

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä, hakijoista ja myyntiluvan hakijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Itävalta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Bulgaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Kypros	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Kypros	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Kypros	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta

Tšekín tasavalta	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	Sinkkioksidi	600 mg/g	Esisekoite	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tšekín tasavalta	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Sinkkioksidi	622 mg/g	Jauhe	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tšekín tasavalta	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Sinkkioksidi	622 mg/g	Esisekoite	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tšekín tasavalta	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Sinkkioksidi	492 mg/g	Esisekoite	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tšekín tasavalta	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Jauhe	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta

Tanska	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Jauhe	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Jauhe	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Tanska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Viro	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Suomi	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerehua varten	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Ranska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Saksa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Sinkkioksidi Kolistiinisulfa atti	480 mg/g 25 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta

Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Sinkkioksidi Kolistiinisulfa atti	480 mg/g 25 mg/g	Suun kautta annettava jauhe	Siat (porsaat)	Suun kautta
Unkari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Unkari	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Unkari	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Unkari	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Islanti	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Irlanti	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.	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Irlanti	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta

Irlanti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Italia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Italia	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Italia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Italia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Latvia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Liettua	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Alankomaat	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta

Norja	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Puola	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	Sinkkioksidi Sulfaguanidii ni	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Puola	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Puola	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Puola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Puola	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Sinkkioksidi Sulfaguanidii ni	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Jauhe	Siat (porsaat)	Suun kautta
Portugali	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta
Portugali	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaat)	Suun kautta

Portugali	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)	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Portugali	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)	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Romania	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Romania	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Romania	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Slovakia	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Slovakia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozinc 500 mg/g perorálny prášok	Sinkkioksidi	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Jauhe	Siat (porsaatt)	Suun kautta
Slovakia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozinc 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Sinkkioksidi	622mg/g (500 mg zinc/g)	Esisekoite lääkerehua varten	Siat (porsaatt)	Suun kautta

Slovakia	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	Sinkkioksidi	600 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	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	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta

Espanja	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	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	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Espanja	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Ruotsi	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Ruotsi	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Sinkkioksid	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta

Yhdistynyt kuningaskunta	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Sinkkioksidi	1000 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Siat (porsaant)	Suun kautta
-----------------------------	---	---	--------------	-----------	--------------------------------------	--------------------	-------------

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan
kieltämiselle ja olemassa olevien myyntilupien
peruuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavia sinkkioksidia sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Vieroitusvaiheessa porsaas menettävät emän maidosta saadun passiivisen immunitetin hyödyn ja kokevat ruokavalion muutoksen myötä ruoansulatuskanavan muutoksia, jotka aiheuttavat niille jonkin verran stressiä ja jättävät ne alttiiksi sekundaarisille infektioille. Porsaiden vieroitusvaiheen aikana kokeman stressin määrä vaihtelee vieroitusiän (enemmän stressiä pienemmillä porsailta) ja sikalan olosuhteiden mukaan, ja se voi vaikuttaa vieroitusripulin vaikeusasteeseen.

Sinkkioksidia sisältäviä eläinlääkkeitä käytetään porsaiden vieroitusripulin hoitoon ja/tai ehkäisyyn ja torjumiseen. Tällä hetkellä suositellaan erilaisia käyttöaiheita ja annostuksia, mutta sinkkioksidia käytetään enimmäkseen rehussa annostuksen ollessa 100 mg elopainokiloa kohden vuorokaudessa 14 peräkkäisen vuorokauden ajan, mikä tarkoittaa 2500 ppm sinkkiä rehuannoksessa.

Valmistetta Gutral 1000 g/kg (porsaille tarkoitettu esisekoite lääkerahua varten, jäljempänä "Gutral") koskeneen direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen vuonna 2015 tehdyn lausuntopyyntömenettelyn (EMA/V/A/108) perusteella¹ tunnistettiin ympäristöriski, joka aiheutuu sinkin kertymisestä maa- ja vesialueissa (sedimentti mukaan lukien) happaman, hyvin vettä läpäisevän hiekkamaan ollessa haavoittuvinta. Edellä mainitun menettelyn yhteydessä eläinlääkekomitea (CVMP) katsoi, että joidenkin ympäristönosien laskettuihin riskeihin liittyy jonkin verran epävarmuustekijöitä, koska sinkin käytöstä eläinlääkkeenä johtuvaa ennustettua ympäristöpitoisuutta (PEC) ei ole voitu vahvistaa, eikä ennustettu vaikutukseton pitoisuus ympäristössä (PNEC) selitä aina sinkin biosaatavuutta (etenkään sedimentissä). Vaikka ympäristönosien PEC- ja PNEC-pitoisuuksien laskelmissa oli epävarmuustekijöitä, kokonaisriskiä arvioitiin varovaisesti ja tämän tuloksena ehdotettiin erilaisia riskin pienentämistoimia, joiden odotettiin vähentävän sinkin kertymistä ympäristöön.

