

I lisa

Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, müügilubade taotlejate ja hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomalii gid	Manustamisviis
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Bulgaaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Bulgaaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Küpros	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 φαρμακούμεχο ζωοτροφή για χοίρους	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Küpros	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούμεχο ζωοτροφή για χοίρους	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Küpros	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούμεχο ζωοτροφή για χοίρους	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

Tšehhi Vabariik	Trouw Nutrition Biofactory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	BIOZINK 600 mg/g premix pro medikaci krmiva pro selata	Tsinkoksiid	600 mg/g	Eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Tsinkoksiid	622 mg/g	Suukaudne pulber	Sead (põrsad)	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Tsinkoksiid	622 mg/g	Eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Tsinkoksiid	492 mg/g	Eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	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	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Suukaudne pulber	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

Taani	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Suukaudne pulber	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Suukaudne pulber	Sead (põrsad)	Suukaudne
Taani	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Eesti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Soome	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerehua varten	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Prantsusmaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MÉDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Saksamaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Tsinkoksiid Kolistiinsulfaat	480 mg/g 25 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

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

Iirimaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Itaalia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Itaalia	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Itaalia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Itaalia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Itaalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Läti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Leedu	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Madalmaad	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

Norra	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Poola	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	Tsinkoksiid Sulfaguanidiin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Poola	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	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Poola	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	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Poola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Poola	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Tsinkoksiid Sulfaguanidiin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Suukaudne pulber	Sead (põrsad)	Suukaudne
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Portugal	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

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)	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
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)	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Rumeenia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Rumeenia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Rumeenia	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	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Slovakkia	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	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Slovakkia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Tsinkoksiid	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Suukaudne pulber	Sead (põrsad)	Suukaudne
Slovakkia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tsinkoksiid	622mg/g (500 mg zinc/g)	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

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

Hispaania	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Hispaania	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Hispaania	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Rootsi	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Rootsi	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Ühendkuningriik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
Ühendkuningriik	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	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne

Ühendkuningriik	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Tsinkoksiid	1000 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead (põrsad)	Suukaudne
-----------------	---	---	-------------	-----------	-----------------------	------------------	-----------

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning müügiloa andmisest keeldumise
ja kehtivate müügilubade peatamise alused**

Tsinkoksiidi sisaldavate toiduloomadele suukaudseks manustamiseks ette nähtud veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Võõrutusperioodil kaob põrsastel emise piimast saadav passiivne immuunsus ja ratsiooni muutumisega seoses tekivad neil seedetrakti muutused, mis põhjustavad stressi ja muudavad põrsad vastuvõtlikuks sekundaarsetele infektsioonidele. Põrsastel võõrutamise ajal tekkiva stressi tase sõltub võõrutamise vanusest (noorematel on stress suurem) ja loomakasvatuse tingimustest ning see võib mõjutada võõrutamisjärgse kõhulahtisuse raskust.

Tsinkoksiidi sisaldavaid veterinaarravimeid kasutatakse võõrutamisjärgse kõhulahtisuse raviks ja/või ennetamiseks ja ohjamiseks põrsastel. Praegused soovitusel hõlmavad erinevaid annuseid ja soovitusi, kuid peamiselt kasutatakse tsinkoksiidi söödas annuses 100 mg kehamassi kg kohta ööpäevas 14 järjestikusel päeval, seega 2500 miljondikku osa tsinki söödas.

2015. aastal tuvastati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohases põrsaste ravimisööda eelsegu Gutral 1000 g/kg (siin ja edaspidi „Gutral“) käsitlevas esildismenetluses (EMA/V/A/108)¹ keskkonnanrisk, mis oli tingitud tsingi kogunemisest maa- ja veekeskkonda (sh setetesse), kusjuures kõige tundlikum on selle suhtes happeline, liivane ja hea veeläbilaskevõimega pinnas. Eespool nimetatud menetluse raames otsustas veterinaarravimite komitee, et mõne keskkonnaosa arvutusliku riski osas esineb teatavat ebamäärasust, sest tsingi veterinaarravimina kasutamisest tingitud prognoositavat sisaldust keskkonnas (PEC, *predicted environmental concentration*) ei ole võimalik valideerida ning arvutuslik mittetoimiv sisaldus (PNEC, *predicted no-effect concentration*) ei selgita alati tsingi biosaadavust (eriti seoses setetega). Kuigi keskkonnaosade PEC- ja PNEC-väärtuste arvutustega seoses ei olnud täielikku selgust, peeti üldist riski hindamist konservatiivseks ja seetõttu pakuti mitmesuguseid riskivähendusmeetmeid, mis eeldatavalt vähendavad tsingi kogunemist keskkonnas.

1. veebruaril 2016 esitasid Madalmaad ja Prantsusmaa Euroopa Raviametile direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase esildisteatise tsinkoksiidi sisaldavate toiduloomadele suukaudselt manustatavate veterinaarravimite kohta seoses keskkonnanriskidega ja tsinkoksiidi sisaldavate ravimite kasutamisest tingitud antibiootikumidele resistentsete bakterite levimuse võimaliku suurenemisega. Veterinaarravimite komiteelt taotleti kõigi olemasolevate andmete läbivaatamist ja asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski üldise tasakaalu hindamist, et välja selgitada tsinkoksiidi kasutamisega seotud kasu toiduloomadel ning sellest tingitud keskkonnanriskid ja resistentsete geenide (kaas)selektiooni riskid.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Toiduloomadele manustamiseks ette nähtud tsinkoksiidi kasutamisega seotud võimalike kasude hindamine

Tsinkoksiid ainsa toimeainena

Mitmed müügiloo hoidjad esitasid ettevõttesiseseid uuringuid veterinaarravimite kohta, mille ainus toimeaine on tsinkoksiid. Esitati vähene teave üksnes uuringute kokkuvõtete kohta ning uuringutes kasutatud meetodeid oli halvasti kirjeldatud (puudusid uuringuprotokollid, toorandmed ja statistiline analüüs).

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

Esitati tulemuste kokkuvõtte Taanis 2007. aastal tehtud uuringust, mille autorid olid Johansen *et al.*,² milles analüüsiti tsinkoksiidi toimet võõrutamisjärgsele kõhulahtisusele pörsastel. Uuring ei vastanud heale kliinilisele tavale (GCP, *Good Clinical Practice*) ning oli ühes põllumajandusettevõttes 3200 pörsal tehtud võrdlev uuring. Asjakohaste diagnostiliste andmete puudumise tõttu ei olnud võimalik tuvastada haigust põhjustavaid patogeene. Uuring näitas, et kasutades esimese 14 võõrutamisjärgse päeva jooksul sööta, millele oli lisatud 2,5% hapet ja 2500 miljondikku osa tsinki, vähenes kõhulahtisuse levimus ja pörsaste suremus oluliselt.

Avaldatud andmed, mille autorid olid Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴), kirjeldasid kahes erinevas heale kliinilisele tavale mittevastavas uuringus statistiliselt olulist toimet rooja konsistentsile (hinnatuna skaalal 1–5), kui (21päevaste) võõrutatud pörsaste söödale lisati 14 päeva jooksul 2500 miljondikku tsinki, võrdluses negatiivse kontrollrühmaga.

Uuringus, mille autorid olid Trckova *et al.* (2015),⁵ näidati enterotoksilisele *E. coli*'le eksponeeritud võõrutatud pörsaste kliinilise jälgimise käigus madalamat kõhulahtisuse raskusastet ja kõhulahtisuse esinemissagedust ravitud loomadel (kellele manustati sööta, mis sisaldas 2500 miljondikku tsinkoksiidi) võrreldes kontrollloomadega (ravimata sead). Tsinkoksiidi manustati kolm nädalat alates võõrutamisest ja *E. coli*'le eksponeeriti loomad neli päeva pärast võõrutamist.

Arvestades võõrutatud pörsastele söödaga manustatava tsingi suure koguse (2500–3000 miljondikku osa tsinki) kasutamise kestust, soovitas Hollis (2000)⁶ suure tsingisisaldusega sööta manustada mitte kauem kui kaks nädalat pärast võõrutamist ning kasutada tsinkoksiidi vormis tsinki. Parem tulemus saavutati kontrollloomadega võrreldes siis, kui esimese 21 võõrutamisjärgse päeva jooksul raviti loomi 3000 miljondiku osa tsingiga, kuid tsingiga ravitud loomadel esinesid järgneva kolme nädala jooksul toksilisuse tunnused. Ka lähtuvalt Mateos *et al.*, 1998,⁷ antud soovitustest ei tohi tsingi täiendava manustamise perioodi pikendada üle võõrutusperioodi.

Ühes uuringus, milles vaadeldi tsinkoksiidi manustamist võõrutatud pörsastele (Poulsen, 1995),⁸ mõjutas suure koguse tsingi tsinkoksiidina manustamine vastavalt 1, 2 või 3 nädala jooksul muu hulgas ka võõrutamisjärgse kõhulahtisuse esinemissagedust. Uuring tehti 260 pörsal, kes pärinesid 36 pesakonnast ja olid võõrutatud 28 päeva vanustena ning kes olid lähtuvalt algsest kehamassist ja pesakonnast jagatud ühte kuuest ravirühmast: 0 miljondikku osa tsinki, 100 miljondikku osa tsinki, 200 miljondikku osa tsinki, 1000 miljondikku osa tsinki, 2500 miljondikku osa tsinki ja 4000 miljondikku osa tsinki. Kõhulahtisust täheldati ainult esimese kahe võõrutamisjärgse nädala jooksul. Tsingi manustamine söödaga mõjutas oluliselt kõhulahtisusega pörsaste protsendimäära. Tulemused tõestasid, et 2500 miljondikku osa või 4000 miljondikku osa tsinki saanud pörsastest vajab kõhulahtisuse vastast ravi oluliselt väiksem arv pörsaid. 2500 miljondikku osa ja 4000 miljondikku osa tsinki saanud pörsaste vahel erinevusi ei täheldatud. Kui suurt kogust tsinki manustati ainult ühe nädala jooksul, siis ravirühmade vahelisi erinevusi ei täheldatud, kuid suure koguse tsingi manustamisel kahe või kolme nädala jooksul vähenes oluliselt kõhulahtisusega päevade arv ühe pörsa kohta.

