el destete». Además, parece que el óxido de cinc es útil para reducir la incidencia de diarrea secundaria al destete, pero no para tratar la diarrea, y que no es posible identificar claramente el mecanismo de acción del óxido de cinc ni, por tanto, ninguna diana específica. El Comité consideró, por tanto, que no está justificado asociar un antimicrobiano (que, por definición, solo es adecuado en las enfermedades infecciosas causadas por

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](#)

patógenos específicos y para el tratamiento y la metafilaxis) con el óxido de cinc, ya que este no actúa frente a un patógeno específico y no tiene una eficacia terapéutica demostrada. En resumen, la combinación de óxido de cinc y sulfaguanidina no está justificada.

Riesgos para el medio ambiente

Se presentaron al CVMP durante este procedimiento de arbitraje un total de cinco evaluaciones del riesgo medioambiental sobre productos que contienen óxido de cinc para administración oral a lechones durante 2-6 semanas, en concentraciones comprendidas entre 2 500 y 3 100 ppm de óxido de cinc en el pienso.

El CVMP considera que cuatro de esas cinco evaluaciones del riesgo medioambiental adolecen de ciertas deficiencias y, por consiguiente, no se pueden utilizar para respaldar la evaluación de riesgos y beneficios. No obstante, el CVMP desea señalar que, aunque no se han tenido en cuenta estas evaluaciones, el resultado de dos de ellas indica también un riesgo ($PEC/PNEC \geq 1$) para los únicos compartimentos estudiados (suelo y aguas superficiales). No se presentaron datos de fase II en las otras dos.

Por tanto, el CVMP considera que la evaluación del riesgo medioambiental aportada durante el procedimiento de arbitraje conforme el artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE para Gual (EMA/V/A/108) es científicamente sólida y se debería utilizar en la evaluación beneficio/riesgo de los productos que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos.

Evaluación de los efectos

Algunos de los titulares de las autorizaciones de comercialización se refirieron al Informe de evaluación de riesgos de la Unión Europea (RAR de la UE) sobre el cinc (2010)¹² en su evaluación de los efectos. Los valores de PNEC descritos en este informe se consideran fiables y, por tanto, son válidos para utilizarse en la caracterización de los riesgos de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc administrados por vía oral a animales productores de alimentos. Sin embargo, desde que finalizó la búsqueda de datos para el RAR de la UE (2010), se han obtenido más datos que han utilizado algunos de los titulares de las autorizaciones de comercialización para determinar (mejorar) las PNEC en los compartimentos ambientales de interés. No todos los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron la información necesaria para validar la idoneidad de estos estudios adicionales para la mejora de las PNEC. No obstante, el titular de la autorización de comercialización Huvepharma presentó sólidos resúmenes de otros estudios revisados por expertos, utilizados para evaluar los efectos, que no se habían incluido en el RAR de la UE (2010), con una conclusión sobre la fiabilidad y validez de cada estudio. Por consiguiente, el CVMP consideró que las PNEC propuestas por el titular de la autorización de comercialización Huvepharma se pueden utilizar para la caracterización de los riesgos (cálculo de los cocientes de riesgo [CR]) de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para administración oral a animales productores de alimentos.

Exposición: acumulación, biodisponibilidad y modelo de cálculo de las concentraciones de cinc en el medio ambiente

Se admite que, debido a las propiedades físico-químicas del cinc (no volátil ni degradable), la aplicación continuada al suelo de estiércol procedente de animales tratados en condiciones de cría intensiva de ganado porcino provocaría un aumento gradual de la concentración de cinc en las capas superiores del suelo, seguido de un aumento también en otros compartimentos ambientales relevantes, en el futuro. Por tanto, es solo cuestión de tiempo que se superen las PNEC en esos compartimentos.

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

Una consideración de vital importancia al evaluar el riesgo ambiental de los metales es determinar su biodisponibilidad. En cada compartimento (suelo, agua y sedimentos), la biodisponibilidad del cinc depende de diversos factores bióticos y abióticos. En el compartimento acuático, la biodisponibilidad del cinc en el agua se ha pronosticado mediante la Herramienta de Evaluación de la Biodisponibilidad de los Metales (Agencia Ambiental del Reino Unido)¹³, una versión fácil de usar del Modelo de Ligando Biótico, que se utiliza para predecir los metales biodisponibles para distintas especies acuáticas (algas, *Daphnia* y peces) y que se ha usado con buenos resultados en varios estudios sobre el cinc revisados por expertos, y también con los datos utilizados en el RAR de la UE (2010) para el cinc. La Herramienta de Evaluación de la Biodisponibilidad de los Metales necesita menos entradas de datos que el Modelo de Ligando Biótico para predecir la biodisponibilidad del cinc en el agua, y se puede utilizar para calcular las PNEC específicas del sitio. La Herramienta de Evaluación de la Biodisponibilidad de los Metales se basa en los resultados del Modelo de Ligando Biótico para el cinc y en el conjunto de datos utilizado en la Norma de Calidad Ambiental para el cinc, y únicamente necesita introducir los datos del pH del agua, la concentración del carbono orgánico en disolución y la concentración del calcio en disolución, pero no tiene en cuenta la presencia de otros iones que pudieran afectar a la formación de complejos de cinc y, por tanto, a la biodisponibilidad.

En el suelo, propiedades como el pH, el contenido en carbono orgánico, la capacidad de intercambio de cationes y el contenido en arcilla determinan la biodisponibilidad en el compartimento terrestre. La fracción biodisponible del cinc en los suelos es pequeña (< 1 %). Los principales factores que determinan la biodisponibilidad (y, en consecuencia, la ecotoxicidad) en los suelos son el tipo de suelo y el tiempo transcurrido entre la adición de cinc al suelo y las pruebas de toxicidad («envejecimiento»). Por ejemplo, los suelos contaminados durante un largo periodo de tiempo muestran menos toxicidad que los suelos con vertidos recientes. Por tanto, se ha establecido un factor de «envejecimiento» de 3 y se utiliza para calcular las PNEC específicas del sitio. El cálculo de las PNEC específicas del sitio para Gual se realizó utilizando una herramienta de cálculo de Excel para la PNEC del suelo (desarrollada por Arche Consulting)¹⁴ que incorpora parámetros relevantes para determinar la biodisponibilidad del cinc en el suelo, como el pH, el contenido en materia orgánica y arcilla y la capacidad de intercambio de cationes.

En el caso de los sistemas sedimentarios, desde que se obtuvo la concentración ambiental prevista (PEC) (RAR de la UE, 2010), la forma de determinar las concentraciones en los sedimentos ha variado significativamente. Se cree que la biodisponibilidad de los metales en los sedimentos se puede predecir midiendo el contenido de sulfuros volátiles ácidos (SVA) y metales extraídos simultáneamente (MES) de los sedimentos. Otros parámetros que afectan (disminuyen) a la biodisponibilidad del cinc en los sedimentos son la presencia de fases minerales precipitadas, como (oxi)hidróxidos de hierro y óxidos de manganeso, así como el contenido en materia orgánica. El cinc se une fuertemente a los SVA y deja de estar biodisponible, lo que permitiría corregir la evaluación de la exposición por la biodisponibilidad de los metales en los sistemas sedimentarios (ECHA 2014)¹⁵. Los SVA son producidos por las bacterias de los sedimentos anóxicos. En el momento de realizarse el RAR de la UE (2010) para el cinc, los datos de efectos o exposición eran insuficientes como para estimar el efecto de estos dos parámetros (SVA/MES) sobre la biodisponibilidad del cinc en los sedimentos. En consecuencia, no se consideró la biodisponibilidad en los cálculos de la exposición (establecimiento de las PEC), lo que llevó a una evaluación del riesgo que no tuvo en cuenta la fracción biodisponible del cinc, sino solo la concentración total de cinc (biodisponible y no biodisponible). Así, cuando hay un exceso de SVA y se forman sulfuros de cinc, la PNEC puede excederse de forma considerable antes de que se observe ningún efecto adverso. A un nivel específico del sitio, se pueden realizar las correcciones de la PNEC

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

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

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

por biodisponibilidad en los sedimentos en función de su contenido de SVA/MES, si se dispone de los datos necesarios; sin embargo, tales datos escasean. Por tanto, mientras los suelos y las aguas superficiales se pueden corregir por biodisponibilidad, no se han podido corregir los cálculos de las PEC de los sedimentos en esta evaluación del riesgo ambiental.