Alankomaat ja Ranska esittivät Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen lausuntopyyntöilmoituksen 1. helmikuuta 2016 koskien elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavia sinkkioksidia sisältäviä eläinlääkkeitä. Tämän syynä oli ympäristöriskin ja sinkkioksidia sisältävien valmisteiden käytöstä johtuvaan antibioottiresistenttien bakteerien esiintyvyyden mahdolliseen lisääntymiseen liittyvät huolenaiheet. Eläinlääkekomiteaa pyydettiin tarkistamaan kaikki saatavilla olevat tiedot ja arvioimaan kyseisten valmisteiden yleinen hyöty-riskisuhde, jotta voitaisiin määrittää hyödyt, jotka liittyvät sinkkioksidin käyttöön elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille, ja myös ympäristöriskit ja resistenssigeenien (yhteis-)valikoitumisen riskit.

2. Käytettävissä olevien tietojen käsittely

Sinkkioksidin käyttöön elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille liittyvien mahdollisten hyötyjen arviointi

Sinkkioksidi ainoana vaikuttavana aineena

Useat myyntiluvan haltijat toimittivat yksinoikeudellista tietoa tutkimuksista, jotka koskivat sinkkioksidia ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä eläinlääkkeitä. Toimitetut tiedot, jotka olivat vain

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](#)

yhteenvetoja tutkimustuloksista, olivat vähäisiä eikä tutkimusmenetelmiä raportoitu kunnolla (ei tutkimussuunnitelmia, ei raakatietoja eikä tilastollisia analyyseja).

Erästä Johansenin ja muut Tanskassa vuonna 2007² tekemän tutkimuksen tuloksista toimitettiin yhteenveto. Tutkimuksessa selvitettiin sinkkioksidin vaikutuksia porsaiden vieroitusripuliin. Tutkimus oli yhdellä tilalla 3200 porsaalla tehty vertaileva tutkimus, eikä se ollut hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen. Merkityksellisten diagnostisten tietojen puuttuessa taudinaiheuttajia ei ollut mahdollista tunnistaa. Tutkimus osoitti, että rehu, johon oli lisätty 2,5 % happoa, yhdessä sinkin kanssa (2500 ppm) ensimmäisen 14 vuorokauden aikana vieroituksen jälkeen vähensi merkittävästi ripulin esiintyvyyttä ja porsaiden kuolleisuutta.

Hun ja muiden julkaistut tiedot (Hu ja muut, 2013a³; Hu ja muut, 2013b⁴) kahdesta eri tutkimuksesta, jotka eivät olleet hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisia, osoittivat 14 vuorokauden ajan annetun sinkillä (2250 ppm) täydennetyn rehun tilastollisesti merkitsevän vaikutuksen vieroitettujen porsaiden (21 vuorokauden ikäisten) ulosteiden koostumukseen (pistemäärällä 1–5 mitattuna) verrattuna negatiiviseen kontrolliin.

Trckovan ja muiden tutkimuksessa (2015)⁵ enterotoksiselle *E. coli* -bakteerille altistuneiden vieroitettujen porsaiden kliininen seuranta osoitti pienemmän ripulipistemäärän ja ripulin ilmaantuvuuden hoidetuilla eläimillä (ruokittu rehulla, joka sisälsi 2500 ppm sinkkioksidia) kuin kontrollieläimillä (hoitamattomilla sioilla). Sinkkioksidilisää annettiin kolmen viikon ajan vieroituksesta ja altistus tehtiin neljä vuorokautta vieroituksen jälkeen.