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

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

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

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

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

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

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

Ühe uuringu (Lima *et al.*, 1994)⁹ puhul, milles hinnati suure koguse tsingi lisamist võõrutatud põrsaste ratsioonile, kaasati 162 põrsast põllumajandusettevõttest, milles varem oli esinenud *E. coli*’st tingitud kõhulahtisust. Raviks kasutati 100 miljondikku osa tsinki tsinkoksiidina sisaldavat baasratsiooni või sama ratsiooni, millele oli lisatud 2400 miljondikku osa tsinki (tsinkoksiidina). Manustamisperiood oli 14–21 päeva kohe pärast võõrutamist. Suure tsingisisaldusega ravitud loomadel täheldati kõhulahtisuse olulist vähenemist ($p < 0,02$), samas kui ravi kestuse osas olulisi erinevusi ei täheldatud. Selle uuringu alusel järelitati, et 2400 miljondiku osa tsingi (tsinkoksiidina) lisamine põrsaste söödale 14 päevaks pärast võõrutamist vähendab kõhulahtisuse esinemissagedust.

Arvestades eritingimusi, milles nende ravimite kasutamist soovitatakse, tuleb märkida, et tsinkoksiidi spetsiifilist sihtpatogeeni ei olnud võimalik tuvastada ja avaldatud kirjandus toetab ainult tsinkoksiidi kasutamist põrsastel võõrutamisjärgsel perioodil tekkiva füsioloogilise kõhulahtisuse korral.

Ettevõttesisestes või avaldatud uuringutes puuduvad andmed, mis näitaksid tsinkoksiidi efektiivsust võõrutamisjärgse kõhulahtisuse raviks põrsastel.

Arvestades kättesaadavaid üldandmeid ning vaatamata heale kliinilisele tavale vastavate uuringute puudumisele oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et tsinkoksiidi täiendava manustamise toime võõrutamisjärgse kõhulahtisuse vähendamisele on piisavalt tõendatud. See toime on piiratud põrsastel võõrutamisjärgses perioodis tekkiva mittespetsiifilise kõhulahtisuse ennetamisega. Olemasolevad andmed näitavad tsinkoksiidi kasulikku toimet annuses 100 mg kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas (mis vastab 2500 miljondikule osale tsingile söödas), mida manustatakse söödaga 12...14 päeva. Lühema või pikema ravikestuse kasutamist ei peetud piisavate andmetega tõendatuks.

Kaaludes antibiootikumide kasutamise vähendamist seoses tsinkoksiidi kasutamisega, oldi arvamusel, et kliinilised andmed selle võimaliku toime tõenduseks on liiga vähesed. Tsinkoksiidi toime püsimise kestuse kohta pärast tsinkoksiidi manustamise lõppu andmeid ei ole.

Kolistiini ja tsinkoksiidi kombinatsioon

Kolistiin ainsa toimeainena on piisavalt efektiivne mitteinvasiivse *E. coli* põhjustatud seedetrakti infektsiooni metafülaktilaks ja raviks (vt menetlus EMEA/V/A/106)¹⁰. Arvestades, et kolistiini manustamise soovitatav kestus sigadel on seitse päeva, on ka ravimis sisalduva tsinkoksiidi samaaegse manustamise kestus seitse päeva. See ravikestus erineb kõikide teiste tsinkoksiidi sisaldavate ravimite kohta antud soovitustest (s.t manustamine 14 järjestikuse päeva jooksul).

Müügiloa hoidja põhjendas kombinatsiooni kasutamist kahe toimeaine aditiivse toimega, milleks on kolistiini bakteritsiidne toime ja tsinkoksiidi mittespetsiifiline kaitsev toime võõrutamisjärgsel perioodil.

Veterinaarravimite komitee fikseeritud kombinatsioonravimite juhises (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ on sätestatud: „Mis tahes fikseeritud kombinatsioonravim on õigustatud, kui sellel kombinatsioonil on eeliseid võrreldes selles sisalduvate üksikute toimeainete eraldi ravimitena kasutamisega. Fikseeritud kombinatsioonravimite kasutamine ei ole õigustatud ebaõige diagnoosi kompenseerimiseks. Kõik fikseeritud kombinatsioonravimi individuaalsed toimeained peavad ravi määramise ajal olema kasutamiseks näidustatud ning kombinatsiooniga peab neid manustama õiges annuses.“

Sünergiline toime ei olnud tõestatud ja võimalikku antagonismi ei olnud uuritud. Peale selle käsitlesid esitatud andmed ainult kolistiini ja tsinkoksiidi eraldi kasutamist ning mitte kombinatsiooni kliinilist kasutamist. Kombinatsioonravimiga ei olnud kavandatud näidustusel tehtud mitte ühtegi uuringut ning seega ei ole kombinatsiooni kliiniline kasu tõestatud.

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

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

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

Kombinatsioonravimi kavandatud näidustus on ravi, kuid kliinilised andmed, mis toetaksid tsinkoksiidi kasutamist kõhulahtisuse raviks (s.t olukorras, kus tsinkoksiidi manustamise alustamisel on teada haiguse esinemine – kinnitatud on infektsiooni esinemine karjas), ei ole kättesaadavad. Kõik tsinkoksiidi kohta esitatud andmed viitavad ainult ennetusele.

Kokkuvõttes ei ole õigustatud kolistiini ja tsinkoksiidi kombinatsiooni 7päevane kasutamine heakskiidetud näidustusel (kolistiinile tundliku mitteinvasiivse *E. coli* põhjustatud seedetrakti infektsioonide metafülaktika ja ravi).

Sulfaguanidiini ja tsinkoksiidi kombinatsioon

Pörsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ravi efektiivsuse tõestuseks ei esitatud ühtegi uuringut. Ei esitatud ühtegi annuse määramise uuringut või põhjendust valitud annuse kasutamise kohta ega kinnitavaid andmeid, mis toetaksid 14 päeva pikkust optimaalset kasutuskestust.

Fikseeritud kombinatsioonravim on õigustatud, kui sellel kombinatsioonil on eeliseid võrreldes selles sisalduvate üksikute toimeainete eraldi ravimitena kasutamisega. Andmeid sulfaguanidiini ja tsinkoksiidi kombinatsiooni eeliste kohta võrreldes individuaalsete ainete eraldi kasutamisega ei esitatud.

Kliinilisi andmeid registreeritud näidustuse „võõrutamise ajal tekkiva eri tüüpi kõhulahtisuse ennetamine ja ravi“ tõestuseks ei leitud. Peale selle näib, et tsinkoksiid on kasulik võõrutamisjärgse kõhulahtisusesse esmahaigestumuse vähendamiseks, aga mitte selle raviks, ning tsinkoksiidi täpset toimemehhanismi ja seega ka mis tahes spetsiifilist sihtmärki ei ole võimalik täpselt tuvastada. Komitee oli seega arvamisel, et antimikroobse aine (definitsiooni kohaselt on asjakohane aine kasutamine üksnes sihtpatogeeni(de) põhjustatud infektsioonhaiguste raviks ja metafülaktikaks) kombineerimine tsinkoksiidiga ei ole õigustatud, sest tsinkoksiid ei ole suunatud määratletud patogeeni vastu ning selle efektiivsus ravis ei ole tõendatud. Kokkuvõttes ei ole tsinkoksiidi ja sulfaguanidiini kombinatsioon õigustatud.

Keskkonnariskid

Veterinaarravimite komiteele esitati käesoleva esildismenetluse raames kokku viis erinevat keskkonnariski hinnangut tsinkoksiidi sisaldavate ja pörsastele 2...6 nädala jooksul suu kaudu kontsentratsioonis 2500–3100 miljondikku osa tsinkoksiidi söödaga manustatavate ravimite kohta.

Veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et neli keskkonnariski hinnangut viiest sisaldasid riski hindamise aspektist mitmeid puudujääke ning seega ei saa neid kasutada kasulikkuse ja riski hindamisel. Siiski soovib veterinaarravimite komitee ära märkida, et kuigi neid hinnanguid rohkem ei käsitleta, näitavad kaks neist riski ($PEC/PNEC \geq 1$) ainsana hinnatud keskkonnaosade (mullastik ja pinnavesi) suhtes. Ülejäänud kahe kohta II faasi andmeid ei esitatud.

Seega oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohase Gutali käsitleva esildismenetluse (EMEA/V/A/108) käigus esitatud keskkonnariski hinnang on teaduslikult põhjendatud ja seda tuleb kasutada tsinkoksiidi sisaldavate toiduloomadele suukaudselt manustatavate ravimite kasulikkuse ja riski hindamisel.

Toime hindamine

Mitmed müügiloo hoidjad viitasid toime hindamisel tsiingi kohta koostatud Euroopa Liidu riskihindamise aruandele (EU RAR, European Union Risk Assessment Report) (2010)¹². Selles aruandes esitatud PNEC-väärtusi peetakse usaldusväärseteks ja seega sobivad need kasutamiseks toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite riski iseloomustamisel. EU RARi (2010) koostamiseks kasutatud andmete otsimisega lõpule jõudmisest alates on avaldatud uusi

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

andmeid, mida mõned müügiloo hoidjad kasutasid asjakohaste keskkonnaosade PNEC-väärtuste määramiseks (täpsustamiseks). Mitte kõik müügiloo hoidjad ei esitanud teavet, mis oli nõutav selleks, et valideerida nende lisauuringute sobivust PNEC-väärtuse täpsustamiseks. Müügiloo hoidja Huvepharma esitas siiski põhjalikud kokkuvõtted toime hindamisel kasutatud eelretsentseeritud lisauuringute kohta, mis ei olnud kaasatud EU RARi (2010) aruandesse, sh iga uuringu usaldusväärsuse ja valiidsuse kokkuvõtte. Seega oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et müügiloo hoidja Huvepharma pakutud PNEC-väärtusi võib kasutada toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite riskide iseloomustamisel (riskikordaja arvutamisel).

Kokkupuude: tsingi kogunemine ja biosaadavus keskkonnas ning tsingisisalduse mudelarvutused

On tõdetud, et tsingi füüsikalise-keemiliste omaduste tõttu (mittelenduv ja mittelagunev) suurendab ravitud loomade sönniku järjepidev kasutamine intensiivse seakasvatuse maa-alal järk-järgult pinnase tsingisisaldust, mistõttu aja jooksul suureneb tsingisisaldus ka muudes keskkonnaosades. Seetõttu on nendes osades PNEC-väärtuste ületamine vaid aja küsimus.