Dado que las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos de Uso Veterinario (VICH) y del CVMP^{16,17,18} sobre la evaluación de fase II del riesgo medioambiental de los medicamentos veterinarios no se han desarrollado fundamentalmente para moléculas inorgánicas, muchos de los supuestos y modelos de exposición descritos en ellas no son adecuados para una sustancia como el cinc. El Comité considera también que la variabilidad de las características del suelo (es decir, tipos de suelo) induce variaciones en el destino y el comportamiento del cinc. Lo ideal sería que la evaluación de la exposición hubiera abordado este aspecto y que hubiera tenido en cuenta una hipótesis pesimista realista con respecto a los respectivos compartimentos ambientales receptores. El CVMP consideró que la mayoría de las evaluaciones de los riesgos presentadas para los productos afectados mostraron deficiencias en los modelos de destino empleados. El titular de la autorización de comercialización Huvepharma presentó un enfoque pragmático sobre su evaluación de la exposición de Gutal y tuvo en cuenta los resultados de un modelo utilizado por la EFSA (el Modelo Dinámico Intermedio para Metales [IDMM] de Monteiro y cols. (2010))¹⁹ para calcular la exposición medioambiental del uso de óxido de cinc como aditivo en los piensos.

El IDMM predice el equilibrio de masa de los metales a largo plazo, a partir de determinadas entradas (p. ej., el uso de medicamentos veterinarios) y salidas (p. ej., captación por los cultivos, envejecimiento) y concluye que el cinc se acumulará en el suelo tras una aplicación continuada de estiércol tratado, siendo los suelos ácidos y arenosos los más vulnerables, ya que tienen tendencia a que el cinc se acumule más rápidamente que en otros tipos de suelos; además, tendrán un mayor drenaje y arrastre del cinc a las aguas superficiales. Existe un cierto número de incertidumbres relacionadas con el uso del IDMM para predecir la exposición ambiental al cinc utilizado en medicamentos veterinarios, tales como el efecto hidrológico, el carbono orgánico disuelto y el envejecimiento del metal. Además, como el modelo no estaba a disposición del CVMP, no se pudo evaluar la relevancia de los parámetros de entrada predeterminados y el modelo no se pudo aplicar utilizando datos con tasas de aplicación específicas para el cinc. Por tanto, la exposición con tasas de aplicación consideradas relevantes con el uso de medicamentos veterinarios que contienen cinc se calculó a partir de tasas de carga predefinidas del IDMM. Además, para tasas de aplicación mayores de las notificadas utilizando el IDMM (EFSA, 2012)²⁰ es necesario extrapolar, y la relación entre la tasa de carga del cinc y los valores de PEC calculados por el IDMM no es lineal, lo cual cuestionaría la validez de las PEC extrapoladas a las tasas máximas de aplicación del cinc. A pesar de estas incertidumbres, y a falta de una alternativa mejor, se considera que se puede utilizar el IDMM para realizar una evaluación razonable del riesgo que supone para el medio ambiente el uso de Gutal o de otros medicamentos veterinarios que contienen cinc. Por otra parte, la validación del IDMM se ha realizado por comparación de las predicciones del modelo con los datos de seguimiento publicados para las aplicaciones de cinc. Aunque se dispone de datos limitados, los resultados demuestran que las concentraciones de cinc se pueden predecir con mucha exactitud en los suelos, pero no tanto en las

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

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

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

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

²⁰ EFSA Scientific Opinion on safety and efficacy of zinc compounds (E6) as feed additive for all animal species: Zinc oxide, based on a dossier submitted by Grillo Zinkoxid GmbH/EMFEMA - [link](#)

aguas superficiales y los sedimentos. Además, como en su evaluación de la exposición al cinc la EFSA ha tenido en cuenta el IDMM, este modelo también se puede considerar pertinente para evaluar la exposición ambiental a los medicamentos veterinarios.

Evaluación de riesgos

A fin de evaluar el riesgo para cada compartimento tras la aplicación intensiva de estiércol al suelo, se compararon los valores de las PEC y la PNEC para cada escenario FOCUS²¹ en tres puntos temporales (años 2020, 2040, 2060), utilizando dos tasas de aplicación: tasa de aplicación de 7 kg de cinc ha⁻¹ a⁻¹ y una tasa de aplicación más baja de 4 kg de cinc ha⁻¹ a⁻¹. Se eligieron estas tasas de aplicación porque fueron las notificadas en el estudio de Monteiro y cols. (2010) sobre aditivos para piensos que contienen óxido de cinc y no representan la hipótesis más pesimista para los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc, que se podría situar en el rango de 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. En los compartimentos terrestre y acuático se detectó un riesgo (CR > 1) en 4 de los 19 escenarios y en 5 de los 15 escenarios de 2060 en adelante, para la hipótesis más pesimista y para una tasa de aplicación más baja, respectivamente. En dos de los escenarios FOCUS (suelos ácidos y arenosos) los cocientes de riesgos (CR) son > 1 para ambas tasas de carga en todos los puntos temporales. Se identificó un riesgo en todos los escenarios FOCUS de sedimentos, para ambas tasas de carga y en cada punto temporal. Los resultados del riesgo ambiental evaluado para Gual reflejan las conclusiones de la EFSA sobre el cinc, a saber, que existe un posible problema medioambiental relacionado con el compartimento acuático (incluidos los sedimentos) siendo los suelos ácidos, arenosos y con buen drenaje los más vulnerables a esos procesos.

Para especificar los riesgos derivados de tasas de aplicación consideradas especialmente relevantes mediante el uso de Gual a razón de 8,2 kg de cinc ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg de cinc ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg de cinc ha⁻¹ a⁻¹ y 2,8 kg de cinc ha⁻¹ a⁻¹, se han extrapolado (linealmente) los CR a partir de tasas de aplicación de 4 y 7 kg de cinc ha⁻¹ a⁻¹. La extrapolación lineal es cuestionable, dado que los procesos implicados no son lineales. La información facilitada indica que existen errores y que estos son mayores para el compartimento sedimentario y a cargas bajas. A pesar de estas incertidumbres, teniendo en cuenta la naturaleza del principio activo, una molécula inorgánica, y las dificultades encontradas durante el procedimiento de aplicación en términos de evaluar el riesgo ambiental para un compuesto que «queda fuera» de las directrices actuales del CVMP o la VICH, se puede aceptar que los valores calculados para la PEC, extrapolados de los resultados del IDMM, reflejan de una manera razonable la exposición ambiental cuando se utilizan en la caracterización del riesgo de Gual.