Mitä tulee vieroitettujen porsaiden rehussa annettavien suurten sinkkimäärien (2500–3000 ppm sinkkiä) annon keston, Holliksen (2000)⁶ mukaan suuria sinkkimääriä sisältävää rehua ei pitäisi antaa kauempaa kuin kaksi viikkoa vieroituksen jälkeen ja käytettävän sinkin tulisi olla sinkkioksidin muodossa. Tulosten todettiin olevan parempia eläimillä, jotka saivat 3000 ppm sinkkiä ensimmäisten 21 vuorokauden aikana vieroituksen jälkeen, verrattuna kontrollieläimiin, mutta sinkkiä saneilla eläimillä havaittiin toksisuuden merkkejä kolmen seuraava viikon aikana. Mateoksen ja muiden (1998)⁷ mukaan sinkkilisän antamista ei tulisi myöskään pitkittää vieroitusjaksoa pidemmäksi.

Tutkimuksessa, joka koski sinkkioksidin antamista vieroitetuille porsaille (Poulsen, 1995)⁸, suurten sinkkimäärien antaminen sinkkioksidina 1, 2 tai 3 viikon ajan vieroituksen jälkeen vaikutti vieroitusripulin ilmaantuvuuteen muiden parametrien ohessa. Tutkimus tehtiin 36:sta eri poikueesta olevalle 260 porsaalle, jotka vieroitettiin 28 vuorokauden ikäisinä ja jotka sijoitettiin alkupainon ja poikueen alkuperän mukaan yhteen kuudesta hoitoryhmästä: 0 ppm sinkkiä, 100 ppm sinkkiä, 200 ppm sinkkiä, 1000 ppm sinkkiä, 2500 ppm sinkkiä ja 4000 ppm sinkkiä. Ripulia havaittiin ainoastaan kahden ensimmäisen viikon aikana vieroituksen jälkeen. Sinkin anto rehussa vaikutti merkittävästi niiden porsaiden prosenttimäärään, joilla ilmeni ripulia. Tulokset osoittivat, että 2500 ppm tai 4000 ppm sinkkiä saaneiden porsaiden joukossa oli merkittävästi vähemmän porsaita, jotka tarvitsivat ripulilääkitystä. Tältä osin 2500 ppm:n ja 4000 ppm:n ryhmissä ei kuitenkaan havaittu eroja. Annettaessa suuria sinkkimääriä vain yhden viikon ajan eroja hoitojen välillä ei havaittu, kun

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.

taas suurten sinkkimäärien anto kahden tai kolmen viikon ajan vähensi merkittävästi ripulipäivien määrää porsasta kohden.

Eräässä tutkimuksessa, jossa arvioitiin suurten sinkkimäärien lisäämistä vieroitettujen porsaiden ruokavalioon ja sen vaikutuksia (Lima ja muut, 1994)⁹, oli mukana 162 porsasta tilalta, jossa oli aiemmin esiintynyt *E. colin* aiheuttamaa ripulia. Hoidot muodostuivat lähtötilanteen ruokavaliosta, joka sisälsi 100 ppm sinkkiä sinkkioksidin muodossa, tai samasta ruokavaliosta, johon oli lisätty 2400 ppm sinkkiä (sinkkioksidina). Antojakso oli 14 tai 21 vuorokautta välittömästi vieroituksen jälkeen. Suuria sinkkimääriä saaneilla eläimillä havaittiin merkittävää ripulin vähenemistä ($p < 0,02$), vaikkakaan merkittäviä eroja hoitojaksojen välillä ei havaittu. Tämän tutkimuksen johtopäätös oli se, että 2400 ppm:n sinkkilisä (sinkkioksidina) 14 vuorokauden ajan vieroituksen jälkeen vähentää ripulin ilmaantuvuutta.

Kun tarkastellaan erityisiä sairauksia, joihin valmisteita tulisi suositella, on otettava huomioon se, että sinkkioksidin spesifistä kohdepatogeenia ei ollut mahdollista tunnistaa ja että julkaistut tiedot kirjallisuudesta tukevat sinkkioksidin käyttöä ainoastaan porsaiden vieroituksen jälkeisessä fysiologisessa ripulissa.

Sinkkioksidin tehoa porsaiden vieroitusripulin hoidossa tukevia tietoja ei ole saatavilla yksinoikeudellisista tutkimuslähteistä eikä julkaistuista tutkimuksista.