Metallide keskkonnamiski hindamiseks on väga tähtis määrata nende biosaadavus. Iga keskkonnaosa (pinnas, vesi ja põhjasete) puhul sõltub tsingi biosaadavus mitmest biootilisest ja abiootilisest tegurist. Vesikeskkonna puhul on tsingi biosaadavuse arvutamisel kasutatud metallide biosaadavuse hindamisvahendit (Ühendkuningriigi keskkonnaamet),¹³ biootilise ligandi mudeli kasutajasõbralikku versiooni erinevatele vees elavatele liikidele (vetikad, vesikirbud ja kalad) biosaadavate metallide arvutamiseks. Seda mudelit on kasutatud ja palju kajastatud mitmes tsinki käsitlevas eelretsentseeritud uuringus ning selle andmeid on kasutatud tsinki käsitlevas ELi riskihindamisaruandes (2010). Metallide biosaadavuse hindamisvahendi puhul on vees tsingi biosaadavuse arvutamiseks vaja vähem sisendandmeid kui biootilise ligandi mudelis ja seda saab kasutada kohaspetsiifiliste PNEC-väärtuste arvutamiseks. Metallide biosaadavuse hindamisvahend põhineb tsingi biootilise ligandi mudelite väljunditel ja tsingi keskkonnakvaliteedi standardi tuletamiseks kasutatud andmekogumil ning see vajab ainult vee pH, lahustunud orgaanilise süsiniku ja lahustunud kaltsiumisisalduse sisendandmeid, kuid ei võta arvesse muude selliste ionide olemasolu, mis võivad mõjutada tsingi teket ja seega biosaadavust.

Maismaakomponendi puhul määravad pinnases biosaadavuse sellised omadused nagu pH, orgaanilise süsiniku sisaldus, katioonide neelamismahutavus ja savisisaldus. Tsingi biosaadav osa pinnases on väike (< 1%). Pinnases biosaadavuse (ja seega ökotoksilisuse) määramise kõige tähtsamad tegurid on mullatüüp ning aeg tsingi pinnasesse sattumise ja toksilisuse testimise (nn vananemise) vahel. Näiteks pikema perioodi jooksul saastunud pinnase toksilisus on väiksem kui äsja saastatud pinnasel. Seetõttu on välja töötatud nn vananemistegur 3, mida kasutatakse kohaspetsiifiliste PNEC-väärtuste arvutamisel. Gutali kohaspetsiifiliste PNEC-väärtuste arvutamisel kasutati pinnase PNEC-väärtuse Exceli arvutusvahendit (mille töötas välja Arche Consulting),¹⁴ mis hõlmab selliseid pinnases tsingi biosaadavuse arvutamiseks vajalikke parameetreid nagu pH, orgaanilise süsiniku sisaldus, savisisaldus ja katioonide neelamismahutavus.

Et setteprotsessides on setetes prognoositav kontsentratsioon keskkonnas tuletatud (EU RAR, 2010), on setetes sisalduse määramise viis oluliselt muutunud. Arvatakse, et metallide biosaadavust settes on võimalik prognoosida sette happelise lenduva sulfiidi (AVS, *acid volatile sulphide*) ja samaaegselt ekstraheeritava metalli (SEM, *simultaneously extracted metal*) sisalduse mõõtmisega. Tsingi biosaadavust settes mõjutavad (vähendavad) muud parameetrid on settinud mineraalide, nt raud(oksü)hüdrosiidide ja mangaanoksiidide olemasolu settes ning orgaanilise aine sisaldus settes. Tsink seondub tugevasti happeliste lenduvate sulfiididega (AVS, *acid volatile sulphide*) ja muutub

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

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

bioloogiliselt kättesaamatuks, mistõttu tuleb teha muudatus setteprotsessides osalevate metallide biosaadavust käsitlevas kokkupuute hindamises (ECHA 2014)¹⁵. AVSi tekitavad bakterid anoksilistes setetes. Tsinki käsitleva ELi riskihindamisaruande (EU RAR, 2010) koostamise ajal oli liiga vähe mõju- või kokkupuuteandmeid, et põhjendada nende kahe parameetri (AVS/SEM) mõju tsiingi biosaadavusele settes. Seega ei võetud kokkupuute arvutamisel (PEC-väärtuste leidmisel) arvesse biosaadavust, mistõttu ei arvestatud riskihindamises tsiingi biosaadavat osa, vaid tsiingi kogusisaldust (nii biosaadavat kui ka bioloogiliselt kättesaamatut osa). Kui AVSi on liiga palju ja tekivad tsinksulfiidid, võivad seega juba enne kahjuliku mõju täheldamist olla PNEC-väärtused oluliselt ületatud. Kohaspetsiifilisel tasandil saab sette AVS-/SEM-sisalduse tõttu korrigeerida PNEC-väärtusi seoses biosaadavusega settes, kui vajalikud andmed on kättesaadavad; selliseid andmeid on aga vähe. Kuigi biosaadavuse andmeid saab seega korrigeerida nii pinnase kui ka pinnavee puhul, ei ole selles keskkonnariski hindamises võimalik korrigeerida sette PEC-väärtuste arvutamist.

Arvestades, et veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH, Veterinary International Conference on Harmonization) ja veterinaarravimite komitee suunised,^{16,17,18} mis käsitlevad veterinaarravimite II faasi keskkonnariski hindamist, ei ole välja töötatud eeskätt anorgaaniliste molekulide kohta, ei sobi suunistes kirjeldatud paljud oletused ja kokkupuutemudelid sellisele ainele nagu tsink. Samuti oli komitee arvamusel, et mullastiku omaduste varieeruvus (s.t mullatüübid) põhjustab erinevusi tsiingi liikumisel ja käitumisel pinnases. Ideaaljuhul oleks kokkupuute hindamisel seda asjaolu käsitletud ja välja arvestatud realistlik halvima stsenaariumi lähtuvalt keskkonnaosadest, millesse tsink satub. Veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et suurem osa esitatud asjaomaste ravimite riskihinnanguid sisaldas tsiingi liikumise mudelites puudujääke. Müügiloo hoidja Huvepharma kasutas Gutaliga seotud kokkupuute hindamisel pragmaatilist lähenemisviisi ja võttis arvesse tulemusi, mis olid saadud Monteiro *et al.* (2010) välja töötatud mudeli (metallide dünaamiline vahemudel (IDMM, Intermediate Dynamic Model for Metal))¹⁹ alusel. Euroopa Toiduohutusamet (EFSA, European Food Safety Authority) kasutas seda mudelit tsinkoksiidi kui söödalisandi kasutamisest tingitud keskkonnakokkupuute hindamisel.

IDMM-mudeliga arvutatakse metallide pikaajaline massibilanss koos määratletud sisendi (nt veterinaarravimite kasutamine) ja väljundiga (nt metallide kadu saagi koristamise tõttu, vananemine) ning järeldatakse, et tsink koguneb pinnasesse pärast ravimit sisaldava sõnniku järjepidevat kasutamist, kusjuures mõju on suurim happelisele liivasele pinnasele, sest sellises pinnases kipub tsink kogunema kiiremini kui muud liiki pinnases ning ka veeläbilaskevõime ja tsiingi äravool pinnavette on suurem. Veterinaarravimites sisalduva tsiingi keskkonnakokkupuute prognoosimine IDMMiga on mitmest aspektist ebaselge, näiteks seoses hüdroloogia, lahustunud orgaanilise süsiniku ja metallide vananemise mõjuga. Et veterinaarravimite komiteel puudus juurdepääs sellele mudelile, ei saanud hinnata ka sisendparameetrite asjakohasust ning mudelis ei olnud võimalik kasutada konkreetsete kohaldatavate tsiingikoguste andmeid. Seetõttu arvutatakse kokkupuute tsinki sisaldavate veterinaarravimite kasutamisest tingitud asjakohaste koguste põhjal IDMMi eelmääratletud laadimiskoguste alusel. IDMMi rakendamisel teatatud kasutuskogustest (EFSA, 2012)²⁰ suuremate koguste puhul on vaja andmeid ekstrapoleerida ning tsiingi laadimiskoguse ja IDMMi abil arvutatud PEC-väärtuste suhe ei ole lineaarne, mis võib kahtluse alla seada ekstrapoleeritud PEC-väärtuste

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

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

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

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

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

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](#)

õigsuse suurima kasutatava tsingikoguse korral. Nendest ebamäärasustest hoolimata ja parema alternatiivi puudumisel ollakse seisukohal, et IDMMi võib kasutada selleks, et rahuldavalt hinnata Gutali või mis tahes muu tsinki sisaldava veterinaarravimi kasutamisest põhjustatud keskkonnariski. Peale selle võrreldi IDMMi valideerimiseks mudelipõhiseid ennustusi tsingi kasutamise kohta avaldatud seireandmetega. Kuigi kättesaadavad andmed olid piiratud, näitavad tulemused, et tsingisisalduse ennustamine toimub täpselt pinnase puhul, kuid mitte nii täpselt pinnavee ja sette korral. Et IDMMi on arvesse võetud ka tsingiga kokkupuudet käsitlevas EFSA hindamises, võib seda keskkonnaga kokkupuute hindamisel pidada asjakohaseks ka veterinaarravimite hindamise puhul.

Riskihindamine

Igale keskkonnaosale avalduva riski hindamiseks pärast sõnniku pikaaegset kasutamist pinnasel võrreldi Gutali käsitlevate andmete alusel iga FOCUSE²¹ stsenaariumi PEC- ja PNEC-väärtusi kolmes ajapunktis (aastad 2020, 2040, 2060), kasutades kahte kogust: kasutuskogust 7 kg tsinki 1 hektari kohta aastas ($\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$) ja väiksemat kasutuskogust 4 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$. Need kasutuskogused valiti seetõttu, et neid kirjeldati Monteiro *et al.* (2010) tsinkoksiidi sisaldavate söödalisandite uuringus, kuid need ei tähistanud tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasutamise halvimat võimalikku stsenaariumi, mille korral kasutuskogus oleks ligikaudu 8 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$. Maismaa ja vee keskkonnaosade puhul tuvastati risk (riskikordaja > 1) suurima võimaliku kasutuskoguse ja väiksema kasutuskoguse kohta alates 2060. aastast vastavalt 19 stsenaariumist 4 korral ja 15 stsenaariumist 5 korral. Kahe FOCUSE stsenaariumi (happelised liivased mullad) riskikordaja on igas ajapunktis mõlema laadimiskoguse korral > 1 . Kõigis FOCUSE settestsenaariumides tuvastati risk mõlema laadimiskoguse korral ja igas ajapunktis. Gutali keskkonnariski hindamise tulemused kajastavad EFSA järeldust tsingi kohta: vee keskkonnaosaga (sh settega) seoses on olemas võimalik keskkonnarisk ning nende protsesside mõju on suurim happelisel, liivasel, hea veeläbilaskevõimega pinnasel.