Aunque los valores de la PEC para cada compartimento no se pueden verificar porque no se ha facilitado el IDMM, en general parecen bastante conservadores cuando se considera la hipótesis razonable más pesimista de exposición, es decir, la aplicación continuada de estiércol no rebajado hasta 2060. Con respecto a las PEC de los sedimentos en particular, no se han tenido en cuenta los factores de acumulación (p. ej., deposición, resuspensión y enterramiento del cinc), se ha dado por supuesto que los sedimentos en suspensión son representativos de los sedimentos depositados y no se han tenido en cuenta los niveles de SVA. Estos últimos pueden reducir la biodisponibilidad del cinc y, aunque los niveles sean variables, cuando se forman sulfuros de cinc, las PNEC se pueden superar considerablemente antes de que se observe ningún efecto adverso.

La combinación de una PNEC conservadora (que no tenga en cuenta la biodisponibilidad) y la PEC puede conducir a sobrestimar el riesgo debido al cinc en los sedimentos. La mayor certidumbre en las PEC del IDMM se obtiene para el compartimento del suelo, con una inferior certidumbre para las aguas superficiales y, después, del suelo. Sin embargo, parece obvio que se superarán los CR para todos los compartimentos, ya sea de forma inmediata (sedimentos) o eventual (suelo, aguas freáticas y aguas superficiales) y tales riesgos deben abordarse. Como el cinc es un metal, no son aplicables los

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

supuestos que se suelen hacer con respecto a la degradación y, por tanto, una vez que se superen las concentraciones críticas, el riesgo será difícil de reparar.

En conjunto, parece claro que el uso continuado a largo plazo de medicamentos veterinarios que contengan cinc provocará una entrada neta gradual de cinc en el medio. Con independencia del modelo y de las tasas de aplicación utilizados, se predice un riesgo para el medio ambiente ($CR \geq 1$), y será solo cuestión de tiempo que existan riesgos en todos los compartimentos medioambientales si se sigue aplicando al suelo estiércol de cerdos tratados con medicamentos veterinarios que contengan óxido de cinc.

Durante el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE para Gual (EMEA/V/A/108) no había disponibles estudios de campo de apoyo sobre la acumulación de cinc en el suelo. Para este procedimiento de arbitraje, y en apoyo de la evaluación del riesgo del cinc derivado de su uso oral como medicamento veterinario en animales productores de alimentos, Bak y cols. (2015)²² hicieron análisis durante un periodo de 28 años tras la aplicación de estiércol líquido porcino. Los datos mostraron que el uso de estiércol líquido en los suelos ha ocasionado un aumento significativo de las concentraciones de cinc en el suelo, sobre todo en el último periodo analizado (de 1998 a 2014). En el 45 % de todas las muestras de suelo, se habían superado ya las PNEC. En los suelos arenosos, se superaron las PNEC en el 66 % de todos los casos. Hay que señalar que no se tuvo en cuenta la biodisponibilidad, si bien las PNEC empleadas en este estudio fueron mayores (hipótesis menos pesimista) que las notificadas en el RAR de la UE, y que la aplicación anual de estiércol se basó en 140 kg/N/ha/año, que es una hipótesis menos pesimista que el límite europeo para los suelos sensibles, de 170 kg/N/ha/año. Al margen de esto, los autores concluyeron que el uso actual de cinc en la producción porcina en Dinamarca puede originar la filtración de cinc de los campos abonados con estiércol líquido porcino a los compartimentos acuáticos en concentraciones que pueden suponer un riesgo para las especies acuáticas. Este estudio nacional de vigilancia de Dinamarca confirma los resultados obtenidos con el IDMM y las directrices del CVMP, en el sentido de que el uso de medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc incrementa significativamente las concentraciones de cinc en el suelo (y esto se refleja en último término en las concentraciones en el agua). De hecho, el uso de medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc contribuye aproximadamente al 30 % del total de cinc presente en el estiércol. Para esta contribución del 30 % se ha identificado ya un riesgo para los suelos daneses.

Medidas de mitigación del riesgo

Aunque existen incertidumbres con respecto a la extrapolación lineal de los resultados del IDMM, se considera que los valores de la PEC extrapolados a partir de los resultados del IDMM reflejan de forma razonable la exposición medioambiental cuando se utilizan para la caracterización del riesgo de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para uso en animales productores de alimentos. En estos momentos, no se sabe a ciencia cierta qué puede representar una hipótesis razonable más pesimista de exposición para la tasa de aplicación de estiércol. No obstante, en cada compartimento se han identificado riesgos para algunos escenarios con cada tasa de aplicación estudiada. Teniendo en cuenta el uso de estos productos, las leyes vigentes de la UE y las Correctas Prácticas Agrícolas sobre la distribución de estiércol, las condiciones de cría de los animales destinatarios y la gestión del estiércol, las medidas de mitigación del riesgo propuestas (dilución del estiércol y distancia de las aguas superficiales), aunque están en línea con las directrices de la CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) y fueron recomendadas para el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82 para Gual (EMEA/V/A/108), con el fin de reducir la acumulación de cinc en cada compartimento, no pueden garantizar que vayan a eliminar con eficacia

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](#)

los riesgos medioambientales inminentes y futuros identificados en la evaluación del riesgo, sino que simplemente retrasarán la acumulación total de cinc en el medio ambiente (es decir, el tiempo hasta que la PEC supere las PNEC). Esto no solo es aplicable en las explotaciones en las que no es posible la dilución del estiércol, sino también en las que tienen medios para la dilución. Aunque durante el procedimiento de arbitraje para Gual antes mencionado, la posibilidad de evitar la distribución de estiércol sobre la misma zona de terreno en años sucesivos para ralentizar la acumulación de cinc se consideró una posible medida de mitigación del riesgo, y a pesar de ser coherente con los criterios establecidos en el documento de reflexión del CVMP sobre medidas de mitigación del riesgo²³, puede resultar complicado decretar esta medida, no solo en aquellos casos en los que no sea posible aplicar el estiércol tratado en diferentes zonas de tierra, sino también debido al comercio de abono entre los Estados miembros y a la posibilidad de utilizar estiércol con concentraciones elevadas de óxido de cinc en tipos de suelo vulnerables.

Con respecto a la medida de mitigación del riesgo relativa a la distancia mínima a la que se debería aplicar el estiércol de las aguas abiertas, para el cumplimiento de las leyes locales o nacionales, el CVMP consideró que esto solo sería aplicable para evitar la entrada directa en cauces de agua, pero no influiría en la presencia de cinc en la superficie del agua ni en el agua potable a través de procesos de filtrado y arrastre.

Por consiguiente, el CVMP considera que, a la luz de los datos globales disponibles, los riesgos medioambientales identificados debidos a la acumulación anual continua de cinc en el suelo por la distribución de estiércol en tierras de cultivo no se puede controlar de forma eficaz mediante la aplicación de las dos medidas de mitigación del riesgo presentadas anteriormente. Estas medidas solo servirán para retrasar los riesgos identificados en todos los compartimentos medioambientales si se aplica en la tierra estiércol de cerdos tratados con medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc.