Otettuaan huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot, hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisten tutkimusten puuttumisesta huolimatta, eläinlääkekomitea katsoi, että sinkkioksidilisän vaikutusta vieroituksen jälkeisen ripulin vähentämisessä pidettiin riittävän perusteltuna. Tämä vaikutus rajoittuu porsaiden vieroituksen jälkeisen jakson epäspesifisen ripulin ehkäisyyn. Saatavilla olevat tiedot osoittavat sinkkioksidin suotuisan vaikutuksen annoksella 100 mg/elopainokilo/vrk (vastaa 2500 ppm sinkkiä rehussa) rehussa annettuna 12–14 vuorokauden ajan. Lyhyempien tai pidempien hoitojaksojen tukemiseksi ei katsottu olevan riittävästi tietoja.

Mitä tulee antibioottien käytön vähenemiseen sinkkioksidin käytön myötä, klinisiä tietoja katsottiin olevan liian vähän johtopäätöksen tekemiseksi tästä mahdollisesta vaikutuksesta. Saatavilla ei ollut tietoja, jotta olisi voitu varmistaa vaikutuksen kesto sinkkioksidin annon lopettamisen jälkeen.

Kolistiinin ja sinkkioksidin yhdistelmä

Kolistiini yksinään on riittävän tehokas noninvasiivisen *E. colin* aiheuttamien maha-suolikanavan infektioiden metafylaksiaan ja hoitoon (ks. menettely EMEA/V/A/106)¹⁰. Kun otetaan huomioon se, että kolistiinihoidon suositeltu kesto sioille on seitsemän vuorokautta, sinkkioksidia sisältävän valmisteen samanaikaisen annon kesto on myös seitsemän vuorokautta. Hoidon kesto eroaa tässä tapauksessa kaikista muista sinkkioksidia sisältävistä valmisteista (eli 14 peräkkäistä vuorokautta).

Yhdistelmähoidon myyntiluvan haltijan perustelut perustuvat seuraavan kahden vaikutuksen yhdistelmään: kolistiinin bakteereita tappava vaikutus ja sinkkioksidin epäspesifinen suojaava vaikutus vieroituksen jälkeen.

Eläinlääkekomitean ohjeissa kiinteistä yhdistelmävalmisteista (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ todetaan seuraavaa: "Minkä tahansa kiinteän yhdistelmävalmisteen käyttö on perusteltua vain, jos tällaisesta yhdistelmästä on etua verrattuna sen vaikuttavien aineiden käyttöön yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävinä valmisteina. Kiinteiden yhdistelmävalmisteiden käyttö ei ole perusteltua riittämättömän

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](#)

diagnoosin kompensoimiseksi. Kiinteän yhdistelmän kunkin vaikuttavan aineen pitää olla käyttöaiheen mukainen hoidon hetkellä ja annettavan annoksen on oltava asianmukainen."

Synergiaa ei osoitettu eikä mahdollista antagonismia testattu. Annetut tiedot koskivat lisäksi vain kolistiinin ja sinkkioksidin käyttöä erikseen eikä yhdistelmän kliinistä käyttöä. Yhdistelmän käytöstä ehdotetussa käyttöaiheessa ei tehty tutkimusta eikä siten yhdistämisen kliinistä hyötyä osoitettu.

Yhdistelmävalmisteen ehdotettu käyttöaihe on hoito, mutta saatavilla ei ollut kliinisiä tietoja sinkkioksidin käytön tueksi ripulin hoidossa (eli sairaus on olemassa sinkkioksidin antoa aloitettaessa – infektion esiintyminen laumassa on jo vahvistettu). Kaikki sinkkioksidia koskevat tiedot viittaavat vain väitteeseen ehkäisevästä tehosta.

Yhteenvedona voidaan todeta, ettei kolistiinin ja sinkkioksidin yhdistelmän käyttö sen hyväksyttyyn käyttöaiheeseen (noninvasiivisen *E. colin* aiheuttamien maha-suolikanavan infektioiden metafylaksiaan ja hoitoon) seitsemän vuorokauden ajan ole perusteltua.

Sulfaguanidiinin ja sinkkioksidin yhdistelmä

Yhtäkään hoidon tehoa porsaiden vieroitusripulin hoidossa osoittavaa tutkimusta ei toimitettu. Annoksen määrittämistä koskevia tutkimustietoja ei ole annettu eikä perusteluja valitusta annoksesta, eikä myöskään vahvistavia tietoja 14 vuorokauden optimaalisen annostuksen tueksi.