Selleks et paremini näidata riske, mida Gutali kasutamine põhjustab eriti asjakohaseks peetavates tsingi kasutuskogustes 8,2 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$; 7,2 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$; 3,3 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$ ja 2,8 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$, on riskikordajad ekstrapoleeritud (lineaarselt) kasutuskogustest 4 ja 7 kg tsinki $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$. Selline lineaarne ekstrapoleerimine on küsitav, sest seonduvad protsessid ei ole lineaarsed. Esitatud teave viitab, et esineb vigu ja need on suuremad settekomponendi ja väikeste laadimiskoguste korral. Hoolimata nendest ebamäärasustest ning arvestades toimeaine esinemist anorgaanilise molekulina ja kogu taotlusmenetluse käigus tuvastatud raskusi praegustest veterinaarravimite komitee / veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunistest välja jääva ühendi keskkonnariski hindamisel, võib nõustuda, et IDMMi väljunditest ekstrapoleeritud hinnangulised PEC-väärtused kajastavad piisavalt hästi keskkonnakokkupuudet, et kasutada neid Gotaliga kaasneva riski iseloomustamisel.

Kuigi iga komponendi PEC-väärtusi ei ole võimalik kontrollida IDMMi puudumise tõttu, näivad need üldiselt olevad üsna konservatiivsed, sest arvesse on võetud piisavat halvimat võimalikku kokkupuutestsenaariumi, s.t järjepidevat lahjendamata sõnniku kasutamist kuni 2060. aastani. Eelkõige sette PEC-väärtuste puhul ei arvestata akumulatsioonitegureid (nt tsingi ladestumine, resuspensioon ja matmine); eeldatakse, et heljuvad setted esindavad ka ladestunud setteid ning arvesse ei võeta happeliste lenduvate sulfiidide kogust. Viimased võivad vähendada tsingi biosaadavust ja kuigi kogused erinevad, võivad tsinkisulfiidide tekkekohas PNEC-väärtused olla enne kahjuliku mõju täheldamist oluliselt ületatud.

Settes sisalduva tsingi tõttu võib konservatiivsete PNEC- (ilma biosaadavuse arvestamiseta) ja PEC-väärtuste kombinatsioon põhjustada riski ülehindamist. IDMMi PEC-väärtused on kõige usaldusväärsemad pinnasekomponendi puhul, vähem usaldusväärsed pinnavee- ja seejärel settekomponendi korral. Samas on ilmne, et kõigi keskkonnaosade puhul ületatakse riskikordajad kas

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

kohe (setted) või lõpuks (pinnas, põhja- ja pinnavesi) ning et nende riskidega tuleb tegeleda. Et tsink on metall, ei kehti tavaliselt lagunemise kohta tehtavad üldised oletused. Seetõttu on kriitilise sisalduse ületamisel riski raske kõrvaldada.

Üldiselt on ilmne, et tsinki sisaldavate veterinaarravimite pikaajaline ja järjepidev kasutamine põhjustab tsingi netokoguse järkjärgulist suurenemist keskkonnas. Olenemata kasutatud mudelist või kasutuskogusest tuleb eeldada keskkonnariski teket (riskikordaja ≥ 1) ning on ainult aja küsimus, mil tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimitega ravitud sigade sõnniku maapinnale laotamisel kujunevad riskid kõigis keskkonnaosades.

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohase Gutali käsitleva esildismenetluse (EMEA/V/A/108) ajal ei olnud kättesaadavad toetavad väliuuringud tsingi kogunemise kohta pinnases. Käesoleva esildismenetluse tarbeks ja toiduloomadel veterinaarravimitena suukaudselt kasutatava tsingi kogunemisest tuleneva riski hindamise toetuseks analüüsisid Bak *et al.* (2015)²² 28 aasta pikkust perioodi, mil sealäga laotati väetisena maale. Andmed näitasid, et sealäga kasutamine pinnasel on põhjustanud tsingi kontsentratsiooni olulise suurenemise pinnases, eriti viimasel uuritud perioodil (ajavahemikus 1998–2014). PNEC-väärtused ületati 45% puhul kõigist pinnaseproovidest. Liivastel muldadel ületati PNEC-väärtused 66% juhtudest. Tuleb märkida, et biosaadavust ei arvestatud, kuid selles uuringus kasutatud PNEC-väärtused olid kõrgemad (mitte kõige halvem võimalik stsenaarium) kui ELi riskihindamisaruandes kirjeldatud, ning sõnniku iga-aastase kasutuskoguse määramisel tugineti kogusele 140 kg/N/ha/a, mis ei ole nii suur kogus kui Euroopas kehtestatud piirmäär tundlikule pinnasele (170 kg/N/ha/a). Peale selle järeldasid autorid, et tsingi praegune kasutamine seakasvatustes Taanis võib põhjustada tsingi lekkimist sealäga väetatud põldudelt veekeskkonda kontsentratsioonides, mis võivad olla ohtlikud vees elavatele liikidele. Taani riiklik seireuuring kinnitab IDMMiga saadud tulemusi ja veterinaarravimite komitee suuniseid, et tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasutamine põhjustab tsingikontsentratsiooni olulise suurenemise pinnases (mis viimaks peegeldub ka vee tsingisisalduses). Tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasutamist võib tegelikult pidada ligikaudu 30% sõnnikus sisalduva tsingikoguse põhjuseks. Ka üksnes see 30% kujutab endast tuvastatud riski Taani muldadele.

Riskivähendusmeetmed

Kuigi IDMMi tulemuste lineaarse ekstrapoleerimisega seoses esineb ebamäärasust, ollakse seisukohal, et IDMMi väljunditest ekstrapoleeritud PEC-väärtused kajastavad piisavalt hästi keskkonnaga kokkupuudet, et sobida tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite toiduloomadel kasutamisega seotud riskide iseloomustamiseks. Praegu ei ole selge, milline peaks olema võimalik halvim kasutatava sõnnikukogusega kokkupuute stsenaarium. Siiski on mõne stsenaariumi põhjal tuvastatud iga keskkonnaosa ja iga uuritud kasutuskoguse riskid. Võttes arvesse asjaomaste ravimite kasutamist, sõnniku laotamise kohta kehtivaid ELi eeskirju ja head põllumajandustava, sihtloomaliikide pidamise tingimusi ja sõnniku töötlemist, ei suuda riskivähendusmeetmed, mida soovitatakse kasutada tsingi kogunemise vähendamiseks igas keskkonnaosas (sõnniku lahjendamine ja teatud kauguse hoidmine pinnaveest) – vaatamata sellele, et need on kooskõlas CVMP/VICHi suunisega (CVMP/VICH/790/03) ja neid soovitati seoses direktiivi 2001/82 artikli 33 lõike 4 kohase Gutali käsitleva esildismenetlusega (EMEA/V/A/108) – tagada riskihindamise käigus tuvastatud vahetute ja tulevaste keskkonnariskide tõhusat kõrvaldamist, vaid lükkavad lihtsalt edasi tsingi kogunemist keskkonnas (s.t aega, mil PEC-väärtus ületab PNEC-väärtuse). See ei kehti mitte ainult põllumajandusettevõtete kohta, kus sõnniku lahjendamine ei ole võimalik, vaid ka selliste ettevõtete kohta, mis on suutelised sõnnikut lahjendama. Kuigi Gutali eespool nimetatud esildismenetluse ajal kaaluti ühe riskivähendusmeetmena võimalust mitte laotada sõnnikut järjestikustel aastatel samale alale eesmärgiga aeglustada tsingi kogunemist,

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](#)

ning vaatamata sellele, et see on kooskõlas veterinaarravimite komitee riskivähendusmeetmeid kajastavas dokumendis sätestatud kriteeriumidega,²³ võib selle praktikas rakendamine olla keerukas. Seda mitte ainult olukordades, kus puudub võimalus kasutada töödeldud sõnnikut eri aladel, vaid ka liikmesriikidevahelise sõnnikukaubanduse ja võimaluse tõttu, et suure tsinkoksiidisaldusega sõnnikut kasutatakse tundlikel mullatüüpidel.

Seoses riskivähendusmeetmega, mis näeb ette kohalike või riiklike eeskirjade järgimist sõnniku laotamise koha ja avatud veekogu vahelise miinimumkauguse kohta, oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et seda on võimalik kohaldada ainult tsingi otsese pinnavette sattumise ennetamiseks, kuid see ei mõjuta tsingi jõudmist pinna- ja joogivette pinnasest väljauhtumise ja sellest äravoolu teel.

Seega oli veterinaarravimite komitee kättesaadavaid üldandmeid arvestades arvamusel, et sõnniku pidevast põllumajandusmaale laotamisest tingitud tsingi iga-aastase pideva kogunemisega seotud tuvastatud keskkonnariske ei ole võimalik tõhusalt ohjata kahe eespool kirjeldatud riskivähendusmeetme kohaldamise kaudu. Need riskivähendusmeetmed ainult lükkavad edasi kõigi keskkonnanosade puhul tuvastatud riskide ilmnemist, kui jätkub tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimitega ravitud sigadelt pärineva sõnniku laotamine pinnasele.

Resistentsete bakterite (kaas)selekttsiooni riskid

Lähtuvalt hiljuti avaldatud andmetest võib loomakasvatustes kasutatav tsink kaasresistentsuse tõttu soodustada antibiootikumiresistentsuse levikut. Mitmetes avaldatud uuringutes tõestati (*in vivo* katsetes või keskkonnaisolaatide uurimisel) korrelatsiooni tsingi täiendavate suurte annuste söödas kasutamise ja antimikroobikumiresistentsuse levimuse vahel. Nende avastuste tähtsus loomade tervisele ja rahvatervisele jääb olemasolevate teadmiste lünklikkuse tõttu ebaselgeks.