Riesgos de selección y coselección de bacterias resistentes

A tenor de los datos publicados recientemente, el cinc utilizado en explotaciones de animales podría favorecer la diseminación de resistencias a los antibióticos debido a la corresponsencia. Varios estudios publicados han demostrado (durante experimentos *in vivo* o mediante la investigación de cepas aisladas medioambientales) una correlación entre las dosis altas de complementos de cinc en el pienso y la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos. No obstante, sigue sin estar clara la importancia de estos hallazgos para la salud pública y animal debido a las lagunas en los conocimientos disponibles.

Es probable que una disminución del uso de antimicrobianos para tratar la diarrea secundaria al destete en los lechones reduzca la presión selectiva para el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos. Con todo, la posible reducción del uso de antimicrobianos secundaria al uso de óxido de cinc no se puede considerar un «beneficio adicional» en este caso. El uso de óxido de cinc puede estimular la selección de bacterias que expresen resistencia al cinc. Se ha comprobado que el gen de resistencia al cinc *czrC* aparece en SCCmec de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y se ha demostrado que el uso de cinc ocasiona la coselección de cepas de SARM que albergan este gen (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Sin embargo, los aumentos de la prevalencia de SARM durante la administración de óxido de cinc a lechones parecen ser en parte pasajeros (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Los complementos de cinc también pueden tener una influencia directa en los perfiles de resistencia de las

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.

bacterias a los antimicrobianos a través de otros mecanismos, según los trabajos en *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Se necesitan más estudios para llenar las lagunas de datos que todavía existen en este campo y para confirmar estos efectos.

Por el momento no se dispone de una evaluación del riesgo detallada que permita examinar los riesgos asociados a la coselección de resistencia a los antimicrobianos tras el uso de óxido de cinc. Por tanto, a falta de más datos, no es posible caracterizar más detenidamente el riesgo existente para la salud pública y animal. Los datos presentados identifican un riesgo para la salud humana y animal, pero, por el momento, este riesgo no es cuantificable.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Evaluación de beneficios

Beneficios terapéuticos directos

Los datos presentados respaldan el uso del producto veterinario que contiene óxido de cinc para la prevención de la diarrea secundaria al destete en lechones en la dosis de 100 mg/kg de peso corporal al día (lo que equivale a 2 500 ppm de cinc en el pienso), durante un periodo de 14 días. Entre los datos disponibles no había un estudio de campo multicéntrico y realizado conforme a las BPC en varias regiones geográficas de Europa y en animales representativos de la diversidad de prácticas de cría.

Duración recomendada de la administración

La información disponible respalda la duración de 12 a 14 días para la prevención de la diarrea secundaria al destete en lechones. Parece que la administración durante una semana no es suficientemente eficaz, pero tampoco está justificada una duración superior a 14 días.

Duración del efecto protector

La duración del efecto protector se investigó únicamente en un estudio (Johansen *et al.* 2007), en el cual el periodo de seguimiento fue de 41 días aproximadamente. No obstante, cuando se suspendió la administración del suplemento con óxido de cinc el día 14, se añadieron ácidos en el pienso y, en consecuencia, no fue posible evaluar los efectos de cada componente durante el periodo de seguimiento. Por consiguiente, sigue sin estar claro si el efecto beneficioso del óxido de cinc continúa tras la suspensión del tratamiento.

Determinación de las condiciones específicas

- En la mayoría de los estudios presentados no se estableció la etiología de la diarrea observada. Por tanto, aún no se ha aclarado totalmente la acción específica (sobre algunos patógenos) o inespecífica (acción local sobre el aparato digestivo). Así, parece que la indicación se debería limitar a la prevención de la diarrea inespecífica secundaria al destete, es decir, inducida por la práctica del destete en determinadas condiciones de cría. Sin embargo, sigue existiendo el posible riesgo de uso excesivo del óxido de cinc, y no es posible predecir qué animales sufrirán diarrea, ya que algunos casos de diarrea con el destete son solo leves y pasajeros, y no influyen en la salud general de los animales.
- Sobre la base de los estudios presentados, se demostró la eficacia de un alto contenido de óxido de cinc en el pienso en lechones destetados de 3-4 semanas de edad en determinadas condiciones de cría (cría intensiva, estabulación, agrupamiento en corrales con lechones de diferentes camadas/orígenes, separación prematura de la cerda, transición brusca de la lactancia a un pienso

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.

a base de cereales). Tampoco se ha documentado la eficacia en lechones destetados más tarde en condiciones de cría menos intensiva.

- La ausencia de un estudio de campo multicéntrico realizado en toda Europa en cumplimiento de las BPC para evaluar la eficacia de estos productos en diversas condiciones de campo no permite definir una indicación más precisa que «diarrea secundaria al destete» ni extraer conclusiones sobre la eficacia de los productos en situaciones en las que intervienen patógenos específicos ni en situaciones diferentes de, por ejemplo, lechones destetados a las 3-4 semanas de edad. Por el momento sigue siendo complicado definir las situaciones en las que los productos que contienen óxido de cinc serán beneficiosos o no.

Tratamiento de la diarrea secundaria al destete en lechones

Al no existir datos, no se respalda la indicación de «tratamiento de la diarrea secundaria al destete en lechones».

Combinación de óxido de cinc y colistina o sulfaguanidina

Basándose en los datos presentados, no están justificadas las combinaciones de óxido de cinc, recomendado para la prevención de la diarrea inespecífica durante el periodo posterior al destete, con cualquier antimicrobiano recomendado para el tratamiento y la metafilaxis de la diarrea inducida por patógenos diana.

Beneficios adicionales

Reducción del uso global de antibióticos

El óxido de cinc se autorizó hace algunos años en varios Estados miembros de la UE y la experiencia en algunos de estos países permite suponer que el uso de óxido de cinc se puede asociar a una menor reducción del uso de colistina de lo que se esperaba en un primer momento; además, el cinc utilizado en explotaciones de animales podría haber intervenido en el aumento de la prevalencia de la resistencia a los antibióticos debido a la corresponsencia.

Se han presentado pocos datos sobre el posible efecto del uso de óxido de cinc en la reducción del consumo de antibióticos, por lo que no es posible extraer conclusiones a este respecto.

Evaluación de riesgos

Resistencia a los antimicrobianos

A tenor de los datos publicados recientemente, el cinc utilizado en explotaciones de animales podría favorecer la diseminación de resistencias a los antimicrobianos (SARM) debido a la corresponsencia. Varios estudios publicados han demostrado (durante experimentos *in vivo* o mediante la investigación de cepas aisladas medioambientales) una fuerte correlación entre las dosis altas de complementos de cinc en el pienso y el aumento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos. Parece que el óxido de cinc administrado en dosis altas puede coseleccionar resistencia a los antimicrobianos, un fenómeno observado *in vivo* con la cepa ST398 de SARM asociado al ganado (SARM-AG). Sin embargo, estos efectos solo se han observado al principio del tratamiento.

Por el momento no se dispone de una evaluación del riesgo detallada que permita examinar los riesgos asociados a la coselección de resistencia a los antimicrobianos tras el uso de óxido de cinc. Por tanto, a falta de más datos, no es posible caracterizar más detenidamente el riesgo existente para la salud pública y animal. Los datos presentados identifican un riesgo para la salud humana y animal, pero, por el momento, este riesgo no es cuantificable.

Tolerancia

Se realizó un estudio de seguridad en animales de destino (100 mg/kg de peso corporal al día durante 14 días) y no se han observado efectos adversos significativos. Con una dosis más alta (x 3 durante 28 días) se han observado efectos adversos importantes (efectos en la velocidad de crecimiento, signos clínicos). El margen de seguridad se puede considerar inferior a 3 veces la dosis recomendada.