Kiinteän yhdistelmävalmisteen käyttö on perusteltua vain, jos tällaisesta yhdistelmästä on etua verrattuna sen vaikuttavien aineiden käyttöön yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävinä valmisteina. Sulfaguanidiinin ja sinkkioksidin yhdistelmän etuja yksittäisten vaikuttavien aineiden käyttöön verrattuna ei toimitettu.

Kliinisiä tietoja ilmoitetun käyttöaiheen "vieroitusvaiheessa esiintyvien eri tyyppisten ripulien ehkäisy ja hoito" tueksi ei löydetty. Lisäksi vaikuttaa siltä, että sinkkioksidista on hyötyä vieroitusripulin ilmaantuvuuden vähentämisessä, mutta ei ripulin hoidossa, ja ettei ole mahdollista selvästi tunnistaa sinkkioksidin vaikutusmekanismia eikä siten mitään spesifistä kohdetta. Sen tähden komitea katsoi, ettei ole perusteltua yhdistää antimikrobiainetta (määritelmän mukaan asianmukainen vain infektioitauteihin, joihin liittyy kohdepatogeeni, sekä hoitoon ja metafylaksiaan) sinkkioksidiin, koska sillä ei ole spesifistä kohdepatogeenia eikä tehoa hoidossa ole osoitettu. Yhteenvedona voidaan todeta, ettei sinkkioksidin ja sulfaguanidiinin yhdistelmän käyttö ole perusteltua.

Ympäristöriskit

Tämän lausuntopyyntömenettelyn aikana eläinlääkekomitealla oli käytettävänä viisi eri arviointia ympäristöriskeistä, jotka koskivat sinkkioksidia sisältävien valmisteiden käyttöä suun kautta porsaille 2–6 viikon ajan pitoisuuksien ollessa 2500–3100 ppm sinkkiä rehussa.

Eläinlääkekomitea katsoi, että neljässä ympäristöriskien arvioinnissa viidestä oli puutteita riskien arvioinnissa eikä niitä sen takia voi käyttää hyöty-riskiarvioinnin tukena. Eläinlääkekomitea haluaisi kuitenkin huomauttaa, että vaikkei näitä arviointeja tarkastella enempää, tulokset kahdesta arvioinnista viittaavat riskiin ($PEC/PNEC \geq 1$), joka liittyy ainoaan arvioituun ympäristönosaan (maaperään ja pintavesiin). Kahdesta muusta tutkimuksesta ei toimitettu vaiheen II tietoja.

Siksi eläinlääkekomitea katsoi, että Gual- valmistetta (EMA/V/A/108) koskevan direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn aikana toimitettu ympäristöriskien arviointi on tieteellisesti pätevä ja sitä pitäisi käyttää elintarviketuotantoa varten pidettävillä lajeilla suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien valmisteiden riski-hyötysuhteen arvioinnissa.

Vaikutusten arviointi

Useat myyntiluvan haltijat viittasivat sinkkiä koskevaan Euroopan unionin riskinarviointiraporttiin (2010)¹² heidän tekemissään vaikutusten arvioinneissa. Tämän raportin PNEC-arvoja pidetään luotettavina ja siksi ne sopivat elintarviketuotantoa varten pidettävälle eläimille suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden riskinluonnehdintaan. Lisää tietoa on kuitenkin tullut saataville sen jälkeen kun tietojen haku EU:n riskinarviointiraporttia (2010) varten päättyi, ja jotkut myyntiluvan haltijat käyttivät näitä tietoja PNEC-arvojen määrittämiseksi (täsmentämiseksi) olennaisille ympäristöosille. Kaikki myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet tietoja, jotka vaadittiin näiden lisätutkimusten sopivuuden validoimiseksi PNEC-arvojen täsmennyksessä. Myyntiluvan haltija Huvepharma toimitti kuitenkin luotettavat yhteenvedot vaikutusten arvioinnissa käytetyistä vertaisarvioituista tutkimuksista, jotka eivät sisältyneet vuoden 2010 EU:n riskinarviointiraporttiin, mukaan lukien päätelmät kunkin tutkimuksen luotettavuudesta ja validiteetista. Siksi eläinlääkekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan Huvepharman ehdottamia PNEC-arvoja voidaan käyttää elintarviketuotantoa varten pidettävälle eläimille suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien valmisteiden riskien luonnehdintaan (riskisuhteen (RQ-arvojen) laskentaan).