Antimikroobsete ainete kasutamise vähendamine põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ravimisel vähendab tõenäoliselt selektiivset survet antimikroobikumiresistentsuse arenemiseks. Tsinkoksiidi kasutamisest tingitud sekundaarset antimikroobsete ainete kasutamise võimalikku vähenemist ei peeta kõnealusel juhul siiski täiendavaks kasuks. Tsinkoksiidi kasutamine võib soodustada tsingiresistentsust põhjustavate bakterite selekttsiooni. Metitsilliinresistentse *Staphylococcus aureus*-e (MRSA) kromosoomikassetiga SCCmec seoses on kirjeldatud tsingiresistentsuse geeni *czrC* esinemist ja näidatud, et tsingi kasutamine põhjustab seda geeni kandvate MRSA tüvede kaasselekttsiooni (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. MRSA levimuse suurenemine tsinkoksiidi põrsastele manustamise ajal näib olevat osaliselt mõõduv (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Lähtuvalt *E. coli*-l tehtud uuringutest võib tsingi täiendav kasutamine ka muude mehhanismide kaudu otseselt mõjutada bakterite antimikroobikumiresistentsuse profiile (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Ülejäänud andmelünkade täitmiseks selles valdkonnas ja nende tulemuste kinnitamiseks on vajalikud lisauuringud.

Üksikasjalik riski hindamine, milles käsitletakse antimikroobikumiresistentsuse kaasselekttsiooniga seotud riske tsinkoksiidi kasutamise järel, ei ole kättesaadav. Seega ei ole lisaandmete puudumise tõttu võimalik täpsemalt iseloomustada riski nii rahvatervisele kui ka loomade tervisele. Esitatud andmed näitavad ohtu inimese ja looma tervisele, kuid praegu ei ole see risk kvantifitseeritav.

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

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

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

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

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Kasulikkuse hindamine

Otsene terapeutiline kasu

Esitatud andmed toetavad tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasutamist põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ennetamiseks annuses 100 mg kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas (mis vastab 2500 miljondikule osale tsingile söödas) 14 päeva jooksul. Kättesaadavad andmed ei sisaldanud heale kliinilisele tavale vastavaid mitmekeskuselisi loomade väliuuringud Euroopa eri geograafilistes piirkondades ja erinevate kasvatustavade alusel.

Soovitav manustamiskestus

Olemasolevad andmed toetavad 12...14päevast kasutamist põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ennetamiseks. Ilmneb, et ühenädalane kasutamine ei ole piisavalt efektiivne, kuid samas ei ole õigustatud ka üle 14päevane manustamine.

Kaitsva toime püsimine

Kaitsva toime püsimist uuriti ainult ühes uuringus (Johansen *et al.* (2007), mille puhul jälgimisperiood oli ligikaudu 41 päeva. Pärast tsinkoksiidi täiendava manustamise lõpetamist 14. päeval lisati söödale happeid ja seega ei olnud jälgimisperioodi kestel võimalik hinnata iga komponendi toimeid. Seega ei ole täpselt teada, kas ravi lõpetamise järel jääb tsinkoksiidi kasulik toime püsima.

Eritingimuste määramine

- Enamikus esitatud uuringutes ei esitatud täheldatud kõhulahtisuse etioloogiat. Järelikult ei ole võimalik veel täpselt selgitada spetsiifilist toimet (teatud patogeenidele) või mittespetsiifilist toimet (paikne toime seedetraktile). Seega ilmneb, et näidustus peab olema piiratud võõrutamisjärgse, see tähendab teatud kasvatustingimustes kasutatava võõrutamise põhjustatud mittespetsiifilise kõhulahtisuse ennetamisega. Siiski jääb alles tsinkoksiidi võimaliku liigkasutamise risk, sest ei ole võimalik ennustada, missugustel loomadel tekib kõhulahtisus, sest mõned võõrutamisjärgse kõhulahtisuse juhud on ainult lühiajalised ja kerged ega mõjuta looma üldtervist.
- Tuginedes esitatud uuringutele, on tõestatud suure tsinkoksiidisaldusega sööda efektiivsus 3...4nädalastel võõrutatud põrsastel teatud loomakasvatustingimustes (intensiivne loomakasvatus, loomapidamine lautades, erinevast pesakonnast / erinevat päritolu põrsaste pidamine ühes sulus, enneaegne eraldamine emisest, järsk üleminek piimatoidult teraviljapõhisele toidule). Efektiivsus hiljem võõrutatud põrsastel ja vähem intensiivsetes loomakasvatustingimustes ei ole dokumenteeritud.
- Kuna puudub heale kliinilisele tavale vastav kogu Euroopat hõlmav mitmekeskuseline uuring asjaomaste ravimite efektiivsuse kontrollimiseks erinevates välitingimustes, ei ole võimalik näidustust määratleda täpsemalt kui „võõrutamisjärgne kõhulahtisus“ ega teha otsuseid ravimi efektiivsuse kohta olukordades, kus haigustekitajatena on teada spetsiifilised patogeenid, ega muudes olukordades peale kasutamise 3...4nädalastel võõrutatud põrsastel. Praegu on endiselt raske määrata kindlaks olukordi, milles tsinkoksiidi sisaldavad ravimid on kasulikud või mitte.

Võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ravi põrsastel

Seoses andmete puudumisega ei toetata ravimi kasutamist näidustusel „võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ravi põrsastel“.

Tsinkoksiidi ja kolistiini või sulfaguanidiini kombinatsioon

Esitatud andmetele tuginedes ei ole õigustatud võõrutamisjärgses perioodis mittespetsiifilise kõhulahtisuse ennetamiseks soovitatava tsinkoksiidi kombinatsioonide kasutamine mis tahes antimikroobse ainega, mida soovitatakse kasutada sihtpatogeeni(de) põhjustatud kõhulahtisuse raviks ja metafülaktikaks.

Täiendav kasu

Antibiootikumide ülemaailmse kasutamise vähendamine

Tsinkoksiidil on mitmes ELi liikmesriigis olnud mitme aasta jooksul müügiluba ja kogemus mõnes nendest riikidest näitab, et tsinkoksiidi kasutamisest tingitud kolistiini kasutamise vähenemine on olnud väiksem kui eelnevalt prognoositud. Peale selle võib loomakasvatustes kasutatav tsink omada rolli kaasresistentsusest tingitud antibiootikumiresistentsuse levimuse suurendamisel.

Tsinkoksiidi kasutamise võimaliku mõju kohta antibiootikumide kasutamise vähenemisele on esitatud vähe andmeid, mistõttu ei ole selle kohta võimalik järeldusi teha.

Riskihindamine

Antimikroobikumiresistentsus

Lähtuvalt hiljuti avaldatud andmetest võib loomakasvatustes kasutatav tsink kaasresistentsuse tõttu soodustada antimikroobikumiresistentsuse (MRSA) levikut. Mitmete avaldatud uuringutega tõestati (*in vivo* katsetes või keskkonnaisolaatide uurimisel), et on olemas tugev korrelatsioon tsingi täiendavate suurte annuste söödas kasutamise ja antimikroobikumiresistentsuse levimuse suurenemise vahel. Näib, et suurtes annustes manustatav tsinkoksiid võib kaasselekteerida antimikroobikumiresistentsust, mis on *in vivo* LA-MRSA ST398 puhul kirjeldatud fenomen. Neid toimeid on siiski täheldatud ainult varase ravi korral.

Üksikasjalik riski hindamine, milles käsitletakse antimikroobikumiresistentsuse kaasselekttsiooniga seotud riske tsinkoksiidi kasutamise järel, ei ole kättesaadav. Seega ei ole lisaandmete puudumise tõttu võimalik täpsemalt iseloomustada riski nii rahvatervisele kui ka loomade tervisele. Esitatud andmed näitavad ohtu inimese ja looma tervisele, kuid praegu ei ole see risk kvantifitseeritav.

Talutavus

Sihtloomade ohutusuuring tehti soovitatava annusega (100 mg kehamassi kg kohta ööpäevas 14 päeva jooksul) ja olulisi kõrvalnähte ei täheldatud. Suuremate annuste (3 korda suurem annus 28 päeva jooksul) puhul täheldati olulisi kõrvalnähte (mõju kasvukiirusele, kliinilised nähud). Ohutuspiiriks võib seega pidada soovitatavast annusest vähem kui 3 korda suuremat annust.

Keskkond

Andmed näitavad, et kui igal aastal laotada pinnasele sõnnikut, mis pärineb põllumajandusettevõtetest, kus loomi ravitakse tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimitega, tekib järkjärguline ja pidev tsingisisalduse suurenemine pinnases, vees ja setetes. Tsingi olemuse tõttu (mittelenduv ja mittelagunev) on PNEC-väärtuste võimalik lõplik ületamine ravitud loomade sõnniku järjepideva kasutamise tõttu pinnasel pikema aja jooksul tekkinud oluline keskkonnaprobleem, eelkõige seoses kõige tõenäolisemalt mõjutatavate mullatüüpidega (happelised hea veeläbilaskvusega liivased mullad) ja veekeskkonna organismidega. Tsingisisalduse suurenemist pinnases ja sellest tulenevaid valitud keskkonnaosade puhul tuvastatud riske käsitletakse selles hinnangus ainult veterinaarravimitest pärineva tsingiga kokkupuute aspektist. Võimalikku lisakokkupuudet, näiteks tsinki sisaldavatest söödalisanditest või muudest tööstuslikest allikatest, ei ole käesolevas keskkonnariski hinnangus arvesse võetud. Pinnase- ja veesüsteemide saastumist raskmetallidega, nagu tsink, on olemasolevate tehnoloogiate abil tänapäeval keerukas kõrvaldada. Veterinaarravimite

komitee on teadlik, et sõnniku laotamisega pinnasele lisanduvat tsinki võivad omastada taimed, see võib mineraliseeruda, pinnaseosakestega koos ladestuda ning seeläbi muutuda mitteomastatavaks.