Medio ambiente

Los datos indican que la aplicación anual de estiércol procedente de granjas en las que los animales son tratados con medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc produce un aumento gradual y continuo de cinc en el suelo, el agua y el sedimento. Dada la naturaleza intrínseca del cinc (no volátil y no degradable), la posibilidad de que las PNEC puedan eventualmente sobrepasarse como resultado de la aplicación continuada a la tierra, durante periodos prolongados, de estiércol procedente de animales tratados, es un problema ambiental significativo, en especial por lo que se refiere a los tipos de suelos más vulnerables (ácidos, con buen drenaje y arenosos) y los organismos de los compartimentos acuáticos. Este aumento de las concentraciones de cinc en el suelo y los riesgos consiguientes identificados para ciertos compartimentos se establece en esta evaluación considerando solo la exposición al cinc procedente de medicamentos veterinarios. En esta evaluación del riesgo medioambiental no se han tenido en cuenta otras posibles concentraciones de exposición, por ejemplo, en aditivos para el pienso con cinc u otras fuentes industriales. La contaminación del suelo y el agua con metales pesados, como el cinc, es difícil de remediar actualmente con las tecnologías existentes. El CVMP reconoce que una fracción del cinc añadido en el suelo a través de las aplicaciones de estiércol será captada por las plantas y puede ser mineralizada y secuestrada en partículas del suelo, por lo que no está disponible.

Si las prácticas actuales no cambian en un futuro próximo, la aplicación continuada de estiércol procedente de animales tratados ocasionará riesgos (definidos por valores de CR > 1) en 4 de 19 escenarios de suelos, 5 de 15 escenarios de aguas superficiales y en los 15 escenarios de sedimentos hacia 2060. Antes de ese momento (año 2020) se ha identificado un riesgo en dos de 15 escenarios de aguas superficiales (suelos ácidos y arenosos) y en los 15 escenarios de sedimentos. Sin embargo, hay que señalar que el grado de incertidumbre en esta caracterización del riesgo para los sedimentos es considerablemente mayor que para el suelo o las aguas superficiales, teniendo en cuenta que fue más complicado tener en cuenta las consideraciones sobre biodisponibilidad.

Esta tendencia a la acumulación de cinc en suelos de cultivo debido al uso veterinario del óxido de cinc ha sido descrita recientemente por Bak y cols. (2015). En este informe, los datos de vigilancia del suelo en Dinamarca mostraron que el uso de estiércol líquido en los suelos ha ocasionado un aumento significativo de las concentraciones totales de cinc en el suelo, sobre todo en el último periodo analizado, de 1998 a 2014. En el 45 % de todas las muestras de suelo, se habían superado ya las PNEC. En los suelos arenosos, se superaron las PNEC en el 66 % de todos los casos. Hay que destacar que las PNEC empleadas en este estudio están adaptadas a las situaciones danesas y pueden ser menores (caso más pesimista) en otras partes de Europa con tipos de suelos diferentes. Los autores del informe concluyeron además que el uso actual de cinc en la producción porcina en Dinamarca puede originar la filtración de cinc de los campos abonados con estiércol líquido porcino a los compartimentos acuáticos en concentraciones que pueden suponer un riesgo para las especies acuáticas.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

En todos los compartimentos se han identificado los riesgos para algunos escenarios a las tasa de aplicación estudiadas. Teniendo en cuenta el uso de estos productos, las leyes vigentes de la UE y las Correctas Prácticas Agrícolas (GAP) sobre la distribución de estiércol, las condiciones de cría de los

animales destinatarios y la gestión del estiércol, las medidas de mitigación del riesgo propuestas anteriormente, aunque están en línea con las directriz de la CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) y fueron propuestas para el procedimiento de arbitraje para Gual conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82 (EMEA/V/A/108), con el fin de reducir la acumulación de cinc en cada compartimento, no pueden garantizar que vayan a eliminar con eficacia los riesgos medioambientales inminentes y futuros identificados en la evaluación del riesgo, sino que simplemente retrasarán la acumulación total de cinc en el medio ambiente (es decir, el tiempo hasta que la PEC supere las PNEC). Esto no solo es aplicable en las explotaciones en las que no es posible la dilución del estiércol, sino también en las que tienen medios para la dilución. Durante el procedimiento para Gual mencionado anteriormente, se valoró como una posible medida de mitigación del riesgo la posibilidad de no distribuir estiércol en la misma zona de tierra en años sucesivos con el fin de retrasar la acumulación de cinc. Aunque esto está en línea con los criterios establecidos en el documento de reflexión del CVMP sobre medidas de mitigación del riesgo, podría resultar difícil no solo en los casos en los que no exista la posibilidad de aplicar estiércol tratado en diferentes zonas de tierra, sino también debido al comercio de estiércol entre los Estados miembros de la UE y a la posibilidad de que se utilice estiércol con concentraciones elevadas de óxido de cinc en tipos de suelos vulnerables.

Con respecto a la medida de mitigación del riesgo relativa a la distancia mínima a la que debería aplicarse el estiércol de las aguas abiertas, para el cumplimiento de las leyes locales o nacionales, el CVMP consideró que esto solo sería aplicable para evitar la entrada directa en cauces de agua, pero no influiría en la presencia de cinc en aguas superficiales ni en el agua potable a través de procesos de filtrado y arrastre.

Por consiguiente, el CVMP considera que los riesgos medioambientales identificados debidos a la acumulación anual de cinc en el suelo por la distribución de estiércol en tierras de cultivo no se pueden controlar exclusivamente mediante las medidas de mitigación del riesgo presentadas anteriormente. Incluso aplicando las anteriores medidas de mitigación del riesgo, será solo cuestión de tiempo antes de que se detecten riesgos en todos los compartimentos medioambientales si se aplica en la tierra estiércol de cerdos tratados con medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

El óxido de cinc se considera beneficioso para la prevención de la diarrea secundaria al destete (es decir, reducción de la incidencia de diarrea durante el periodo posterior al destete) en los lechones. Este efecto beneficioso del óxido de cinc quedó demostrado con una dosis de 100 mg/kg de peso corporal al día (equivalente a 2 500 ppm en el pienso), administrada durante 12-14 días a partir del destete.

Los datos presentados no respaldan el tratamiento curativo de la diarrea secundaria al destete en los lechones.

El margen de seguridad para los animales de destino en la dosis indicada anteriormente es relativamente bajo, pero aceptable.

A tenor de los datos publicados recientemente, el cinc utilizado en explotaciones de animales podría aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos debido a la coselección de genes de resistencia a los antimicrobianos. Varios estudios publicados han demostrado (durante experimentos *in vivo* o mediante la investigación de cepas aisladas medioambientales) una correlación entre las dosis altas de complementos de cinc en el pienso y la prevalencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos (SARM-AG) o de clones bacterianos multirresistentes (*E. coli*). Por el momento no se dispone de una evaluación del riesgo detallada que permita examinar los riesgos asociados a la coselección de resistencia a los antimicrobianos tras el uso de óxido de cinc. Por tanto, a falta de más datos, no es posible caracterizar más detenidamente el riesgo existente para la salud pública y animal.

Los datos presentados identifican un riesgo para la salud humana y animal, pero, por el momento, este riesgo no es cuantificable.