Altistuminen: ympäristön sinkkipitoisuuksien kertyminen, biosaatavuus ja mallilaskennat

Sinkin fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien (haihtumaton ja hajoamaton) vuoksi hoidettujen eläinten lannan jatkuva levitys maahan sikojen voimaperäisessä kasvatuksessa nostaa vähitellen sinkkipitoisuutta maan pintakerroksessa ja ajan myötä myös muissa olennaisissa ympäristöosissa. Siksi on vain ajan kysymys, että PNEC-arvot ylittyvät näissä ympäristöosissa.

Metallien biosaatavuuden määrittäminen on olennaisen tärkeää niiden aiheuttamien ympäristöriskien arvioinnissa. Sinkin biosaatavuuteen vaikuttavat joka ympäristöosassa (maaperä, vesi ja sedimentti) erilaiset bioottiset ja abioottiset tekijät. Vesiympäristöissä sinkin biosaatavuus on arvioitu metallien biosaatavuuden arviointityökalulla (Yhdistyneen kuningaskunnan ympäristövirasto)¹³. Se on käyttäjäystävällinen versio bioottisesta ligandimallista (BLM), jonka avulla ennustetaan eri vesilajeille (levä, vesikirput ja kalat) biosaatavia metalleja ja jota on käytetty ja tuotu hyvin esille erittäin monissa sinkkiä koskevissa vertaisarvioituissa tutkimuksissa. Lisäksi arvioinnissa käytettiin sinkkiä koskevan vuoden 2010 EU:n riskinarviointiraportin tietoja. Metallien biosaatavuuden arviointityökalussa sinkin biosaatavuuden arvioimiseen vedessä tarvitaan vähemmän tietoja kuin bioottisessa ligandimallissa, ja sen avulla voidaan laskea kohdekohtaiset PNEC-arvot. Metallien biosaatavuuden arviointityökalu perustuu sinkin bioottisista ligandimalleista saatuihin tietoihin ja tietoihin, joista on johdettu sinkin ympäristölaatumormi. Työkaluun tarvitsee syöttää vain veden pH, liuennut orgaaninen hiili ja liuennut kalsiumpitoisuus, mutta siinä ei huomioida mahdollisia muita ioneja, jotka voivat vaikuttaa sinkin spesifikaatioon ja sitä kautta biosaatavuuteen.

Maaperässä biosaatavuus määräytyy esimerkiksi pH:n, orgaanisen hiilen määrän, kationinvaihtokyvyn, savipitoisuuden ja muiden ominaisuuksien perusteella. Sinkin biosaatava osuus maaperässä on pieni (< 1 %). Tärkeimmät tekijät biosaatavuuden (ja ekotoksisuuden) määrittämisessä maaperässä ovat maalaji sekä sinkin maaperään joutumisen ja toksisuustestauksen välissä kulunut aika (vanheneminen). Toksisuus on esimerkiksi pienempi maaperässä, joka on saastunut pitkän ajan kuluessa, kuin vasta saastuneessa maaperässä. Siksi on määritetty vanhennuskerroin 3, jota käytetään kohdekohtaisten PNEC-arvojen laskennassa. Gotalin kohdekohtaiset PNEC-arvot laskettiin maaperän PNEC-laskentaan käytettävällä Excel-työkalulla (Arche Consultingin laatima työkalu)¹⁴, jossa huomioidaan maaperän sinkin biosaatavuuden määrittämisen kannalta olennaiset parametrit, kuten pH, orgaanisen hiilen määrä, savipitoisuus ja kationinvaihtokyky.