Kui praegused tavad püsivad lähitulevikus muutumatuna, tekitab ravitud loomade sõnniku järjepidev kasutamine 2060. aastaks keskkonnariski (määratletud kui riskikordaja väärtus > 1) 19 pinnasega seotud stsenaariumist 4 puhul, 15 pinnaveega seotud stsenaariumist 5 puhul ja kõigi 15 setetega seotud stsenaariumi puhul. Varasema aja (2020. aasta) kohta tuvastati risk 15 pinnaveega seotud stsenaariumist 2 puhul (happelised liivased mullad) ja kõigi 15 setetega seotud stsenaariumi puhul. Samas märgitakse, et settele avalduva riski iseloomustamisel on ebamäärasust palju rohkem kui pinnase või pinnavee puhul, sest setete biosaadavusega seotud asjaolusid on raskem arvesse võtta.

Tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasutamisest tingitud tsingi kogunemise suundumust põllumajandusmaadel on hiljuti kirjeldanud Bak *et al.* (2015). Selles ettekandes kasutatud Taani pinnase seireandmed näitasid, et sealäga kasutamine pinnasel on põhjustanud tsingi üldkontsentratsiooni olulise suurenemise pinnases, eriti viimasel seireperioodil ajavahemikus 1998–2014. PNEC-väärtused ületati 45% puhul kõigist pinnaseproovidest. Liivastel muldadel ületati PNEC-väärtused 66% juhtudest. Tuleb märkida, et selles uuringus kasutatud PNEC-väärtused on kohandatud Taani olukorrale ja need võivad mujal Euroopas, kus on teistsugused mullatüübid, olla väiksemad (ohtlik sisaldus võidakse saavutada varem). Ühtlasi järeldasid ettekande autorid, et tsingi praegune kasutamine seakasvatustes Taanis võib põhjustada tsingi lekkimist sealägaga väetatud põldudelt veekeskkonda kontsentratsioonides, mis võivad olla ohtlikud vees elavatele liikidele.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Kõigi keskkonnaosade puhul on risk tuvastatud uuritud kasutuskoguste vähemalt ühe stsenaariumi korral. Võttes arvesse asjaomaste ravimite kasutamist, sõnniku laotamise kohta kehtivaid ELi eeskirju ja head põllumajandustava (*GAP, good agricultural practice*), sihtloomaliikide pidamise tingimusi ja sõnniku töötlemist, ei suuda riskivähendusmeetmed, mida soovitatakse kasutada tsingi kogunemise vähendamiseks igas keskkonnaosas – vaatamata sellele, et need on kooskõlas CVMP/VICHi suunisega (CVMP/VICH/790/03) ja neid soovitati seoses direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohase esildismenetlusega (EMEA/V/A/108) – tagada riskihindamise käigus tuvastatud vahetute ja tulevaste keskkonnariskide tõhusat kõrvaldamist, vaid lükkavad lihtsalt edasi tsingi kogunemist keskkonnas (s.t aega, mil PEC-väärtus ületab PNEC-väärtuse). See ei kehti mitte ainult põllumajandusettevõtete kohta, kus sõnniku lahjendamine ei ole võimalik, vaid ka selliste ettevõtete kohta, mis on suutelised sõnnikut lahjendama. Eespool nimetatud Gutali esildismenetluse käigus kaaluti tsingi kogunemist aeglustava ühe võimaliku riskivähendusmeetmena võimalust mitte laotada sõnnikut järjestikustel aastatel samadesse kohtadesse. Kuigi see on kooskõlas veterinaarravimite komitee riskivähendusmeetmeid kajastavas dokumendis sätestatud kriteeriumidega, võib selle praktikas rakendamine olla keerukas mitte ainult olukordades, kus puudub võimalus kasutada töödeldud sõnnikut erinevatel aladel, vaid ka liikmesriikidevahelise sõnnikukaubanduse ja võimaluse tõttu, et suure tsinkoksiidisaldusega sõnnikut kasutatakse tundlikel mullatüüpidel.

Seoses riskivähendusmeetmega, mis näeb ette kohalike või riiklike eeskirjade järgimist sõnniku laotamise koha ja avatud veekogu vahelise miinimumkauguse kohta, oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et seda on võimalik kohaldada ainult tsingi otsese pinnavette sattumise ennetamiseks, kuid see ei mõjuta tsingi jõudmist pinna- ja joogivette pinnasest väljauhtumise ja sellest äravoolu teel.

Seega oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et sõnniku põllumajandusmaale laotamisest tingitud tsingi iga-aastase pideva kogunemisega seotud tuvastatud keskkonnariske ei ole võimalik ohjata eespool kirjeldatud riskivähendusmeetmete rakendamise kaudu. Eespool nimetatud riskivähendusmeetmete kohaldamine üksnes lükkab edasi kõigi keskkonnaosade kohta tuvastatud riskide ilmnemist, kui jätkub tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimitega ravitud sigadelt pärineva sõnniku laotamine pinnasele.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine ning järeldused

Tsinkoksiidi peetakse põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ennetamisel kasulikuks (s.t see vähendab kõhulahtisuse esinemissagedust võõrutamisjärgses perioodis). Tsinkoksiidi nimetatud kasulikku toimet on tõestatud annuse 100 mg kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas (vastab 2500 miljondikule osale söödas) kasutamisel 12...14 päeva pärast võõrutamist.

Esitatud andmed ei toeta ravimi kasutamist põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse raviks.

Eespool nimetatud annuse kasutamisel on ohutuspiir sihtloomadel suhteliselt väike, kuid vastuvõetav.

Lähtuvalt hiljuti avaldatud andmetest võib loomakasvatuses kasutatav tsink antibiootikumiresistentsust kodeerivate geenide kaasselekttsiooni tõttu suurendada antimikroobikumiresistentsuse levimust.

Mitmetes avaldatud uuringutes tõestati *in vivo* katsetes või keskkonnaisolaatide uurimisel korrelatsiooni tsingi täiendavate suurte annuste söödas kasutamise ja antimikroobsetele ravimitele resistentsete bakterite (LA-MRSA) või multiresistentsete bakterikloonide (*E. coli*) levimuse vahel. Üksikasjalik riski hindamine, milles käsitletakse antimikroobikumiresistentsuse kaasselekttsiooniga seotud riske tsinkoksiidi kasutamise järel, ei ole kättesaadav. Seega ei ole lisaandmete puudumise tõttu võimalik täpsemalt iseloomustada riski nii rahvatervisele kui ka loomade tervisele. Esitatud andmed näitavad ohtu inimese ja looma tervisele, kuid praegu ei ole see risk kvantifitseeritav.

Tsingi kogunemisest tingitult on tuvastatud riskid seoses kõigi keskkonnaosadega kas vahetult (setted, teatud pinnase- ja pinnaveetüübid) või tulevikus (teatud mullatüübid, põhja- ja pinnavesi). Tsink ei lagune keskkonnas ja selle koormust on pärast tekkimist olemasolevate tehnoloogiate abil keerukas kõrvaldada.

Veterinaarravimite komitee on arvamisel, et sõnniku põllumajandusmaale laotamisest tingitud tsingi iga-aastase pideva kogunemisega seotud tuvastatud keskkonnariske ei ole võimalik riskivähendusmeetmete rakendamisega ohjata.

Seega otsustas veterinaarravimite komitee 2016. aasta detsembri koosolekul, et toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinki sisaldavate veterinaarravimite üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne, sest tsinkoksiidist saadav kasu põrsaste kõhulahtisuse ennetamisel ei kaalu üles keskkonnariske. Komitee märkis, et tsinkoksiidi kasutamisega on seotud resistenttsuse kaasselekttsiooni risk, mida praegusel ajal ei ole veel võimalik kvantifitseerida.

4. Taasläbivaatamise menetlus

Pärast veterinaarravimite komitee 8. detsembril 2016. aastal esitatud arvamust esildismenetluse kohta taotlesid mitmed müügiloa hoidjad (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., Andrés Pinaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. and Vetpharma Animal Health S.L.) veterinaarravimite komitee arvamuse taasläbivaatamist.

Müügiloa hoidjate taasläbivaatamise põhjendused esitati enne 6. veebruari 2017.

Mõned müügiloa hoidjate tõstatatud taasläbivaatamise põhjendused olid seotud menetluslike ja juriidiliste aspektidega. Tuleb märkida, et veterinaarravimite komitee on teaduskomitee ja kuigi see tegutseb veterinaarravimeid reguleerivas liidu õigusraamistikus, ei saa komitee arutada seaduses sätestatud haldusmenetluste juriidilisi ja menetluslikke aspekte. Seega ei kuulu menetluslikud ja juriidilised aspektid veterinaarravimite komitee pädevusse, mistõttu arutas veterinaarravimite komitee taasläbivaatamise käigus ainult müügiloa hoidjate esitatud taasläbivaatamise teaduslikke aluseid.

Komitee järeldused müügiloo hoidjate tõstatatud teaduslike küsimuste kohta on esitatud allpool.

aniMedica GmbH

aniMedica esitatud taasläbivaatamise teaduslikud alused keskendusid nende ravimitega (kolistiinsulfaati ja tsinkoksiidi sisaldavad veterinaarravimid) seotud kasule, resistentsete geenide (kaas)selektiooni riskidele ja nende ravimite kasutamisega seotud keskkonnariskidele.

aniMedica veterinaarravimite annustamisel (ööpäevane annus on 1 g ravimit 5 kg kehamassi kohta, mis vastab 5 mg kolistiinsulfaadile ja 96 mg tsinkoksiidile kehamassi kilogrammi kohta, manustatuna 5...7 päeva) on tsinkoksiidi kontsentratsioon söödas 3000 miljondikku osa (ligikaudu 2400 miljondikku osa tsinki). Veterinaarravimite komitee kinnitas, et sellise kontsentratsiooni juures ei saa tsinkoksiidi pidada ainult abiaineks. Arvestades tsinkoksiidi olulist sisaldust eespool nimetatud ravimites (Enteroxid N AMV aniMedica ja aniMedica Enteroxid N), ei ole aine klassifitseerimine abiaine või toimeainena asjakohane. Põrsad võõrutatakse 3...4nädalasena (s.t kaaluga 7...8 kg), kuid eespool osutatud ravimite korral on taotletud näidustust kuni 40 kg kehamassiga sigadele. Tsinkoksiidi kliiniline tähtsus *E. coli* põhjustatud kõhulahtisuse juhtude vähendamisel suurema kaaluga sigadel ei ole teada. Komitee oli arvamusel, et kolistiini ainsa toimeainena sisaldav ravim on piisav kliinilise kõhulahtisuse vähendamisel, kui seda kasutada 7 päeva jooksul võõrutamisjärgsel perioodil, mil *E. coli* põhjustatud kõhulahtisus on kõhulahtisuse juhtude peamine tekitaja. Tuleb märkida, et puudus igasugune teave, mis toetaks tsinkoksiidi 7päevast manustamist. Uuringutes, milles vaadeldi tsinkoksiidi soovitatud annuse 7päevast manustamist, ei tõestatud olulist toimet.

Veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et võõrutamisjärgse perioodi mittespetsiifilise kõhulahtisuse ennetamiseks soovitatava tsinkoksiidi kasutamine kombinatsioonis mis tahes antimikroobse ainega, mida soovitatakse kasutada sihtpatogeeni(de) põhjustatud kõhulahtisuse raviks ja metafülaktikaks, ei ole õigustatud.

Müügiloo hoidja väidab, et tsinkoksiidi suure annusega seotud antimikroobikumiresistentsuse probleemid ei kehti nende ravimite kohta ja enamik nimetatud probleeme on hüpoteetilised. Veterinaarravimite komitee ei pea neid väiteid vastuvõetavateks, sest müügiloo hoidja ravimitel on samasugune proportsionaalne risk antimikroobsetele ainetele resistentsete bakterite selekteerimiseks nagu tsinkoksiidi ainsa toimeainena sisaldavatel ravimitelgi.

Veterinaarravimite komitee ei toeta müügiloo hoidja väidet, et keskkonnariskide kindlaksmääramine peab põhinema ainult Saksamaal esinevatel tingimustel, sest nendel ravimitel on riiklik müügiluba ainult selles liikmesriigis. Veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et kuna Enteroxid on hõlmatud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite esildismenetlusega, ei ole see argument kohaldatav. Müügiloo hoidja järeldab, et nendest ravimitest Saksamaal keskkonda vabanev tsinkoksiidi kogus on oluliselt väiksem kui teistest asjasepuutuvatest ravimitest ning on väiksem kui Saksamaal tsiingi kohta kehtestatud igaaastane keskkonda sattumise piirmäär. Kuigi müügiloo hoidja väidab, et nende ravimeid iseloomustavad teiste tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimitega võrreldes madalamad tsinkoksiidiga kokkupuute väärtused ja igal aastal keskkonda sattuv kogus, ei ole nad esitanud kvantitatiivset riskihinnangut toetavaid andmeid ega ole arvesse võtnud asjaolu, et kuigi nende järeldus tsinkoksiidi piiratud keskkonda vabanemise kohta põhines nende ravimite kasutamisel 3...4nädalastel põrsastel (7...8 kg), on nende ravimid näidustatud kasutamiseks kuni 40 kg kehamassiga sigadel ning suurema kaaluga sigade ravi suurendab ka mõju keskkonnale. Kokkuvõttes on veterinaarravimite komitee arvamusel, et eespool kõigi tsinkoksiidi ainsa toimeainena sisaldavate ravimite kohta esitatud keskkonnariski hinnang on küllaldane ka Enteroxidi kasutamisest tingitud keskkonnariskide prognoosimiseks ELis.

Huvepharma N.V.

Huvepharma taasläbivaatamise teaduslikud alused keskendusid keskkonnariskidele. Veterinaarravimite komitee ei nõustu müügiloo hoidja väitega, et direktiivi 2001/82 artikli 33 lõike 4 kohase Gutali käsitleva menetluse kohta antud (EMA/V/A/108) esialgne kasulikkuse ja riski hinnang oli positiivne. Eespool nimetatud esildismenetluses ei teinud veterinaarravimite komitee täielikku kasulikkuse ja riski hindamist, ning kuigi Gutali terapeutilist kasu ei hinnatud, sest tegemist on geneerilise ravimiga, ja selle asemel võeti arvesse bioekvivalentsus võrdlusravimiga, ei hinnatud esialgse esildismenetluse ajal (esildise ulatust arvestades) kvaliteeti, sihtloomade ohutust, kasutajaohutuse mõju antimikroobikumiresistentsuse tekkele ja ravimijääke.

Müügiloo hoidja keskendub taasläbivaatamise põhjendustes Taani hiljutisele pinnase seireuuringule (Bak *et al.*, 2015), mille tulemusi peab ta ebaveenvaks. Veterinaarravimite komitee nõustub, et seda uuringut ei saa kasutada ainsa allikana kui tõestusmaterjali selle kohta, et tsinkoksiidi kasutamisega seakasvatustes on seotud keskkonnariskid. Siiski toetab see uuring tõestusmaterjali, mille kohaselt põhjustab tsinkoksiidi kasutamine veterinaarravimina seakasvatustes tsingi järkjärgulist kogunemist põllumajandusmaas, mis viimaks mitte ainult ei ületa tsingi ohutut kontsentratsiooni pinnases, vaid ka setetes ja veesüsteemides. Müügiloo hoidja esitas andmed biosaadavuse kohta pinnases, arvutades 19 Euroopa mullatüübi jaoks biosaadavuse PNEC-väärtused Arche Soil PNEC kalkulaatori abil. Veterinaarravimite komitee ei saanud kontrollida esitatud PNEC-väärtuste õigsust, sest algse hinnangu käigus ei esitatud veterinaarravimite komiteele Arche Soil PNEC kalkulaatorit ja asjakohaseid sisendparameetreid. Veterinaarravimite komitee mõistab biosaadavuse andmete tähtsust metallide toksilisuse määramisel ja arvestab, et kuigi erinevad mudelid võivad arvestada tsinkoksiidi biosaadavat osa ja jõuda veidi erinevale ajalisele tulemusele selle kohta, millal (s.t mis aastal) keskkonnariskid eeldatavalt ilmnevad, ei ole mitte ühegi mudeliga ennustatud tsinkoksiidi veterinaarravimina kasutamisel keskkonnariski puudumist ega seda, et pinnases olev tsink ei muutu pinnases, vees või vee-elustikus biosaadavaks.

Müügiloo hoidja hinnangul on põhjendus direktiivi 2001/82 artikli 33 lõike 4 kohases Gutali käsitlevas esildismenetluses (EMA/V/A/108) pakutud riskivähendusmeetmete tagasilükkamiseks ebapiisav. Võttes arvesse kehtivaid ELi eeskirju ja sõnniku laotamisega seotud head põllumajandustava ning loomapidamistingimusi ja sõnniku töötlemistingimusi, märgib veterinaarravimite komitee, et algselt soovitatud riskivähendusmeetmed aeglustaksid tsingi kogunemist igas keskkonnaosas. Sellega lükatakse üksnes edasi tsingi kogunemist keskkonnas (s.t pikeneks aeg, mille järel PEC-väärtus ületab PNEC-väärtust), kuid võttes arvesse tsingi riskivähendusmeetmete olemust, ei ole võimalik tagada riskihindamise käigus tuvastatud lühiajalise riski (2020. aastaks) tõhusat kõrvaldamist. Eespool nimetatud Gutali esildismenetluse käigus kaaluti tsingi kogunemist aeglustava ühe võimaliku riskivähendusmeetmena võimalust mitte laotada sõnnikut järjestikustel aastatel samadesse kohtadesse. Kuigi seda riskivähendusmeetmet võib pidada kooskõlas olevaks veterinaarravimite komitee riskivähendusmeetmeid kajastavas dokumendis (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) sätestatud kriteeriumidega, oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et selle tegelik kohaldamine võib olla keerukas mitte ainult olukordades, kus puudub võimalus kasutada töödeldud sõnnikut erinevatel aladel, vaid ka sõnnikukaubanduse tõttu. Peale selle on võimalik, et tundlikele mullatüüpidele laotatakse suure tsinkoksiidikontsentratsiooniga sõnnikut. Mis puutub riski vähendamise võimalusse, kui järgida kohalikke või riiklikke eeskirju sõnniku laotamise koha ja avatud veekogu vahelise miinimumkauguse kohta, oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et seda on võimalik kohaldada ainult tsingi otsese pinnavette sattumise piiramiseks, kuid see ei mõjuta tsingi jõudmist pinnavette pinnasest läbiimbumise ja sellest äravoolu teel. Seega on veterinaarravimite komitee arvamusel, et direktiivi 2001/82 artikli 33 lõike 4 kohases Gutali käsitlevas esildismenetluses eelnevalt soovitatud riskivähendusmeetmed ainult lükkavad edasi keskkonnaosade puhul tuvastatud riski ilmnemist

olukorras, milles jätkub tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimitega ravitud sigadelt pärineva sõnniku laotamine pinnasele.

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

Müügiloa hoidjad teavitasid Euroopa Ravimiametit, et nad ei olnud kätte saanud ametlikku teadaannet nende ravimite (Pigzin ja ZincoTec) kaasamise kohta kõnealusesse artikli 35 kohasesse esildismenetlusse. Nende müügiloa hoidjate õiguste kaitseks võeti arvesse nende taasläbivaatamise etapis esitatud teavet.

Ettevõtete DSM Nutritional Products ja Provimi taasläbivaatamise teaduslikud alused keskendusid tsinkoksiidi efektiivsusele, resistentsete geenide (kaas)selektiooni riskidele ja keskkonnariskidele.

Müügiloa hoidjad ei esitanud näidustuste ja annuse toetuseks ettevõttesiseseid algandmeid ega kliinilisi uuringuid. Enamik esitatud teabest keskendus tsinkoksiidi kasulikkusele tervisele ja kasvule. Ainsad heaks kiidetud näidustused on siiski ainult põrsaste kõhulahtisuse ravi ja ohjamine. Annuse toetuseks esitatud mitmed publikatsioonid ei olnud asjakohased, sest uuringud keskendusid kas tsinkoksiidi kasulikkusele kasvule või oli tegemist kliiniliste uuringutega, milles kasutati tsinkoksiidi ja antimikroobsete ainete kombinatsioone. Seega on asjakohased üksnes Poulsen (1995) ja Holmi (1990) saadud tulemused²⁷. Mõnes teises uuringus ei esinenud põrsaste rühmades kõhulahtisust. Kokkuvõttes oli müügiloa hoidjate esitatud bibliograafilistes viidetes probleeme uuringu ülesehitusega, mille tõttu ei ole nende abil võimalik toetada 2500 miljondiku osa tsinkoksiidi kasutamist söödas 14 päeva jooksul pärast võõrutamist, mis on heakskiidetud näidustus. Ravinäidustuse toetuseks ei esitatud ühtegi uuringut. Kokkuvõttes ei esitanud müügiloa hoidjad täiendavaid andmeid, mis muudaksid veterinaarravimite komitee algset järeldust efektiivsuse osas. See tähendab, et vaatamata esitatud andmete puudujääkidele, on tõendatud tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite efektiivsus põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ennetamiseks.