Debido a la acumulación de cinc, se han identificado riesgos en todos los compartimentos medioambientales, ya sea un riesgo inmediato (sedimento, algunos tipos de suelo y de aguas superficiales) o diferido (otros tipos de suelo, aguas freáticas y superficiales). El cinc no se degrada en el medio ambiente y, una vez establecida, es difícil remediar la carga de cinc en el ambiente con las tecnologías existentes.

El CVMP considera que los riesgos medioambientales identificados debidos a la acumulación anual de cinc en el suelo por la distribución de estiércol en tierras de cultivo no se pueden controlar mediante medidas de mitigación del riesgo.

Por consiguiente, el CVMP, durante su reunión de diciembre de 2016, consideró que la relación riesgo/beneficio global para los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos es negativa, ya que los beneficios del óxido de cinc para la prevención de la diarrea en el porcino no son mayores que los riesgos para el medio ambiente. El Comité reconoció que existe un riesgo de coselección de resistencias asociadas al uso de óxido de cinc, pero por el momento, ese riesgo no es cuantificable.

4. Procedimiento de revisión

Tras el dictamen sobre este procedimiento de arbitraje emitido por el CVMP el 8 de diciembre de 2016, varios titulares de las autorizaciones de comercialización (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. y Vetpharma Animal Health S.L.) solicitaron una revisión del dictamen del CVMP.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron los motivos de la solicitud de revisión el 6 de febrero de 2017.

Algunos de los motivos para solicitar la revisión planteados por los titulares de las autorizaciones de comercialización hacían referencia a consideraciones de carácter legal y de procedimientos. Cabe destacar que el CVMP es un comité científico y que, aunque opera dentro del marco de la legislación europea que regula los medicamentos para uso veterinario, no puede debatir las cualidades específicas de los aspectos de procedimiento y los aspectos legales de los procedimientos administrativos establecidos en la legislación. En consecuencia, los aspectos de procedimientos y legales no son competencia del CVMP; por tanto, durante la revisión del presente procedimiento de arbitraje, el CVMP solo tuvo en cuenta los motivos científicos para la revisión expuestos por los titulares de las autorizaciones de comercialización.

Seguidamente se exponen las conclusiones del Comité sobre los puntos planteados en los motivos científicos de los titulares de las autorizaciones de comercialización.

aniMedica GmbH

Los motivos científicos de aniMedica para solicitar la revisión se centraron en los beneficios asociados al uso de sus productos (medicamentos veterinarios que contienen sulfato de colistina y óxido de cinc), en los riesgos de selección y coselección de genes de resistencia y en los riesgos para el medio ambiente asociados al uso de sus productos.

La posología de los medicamentos veterinarios de aniMedica (dosis diaria de 1 g de producto por 5 kg de peso corporal, equivalente a 5 mg de sulfato de colistina y 96 mg de óxido de cinc por kg de peso corporal, durante 5 – 7 días) supone que la concentración de óxido de cinc en el pienso será de 3 000 ppm (aproximadamente 2 400 ppm de cinc). El CVMP confirmó que, a este nivel, el óxido de cinc no se puede considerar solo un excipiente y que, además, teniendo en cuenta la cantidad sustancial de óxido de cinc presente en los productos antes mencionados (Enteroxid N AMV aniMedica y aniMedica Enteroxid N), la clasificación de la sustancia como excipiente o sustancia activa no es relevante. Asimismo, los lechones son destetados a las 3-4 semanas de edad (es decir, 7-8 kg), pero la indicación de los productos mencionados es para cerdos de hasta 40 kg de peso corporal. Se desconoce la utilidad clínica del óxido de cinc en la reducción del nivel de diarrea por *E. coli* en estos cerdos de mayor peso. El Comité consideró que un monoproducto con colistina, utilizado durante siete días en estrecha relación con el destete, sería suficiente por sí solo para reducir la diarrea clínica cuando *E. coli* sea la principal causa de la diarrea. Cabe destacar que no se disponía de información que respaldase la administración de óxido de cinc durante siete días. En los ensayos en los que solo se administraron suplementos de óxido de cinc en la dosis recomendada durante siete días no se demostró ningún efecto significativo.

El CVMP consideró que no están justificadas las combinaciones de óxido de cinc, recomendado para la prevención de la diarrea inespecífica durante el periodo posterior al destete, con cualquier antimicrobiano recomendado para el tratamiento y la metafilaxis de la diarrea inducida por patógenos diana.

El titular de la autorización de comercialización señala que la preocupación relacionada con la aparición de resistencia a los antimicrobianos por el uso de óxido de cinc en dosis altas no es aplicable a sus productos y que casi todas las preocupaciones son hipotéticas. El CVMP no acepta estos argumentos, ya que los productos del titular de la autorización de comercialización tienen el mismo riesgo proporcional de selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos que los monoproductos con óxido de cinc.

El CVMP no puede respaldar la afirmación del titular de la autorización de comercialización en el sentido de que la determinación de los riesgos medioambientales se debería basar solo en las condiciones en Alemania, dado que los productos están autorizados únicamente en este Estado miembro. El CVMP considera que este argumento no es válido, ya que los productos Enteroxid están incluidos en el ámbito de este procedimiento conforme al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE sobre medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos. El titular de la autorización de comercialización concluye que la cantidad de óxido de cinc liberada al medio ambiente con el uso de estos productos en Alemania es significativamente menor que la liberada por otros productos afectados e inferior a la carga anual establecida permitida para la liberación medioambiental de cinc en Alemania. No obstante, aun cuando el titular de la autorización de comercialización afirma que la exposición y la carga anual son más bajas con sus productos que con otros medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc, no ha presentado datos que apoyen una evaluación cuantitativa del riesgo; además, su conclusión sobre una liberación limitada de óxido de cinc al medio ambiente se calculó a partir del uso de estos productos en lechones de 3-4 semanas de edad (7-8 kg), en tanto que la indicación propuesta para sus productos es para cerdos de hasta 40 kg/pc, por lo que el tratamiento de cerdos de mayor peso supondría un aumento de la carga para el medio ambiente. En consecuencia, el CVMP considera que la evaluación del riesgo medioambiental presentada anteriormente para todos los monoproductos con óxido de cinc también es adecuada para predecir los riesgos medioambientales relacionados con el uso de los productos Enteroxid en la UE.

Huvepharma N.V.

Los motivos científicos de Huvepharma para solicitar una revisión se centraron en los riesgos para el medio ambiente. El CVMP no admite el argumento del titular de la autorización de comercialización, según el cual la evaluación de riesgos y beneficios inicial fue positiva para el procedimiento para Gual conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82 (EMA/V/A/108). Durante el procedimiento de arbitraje mencionado anteriormente, el CVMP no llevó a cabo una evaluación completa de los riesgos y beneficios, y aunque los beneficios terapéuticos de Gual no se tuvieron en cuenta porque el producto es un genérico y se aceptó la bioequivalencia con el producto de referencia, durante el procedimiento de arbitraje inicial no se evaluaron la calidad, la seguridad en los animales de destino, la seguridad para los usuarios, las consecuencias para el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos ni los residuos (debido al ámbito de dicho procedimiento).