Veterinaarravimite komitee mõistab, et LA-MRSA on sigadel harvaesinev infektsioonitekitaja, kuid tegemist on järjest suureneva rahvatervise probleemiga, tingituna suuremast kandlusest sigadel ja MRSA ülekandumisest toiduainetele ja loomadega kokkupuutuvatele inimestele (nt seakasvajatele, veterinaararstidele, tapamaja töötajatele). Asjaolu, et LA-MRSA CC398 levik inimpopulatsioonis on praegu väike, ei muuda seda rahvatervise probleemi olematuks.

Mis puutub keskkonnariskidesse, siis on müügiloa hoidjad arvamusel, et veterinaarravimite komitee algses hinnangus ei ole kasutatud tsiingi kohta EU RARis kohaldatud riskihindamismetoodikat, ning väidavad, et arvesse ei ole võetud tsiingi kohta pärast EU RARi koostamist teaduskirjanduses avaldatud teavet metallide biosaadavuse arvestamiseks riskihindamise käigus.

Müügiloa hoidjad esitasid keskkonnariski hinnangu, milles a) käsitleti (Taani) pinnases mõõdetud tsiingikontsentratsiooni, võtmata aga arvesse laagerdumata sealägaast pärineva tsiingi (iga-aastast) korduvat lisandumist pinnasesse; ja b) kombineerides kahte biosaadavuse arvestamise meetodit (nn lisarisk koos biosaadavuse korrigeerimisega), kuid veterinaarravimite komitee ei toeta mõlema meetodi korraga kasutamist. Veterinaarravimite komitee on välja arvutanud pinnase PEC-väärtused mõlema eespool nimetatud lähenemise abil eraldi. Tulemused näitavad, et nii saviste kui ka liivaste muldade korral tuvastatakse lisariski lähenemisviisi kasutamise korral risk, kusjuures PEC-väärtused ületavad pinnase PNEC-väärtust 26 mg/kg. Biosaadavuse korrigeerimise lähenemisviisi kasutamisel – võttes arvesse seda, et biosaadavus sõltub mullatüübist ja ajast, mille jooksul tsink pinnasesse sattus (s.t tsiingi vananemisest) – oli biosaadav fraktsioon nii saviste kui liivaste muldade jaoks alla pinnase PNEC-väärtust 26 mg/kg (liivastel muldadel 16,3 mg/kg ja savistel muldadel 14,4 mg/kg).

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

Sõltumata kasutatud lähenemisviisist näitavad andmed, et kui jätkub tsinkoksiidi kasutamine seakasvatustes veterinaarravimina ja sõnniku laotamine pinnasele viimaste aastate tasemel, jätkub ka tsingi kogunemine pinnase maatriksis, põhjustades tsingi biosaadava osa suurenemist pinnases ning viimaks ka PNEC-väärtusi ületavad kontsentratsioonid.

Veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et lisariski lähenemisviisi kasutamise kehtib järgmine.

- Savistel muldadel esineb juba praegu tsingist tingitud risk pinnases elavatele liikidele.
- Liivastel muldadel esineb juba praegu tsingist tingitud risk pinnases elavatele liikidele.

Biosaadavuse korrigeerimise lähenemisviisi kasutamisel kehtib järgmine.

- Savistel muldadel saavutatakse tsingist tingitud risk pinnases elavatele liikidele keskmiselt ligikaudu 55 aasta pärast.
- Liivastel muldadel saavutatakse tsingist tingitud risk pinnases elavatele liikidele keskmiselt ligikaudu 31 aasta pärast.

Riskide juhtimiseks ja piisavate riskivähendusmeetmete kindlaksmääramiseks pakkusid müügiloo hoidjad, et ravimiteabesse lisataks sõnniku segamise ja/või pinnasele laotamise kohta teatavad väited. Kuid nagu eespool juba märgitud, siis algselt soovitatud riskivähendusmeetmed ainult aeglustaksid tsingi kogunemist igas keskkonnaosas, lükates pelgalt edasi tsingi kogunemist keskkonnas (s.t pikendaksid aega, mille järel PEC-väärtus hakkab ületama PNEC-väärtust), ning võttes arvesse tsingi omadusi, ei suuda need meetmed tõhusalt kõrvaldada riskihindamise käigus tuvastatud vahetuid ja tulevasi keskkonnariske.

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

Müügiloo hoidjate esitatud veterinaarravimite komitee arvamuse taastõlgimise põhjendused keskendusid resistentsete geenide (kaas)selektiooni riskile ja keskkonnariskidele.

Kuigi müügiloo hoidjad tunnistavad võimalikke seoseid tsinki sisaldavate veterinaarravimite ja multiresistentsete bakterite (nt LA-MRSA, *E. coli*) ning keskkonna vahel, on müügiloo hoidjad arvamusel, et ravimist saadav kasu ületab sellega seotud riskid. Nad väidavad, et nende ravimid soodustavad antimikroobsete ravimite väiksema kasutamise saavutamist sigadel ja tuvastatud riske ei ole võimalik vähendada tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite turult eemaldamise abil. Tunnistades tsingi kogunemisest tingitud riski, pakuvad müügiloo hoidjad andmete kogumist tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite müügi ja kasutamise kohta ESVACi raames viisil, nagu juba tehakse antibiootikumide korral, sest need andmed aitaksid edaspidi uurida tsinkoksiidi kui veterinaarravimi kasutamist ja sellest tingitud keskkonnamõju. Peale selle on müügiloo hoidjad arvamusel, et *ad hoc* ekspertrühm võiks koos EFSAgaga aidata käsitleda keskkonnariske laiemast vaatenurgast.

Komitee on nõus, et tsinkoksiidi veterinaarravimina kasutamise jälgimine võib olla kasulik, kuid on tuvastatud keskkonnarisk, ning praegu on veterinaarravimite komitee arvamusel, et riskid ületavad tsinkoksiidi kui veterinaarravimi kasulikkuse. Mõnes ELi liikmesriigis juba toimub tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasutamise (nt Taani, Tšehhi Vabariik) ja pinnase tsingikontsentratsiooni seire (nt Taani).

Müügiloo hoidjad nõustuvad, et lähtuvalt veterinaarravimite komitee hinnangust, kavandatud riskivähendusmeetmed ainult lahjendavad, kuid ei vähenda keskkonda sattuva tsingi üldhulka, ning seega on vaid aja küsimus, millal riskid ilmnevad kõigis keskkonnaosades. Müügiloo hoidjad on siiski arvamusel, et kaaluda võib täiendavate riskivähendusmeetmete rakendamist seasõnnikust keskkonda

sattuva tsinkoksiidi koguse vähendamiseks või piiramiseks, pakkumata seejuures täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Veterinaarravimite komitee märgib ka, et teistest allikatest pärit tsingil on samuti oma osa selles, et tsingikontsentratsioon põllumajandusmaas suureneb iga aastaga.

Veterinaarravimite komitee üldised järeldused pärast taasläbivaatamist

Tuginedes kõikidele kättesaadavatele andmetele, sealhulgas esialgse hindamismenetluse ajal esitatud teabele ning müügiloo hoidjate taasläbivaatamise põhjenduseks esitatud üksikasjalikele teaduslikele alustele, otsustas veterinaarravimite komitee, et puudub piisav teaduslik põhjendus parandamiseks komitee 8. detsembri 2016. aasta arvamusse kaasatud eelnevaid järeldusi selle kohta, et toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne.

Müügilubade andmisest keeldumise ja kehtivate müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- olemasolevate andmete alusel oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et tsinki sisaldavate veterinaarravimite efektiivsus põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse ennetamiseks on tõendatud;
- veterinaarravimite komitee leidis, et puuduvad andmed, mis toetaksid tsinki sisaldavate veterinaarravimite efektiivsust põrsaste võõrutamisjärgse kõhulahtisuse raviks, ning seega ei ole see tõendatud;
- olemasolevate andmete alusel oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et kolistiinsulfaati ja tsinkoksiidi sisaldavate veterinaarravimite kliiniline kasu ei ole tõendatud;
- olemasolevate andmete alusel oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et võõrutamisjärgse perioodi mittespetsiifilise kõhulahtisuse ennetamiseks soovitatava tsinkoksiidi kasutamine kombinatsioonis sulfaguanidiiniga, mis on ette nähtud sihtpatogeeni(de) põhjustatud kõhulahtisuse raviks ja metafülaktikaks, ei ole õigustatud;
- veterinaarravimite komitee märkis, et tsinkoksiidi kasutamisega on seotud resistentsuse kaasselektiooni risk, mida praegu ei ole võimalik veel kvantifitseerida;
- olemasolevate andmete alusel oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et tsingi kogunemise tõttu on tuvastatud keskkonnarisk, mis kõigi stsenaariumide kohaselt realiseerub kas kohe (setted, teatud mullatüübid ja pinnavesi) või tulevikus (teatud mullatüübid, põhja- ja pinnavesi); veterinaarravimite komitee tunnistas, et kõigi prognoosimudelite puhul esineb teatud sisemine ebakindlus parameetrite suhtes ja saadud tulemused (s.t ajalised hinnangud) põhinevad piiratud sisendandmetel, mis tõenäoliselt mõjutavad mudeli väljundit;
- veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et riskivähendusmeetmed ainult lahjendavad ega vähenda keskkonda sattuva tsingi üldhulka, ning seega on ainult aja küsimus, millal riskid ilmnevad kõigis keskkonnaosades;
- veterinaarravimite komitee otsustas, et toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinki sisaldavate veterinaarravimite üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne, sest tsinkoksiidist saadav kasu põrsaste kõhulahtisuse ennetamisel ei kaalu üles keskkonnariske;

soovitas veterinaarravimite komitee keelduda müügilubade andmisest ja peatada toiduloomadele suukaudselt manustatavate tsinki sisaldavate I lisas viidatud veterinaarravimite kehtivad müügiload.