En sus motivos para solicitar una revisión, el titular de la autorización de comercialización se centra en los resultados, en su opinión no concluyentes, de un reciente estudio danés de vigilancia del suelo (Bak *et al.* 2015). El CVMP acepta que este estudio no se puede utilizar, por sí solo, como demostración de que existen riesgos medioambientales derivados del uso de óxido de cinc en la producción porcina. Sin embargo, el estudio respalda las pruebas de que el uso de óxido de cinc como medicamento veterinario en explotaciones porcinas producirá una acumulación gradual en los suelos de cultivo, lo que a largo plazo no solo superará las concentraciones seguras de cinc en el suelo, sino también en el sedimento y el agua. El titular de la autorización de comercialización también decidió incluir aspectos relacionados con la biodisponibilidad en el suelo mediante el cálculo de la PNEC_{biodisponible} en 19 suelos europeos, para lo cual utilizó la calculadora Arche de PNEC en el suelo. No obstante, el CVMP no pudo establecer la validez de los valores de PNEC notificados, ya que no tuvo acceso a la calculadora Arche de PNEC en el suelo ni a los parámetros de entrada relevantes durante la evaluación inicial. El CVMP reconoce la importancia de la biodisponibilidad cuando se estudia la toxicidad de los metales y considera que, aunque diferentes modelos pueden tener en cuenta la fracción biodisponible de óxido de cinc y calcular un plazo ligeramente distinto (es decir, en qué año) en el que se predice la aparición de riesgos medioambientales, ninguno de los modelos apoya una predicción de ausencia de riesgo medioambiental por el uso de óxido de cinc como medicamento para uso veterinario ni afirma que el cinc presente en el suelo no será biodisponible para el suelo, el agua o la biota acuática.

El titular de la autorización de comercialización también alega la falta de justificación para rechazar las medidas de mitigación del riesgo propuestas durante el procedimiento para Gual conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82 (EMA/V/A/108). El CVMP señala que, tras considerar más detenidamente las normas vigentes en la UE y las Correctas Prácticas Agrícolas sobre distribución del estiércol, así como las condiciones de cría de los animales de destino y el tratamiento del estiércol, las medidas de mitigación del riesgo propuestas inicialmente retrasarían la acumulación de cinc en cada compartimento. No obstante, esto solo serviría para retrasar la acumulación total de cinc en el medio ambiente (es decir, el momento en que la PEC superará las PNEC), pero dada la naturaleza del cinc, las medidas de mitigación del riesgo no pueden garantizar una eliminación eficaz a corto plazo (2020) de los riesgos identificados en la evaluación del riesgo. Durante el procedimiento de arbitraje para Gual mencionado anteriormente, se valoró como una posible medida de mitigación del riesgo la posibilidad de no distribuir estiércol en la misma zona de tierra en años sucesivos con el fin de retrasar la acumulación de cinc. Si bien se podría considerar que esta medida de mitigación del riesgo concuerda con los criterios establecidos en el documento de reflexión del CVMP sobre medidas de mitigación del riesgo (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), el CVMP opinaba que, en la práctica, no será viable la implantación de esta medida cuando no exista la posibilidad de aplicar estiércol tratado en zonas de tierra diferentes o allí donde exista comercio de estiércol. También existe la posibilidad de que se aplique estiércol con concentraciones elevadas de óxido de cinc en tipos de suelos vulnerables. Con respecto a la posible reducción del riesgo, en cumplimiento de las leyes locales o nacionales

relativas a la distancia mínima de las aguas abiertas a la que debería aplicarse el estiércol, el CVMP consideró que esto solo sería aplicable para evitar la entrada directa en cauces de agua, pero no influiría en la presencia de cinc en la superficie del agua a través de procesos de filtrado y arrastre. En consecuencia, el CVMP considera que las medidas de mitigación del riesgo recomendadas anteriormente dentro del ámbito del procedimiento para Gutal conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82 (EMEA/V/A/108) solo retrasarán los riesgos identificados en todos los compartimentos ambientales si se aplica en la tierra estiércol de cerdos tratados con medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc.

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

Los titulares de las autorizaciones de comercialización informaron a la EMA de que no habían recibido la notificación oficial de la inclusión de sus productos (Pigzin y ZincoTec) en este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 35. Por consiguiente, se tuvo en cuenta la información presentada por estos titulares en la fase de la revisión para proteger sus derechos.

Los motivos científicos expuestos por DSM Nutritional Products y Provimi para solicitar una revisión se centraron en la eficacia del óxido de cinc, en los riesgos de selección y coselección de genes de resistencia y en los riesgos para el medio ambiente.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización no presentaron datos propios originales ni ensayos clínicos para apoyar las indicaciones y la dosis. Una gran parte del texto se centró en los beneficios del óxido de cinc para la salud y el crecimiento. Sin embargo, las únicas indicaciones autorizadas son el tratamiento y el control de la diarrea en lechones. Algunas de las publicaciones presentadas en apoyo de la dosis no tenían interés, ya que las investigaciones se centraban en los beneficios del óxido de cinc para el crecimiento o bien describían ensayos clínicos de combinaciones de óxido de cinc y antimicrobianos. Por tanto, el interés se limitaba a los resultados de Poulsen (1995) y Holm (1990)²⁷. En algunos de los otros ensayos no se observó diarrea en los grupos de lechones. En general, en las referencias bibliográficas aportadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización se observaron problemas relacionados con el diseño de los estudios que impedían apoyar el uso de 2 500 ppm de óxido de cinc con el pienso durante 14 días después del destete, que es el uso descrito en las indicaciones aprobadas. No se presentaron estudios para respaldar la indicación de tratamiento. Para terminar con este punto, los titulares de las autorizaciones de comercialización no aportaron datos adicionales que puedan modificar la conclusión original del CVMP con respecto a la eficacia. Es decir, a pesar de la deficiente calidad de los datos presentados, se considera que la eficacia de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para la prevención de la diarrea secundaria al destete en lechones está demostrada.

El CVMP admite que SARM-AG es una rara causa de infección en el ganado porcino, pero constituye un problema de salud pública emergente debido a que los cerdos son importantes portadores y a la transferencia de SARM a los productos alimentarios y a las personas que tengan contacto con los animales (p. ej., ganaderos, veterinarios, trabajadores de mataderos). El hecho de que la cepa CC398 de SARM-AG tenga poca influencia actualmente en las poblaciones humanas no descarta problemas para la salud pública.

En lo que respecta a los riesgos para el medio ambiente, los titulares de las autorizaciones de comercialización consideran que, en su evaluación inicial, el CVMP no utilizó la metodología de evaluación del riesgo aplicada durante el RAR de la UE sobre el cinc, y alega que no se tuvieron en cuenta los avances relativos a la incorporación de la biodisponibilidad de los metales a la evaluación del riesgo, descritos en la literatura científica publicada después del RAR de la UE sobre el cinc.

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.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron una evaluación del riesgo medioambiental en la que a) analizaron las concentraciones de cinc medidas en suelos (de Dinamarca), pero sin tener en cuenta la contribución de la carga repetida (anual) de cinc debida al estiércol líquido de porcino no envejecido; y b) combinaron dos métodos para incorporar la biodisponibilidad (el denominado «método de riesgos añadidos» y el «método de corrección de la biodisponibilidad»), si bien el CVMP no respalda la combinación de los dos. El CVMP ha calculado la PEC_{suelos} tomando en consideración los dos métodos descritos por separado. Los resultados indican que en los suelos arcillosos y arenosos, se ha identificado un riesgo mediante el método de riesgos añadidos, según el cual los valores de PEC son superiores a la $PNEC_{\text{suelo}}$ de 26 mg/kg. Por otra parte, empleando el método de corrección de la biodisponibilidad, y considerando según este método que la biodisponibilidad depende del tipo de suelo y del momento en que se incorporó el cinc al suelo (es decir, edad del cinc), la fracción biodisponible en los suelos tanto arcillosos como arenosos estaba por debajo de la $PNEC_{\text{suelo}}$ de 26 mg/kg (16,3 y 14,4 mg/kg para los suelos arenoso y arcilloso, respectivamente).

Independientemente del método presentado, los datos indican que si se mantienen los usos del óxido de cinc como medicamento veterinario en explotaciones porcinas y se continúa con la aplicación de estiércol en la tierra como en los últimos años, el cinc se seguirá acumulando en la matriz del suelo, lo que aumentará la fracción biodisponible de cinc en los suelos, hasta alcanzar con el tiempo niveles superiores a la PNEC.

El CVMP concluyó que cuando se utiliza el método de riesgos añadidos:

- El cinc ya supone un riesgo para las especies que viven en suelos arcillosos.
- El cinc ya supone un riesgo para las especies que viven en suelos arenosos.

Y cuando se utiliza el método de corrección de la biodisponibilidad:

- El cinc empezará a ser un riesgo para las especies que viven en suelos arcillosos dentro de un promedio aproximado de 55 años.
- El cinc empezará a ser un riesgo para las especies que viven en suelos arenosos dentro de un promedio aproximado de 31 años.

Para gestionar los riesgos y determinar las medidas de mitigación del riesgo adecuadas, los titulares de las autorizaciones de comercialización proponen que se añadan en la información sobre el producto varias declaraciones relativas a la mezcla y la distribución del estiércol en la tierra. No obstante, como ya se ha señalado, las medidas de mitigación del riesgo propuestas anteriormente frenarían la acumulación de cinc en cada compartimento, lo que serviría únicamente para retrasar la acumulación de cinc en el medio ambiente (es decir, el momento en que la PEC supere las PNEC), pero dada la naturaleza del cinc, no pueden garantizar que vayan a eliminar eficazmente los riesgos medioambientales inminentes y futuros que se han identificado en la evaluación del riesgo.

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

Los motivos expuestos por los titulares de las autorizaciones de comercialización para solicitar una revisión del dictamen del CVMP se centraron en los riesgos de selección y coselección de genes de resistencia y en los riesgos para el medio ambiente.

Si bien los titulares de las autorizaciones de comercialización admiten una posible relación de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc con la aparición de bacterias multirresistentes (p. ej., SARM-AG, *E. coli*) y el medio ambiente, consideran que los beneficios de sus productos son

mayores que los riesgos. Afirman además que sus productos contribuyen a reducir el consumo de antimicrobianos en el ganado porcino y que los riesgos identificados no disminuirán con la retirada del mercado los medicamentos para uso veterinario que contienen óxido de cinc. Aunque los titulares de las autorizaciones de comercialización admiten que existe un riesgo para el medio ambiente por la acumulación de cinc, proponen recopilar datos sobre la venta y el consumo de medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc como parte de la actividad ESVAC, como se está haciendo ya con los antibióticos, ya que estos datos ayudarían a investigar más detenidamente el uso y el consiguiente impacto medioambiental del óxido de cinc cuando se utiliza como medicamento para uso veterinario. Por otra parte, los titulares de las autorizaciones de comercialización consideran que un grupo de expertos *ad hoc*, junto con la EFSA, podría ayudar a abordar los riesgos medioambientales desde una perspectiva más amplia.

El Comité acepta que, aunque la vigilancia del consumo de óxido de cinc como medicamento veterinario puede suponer un beneficio, se ha identificado un riesgo para el medio ambiente y, por el momento, se considera que los riesgos son mayores que los beneficios. Ciertamente, hay ejemplos de algunos Estados miembros de la UE que ya vigilan el consumo de medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc (p. ej., Dinamarca, República Checa), así como las concentraciones de cinc en el suelo (p. ej., Dinamarca).

Los titulares de las autorizaciones de comercialización aceptan que, basándose en la evaluación del CVMP, las medidas propuestas para mitigar los riesgos solo servirán para atenuar, y no para reducir, la emisión total de cinc al medio ambiente, por lo que será solo cuestión de tiempo antes de que se puedan observar riesgos en todos los compartimentos. No obstante, los titulares de las autorizaciones de comercialización sostienen que se podrían valorar otras medidas de mitigación del riesgo para reducir o limitar la emisión al medio ambiente de óxido de cinc procedente del uso de estiércol porcino, pero no han propuesto ninguna medida adicional.

El CVMP señala además que otras fuentes de cinc en el medio ambiente también contribuirán al aumento anual del óxido de cinc en las tierras de cultivo.

Conclusiones generales del CVMP tras la revisión

Basándose en la totalidad de los datos disponibles, que engloban la información presentada durante la evaluación original y los motivos científicos detallados aducidos por los titulares de las autorizaciones de comercialización para solicitar una revisión, el CVMP concluyó que no había suficientes motivos científicos para modificar sus conclusiones previas, incluidas en su dictamen de 8 de diciembre de 2016, en el que se establecía que la relación riesgo/beneficio global para los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos es negativa.

Motivos para la denegación de las autorizaciones de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización en vigor

Considerando lo siguiente:

- el CVMP expuso que, basándose en los datos disponibles, la eficacia de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para la prevención de la diarrea secundaria al destete en lechones está demostrada;
- el CVMP añadió que la eficacia de los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para el tratamiento de la diarrea secundaria al destete en lechones no está avalada por datos y no se puede demostrar;
- el CVMP consideró que, basándose en los datos disponibles, el beneficio clínico de los medicamentos veterinarios que contienen sulfato de colistina y óxido de cinc no se puede demostrar;
- el CVMP consideró que, basándose en los datos disponibles, la combinación de óxido de cinc, usado para la prevención de la diarrea inespecífica durante el periodo posterior al destete, con cualquier sulfaguanidina, usada para el tratamiento y la metafilaxis de la diarrea inducida por patógenos diana, no está justificada;
- el CVMP reconoció que existe un riesgo de coselección de resistencias asociadas al uso de óxido de cinc, pero por el momento, ese riesgo no es cuantificable;
- el CVMP consideró que, basándose en los datos disponibles, se han identificado riesgos para el medio ambiente debido a la acumulación de cinc, en todos los escenarios, de forma tanto inmediata (sedimento, algunos tipos de suelo y de aguas superficiales) como retardada (otros tipos de suelo y aguas freáticas y superficiales); el CVMP admitió que todos los modelos predictivos tienen un grado de incertidumbre inherente en su parametrización, y los resultados generados (es decir, estimaciones de tiempo) se basan en una cantidad limitada de datos de entrada, lo que probablemente influirá en el resultado del modelo;
- el CVMP consideró que las medidas para mitigar el riesgo solo servirán para atenuar, y no para reducir, la emisión total de cinc al medio ambiente, por lo que será solo cuestión de tiempo antes de que se puedan observar riesgos en todos los compartimentos;
- el CVMP consideró que la relación riesgo/beneficio global para los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos es negativa, ya que los beneficios del óxido de cinc para la prevención de la diarrea en el porcino no son mayores que los riesgos para el medio ambiente.

el CVMP ha recomendado la denegación de la concesión de las autorizaciones de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización en vigor para los medicamentos veterinarios que contienen óxido de cinc para administración oral a especies productoras de alimentos que se citan en el anexo I.