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

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

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

Sedimenttijärjestelmien osalta sedimenttipitoisuuksien määrittämisessä on tapahtunut merkittäviä muutoksia sen jälkeen, kun sedimentin arvioitu ympäristöpitoisuus (PEC) johdettiin (EU:n riskinarviointiraportti, 2010). Uskotaan, että metallien biosaatavuus sedimentissä voidaan ennustaa mittaamalla sedimentin hapolla volatilisoituvan sulfidin (AVS) ja uutteeeseen liuenneiden metallien (SEM) pitoisuudet. Muita parametreja, jotka vähentävät sinkin biosaatavuutta sedimentissä, ovat saostuneiden mineraalifaasien, kuten rautaoksihydroksidien ja mangaanioksidien, esiintyminen sekä orgaanisen aineksen pitoisuus sedimentissä. Sinkki sitoutuu vahvasti AVS:ään ja muuttuu ei-biosaatavaksi, jolloin arviota altistumisesta sedimenttijärjestelmien biosaataville metalleille voidaan korjata (ECHA 2014)¹⁵. AVS:ää tuottavat anoksisten sedimenttien bakteerit. Kun sinkkiä koskeva EU:n riskinarviointiraportti laadittiin (2010), vaikutuksia ja altistumista koskevia tietoja oli liian vähän, jotta näiden kahden parametrin (AVS/SEM) vaikutus sinkin biosaatavuuteen sedimenteissä olisi voitu selvittää. Siksi biosaatavuutta ei huomioitu altistumlaskelmissa (PEC-arvojen määrittämisessä), joten riskinarvioinnissa ei huomioitu sinkin biosaatavaa osuutta vaan sinkin kokonaispitoisuudet (biosaatava ja ei-biosaatava osuus). Niinpä jos AVS:ää on paljon ja sinkkisulfidia muodostuu, PNEC-arvo voi ylittyä merkittävästi, ennen kuin mitään haittavaikutuksia havaitaan. Kohdekohtaisella tasolla PNEC-arvon sedimenttiä koskeva biosaatavuuskorjaus voidaan tehdä sedimentin AVS-/SEM-pitoisuuden vuoksi, jos tarvittavat tiedot ovat saatavissa. Tällaisia tietoja on kuitenkin vain vähän. Vaikka maaperän ja pintavesien osalta voidaan tehdä biosaatavuuskorjauksia, korjausta ei ole voitu tehdä sedimentin PEC-arvojen laskennassa tässä ympäristöriskien arvioinnissa.

Koska VICH-ohjeistusta ja eläinlääkekomitean ohjeita^{16,17,18} eläinlääkkeiden vaiheen II ympäristöriskien arvioinnista ei ole ensisijaisesti tarkoitettu epäorgaanisille molekyyleille, monet ohjeissa kuvatut oletukset ja altistumismallit eivät sovellu sinkin kaltaisille aineille. Komitea myös katsoi, että maaperän ominaisuuksien vaihtelevuus (eli maalajit) aiheuttaa vaihtelevuutta sinkin kulkeutumisessa ja käyttäytymisessä. Altistusarviointien olisi ihannetapauksessa pitänyt tarkastella tätä ja huomioida realistinen pahin mahdollinen tilanne vastaavan vastaanottavan ympäristönosan suhteen. Eläinlääkekomitea katsoi, että useimmissa kyseisiä valmisteita koskevissa riskinarvioinneissa oli puutteita käytetyissä kulkeutumismalleissa. Myyntiluvan haltija Huvepharma esitti käytännöllisen lähestymistavan heidän esittämänsä Gutalin altistusarviointiin ja harkitsi EFSan käyttämän mallin (Monteiron ja muiden (2010) Intermediate Dynamic Model for Metal (IDMM))¹⁹ tuloksia rehujen lisäaineena käytettävän sinkkioksidin aiheuttaman ympäristöaltistuksen arvioinnissa.

IDMM ennustaa metallien pitkäaikaista massatasetta, ja siinä on määritetty tulevaa (esim. eläinlääkkeiden käyttö) ja poistuvaa kuormitusta (sadonkorjaus, vanheneminen) koskevat tiedot. Johtopäätöksenä on, että sinkki kertyy maaperään, kun hoidettujen eläinten lantaa levitetään jatkuvasti, ja hapan hiekkamaa on kaikkein haavoittuvin, sillä sinkki kerääntyy siihen nopeammin kuin muihin maalajeihin ja sinkkiä valuu ja huuhtoutuu siitä enemmän pintaveteen. IDMM:n käyttöön eläinlääkkeissä käytetyn sinkin ympäristöaltistuksen ennustamisessa liittyy useita epävarmuustekijöitä, kuten hydrologian, liuenneen orgaanisen hiilen ja metallin vanhenemisen vaikutukset. Koska malli ei lisäksi ollut eläinlääkekomitean käytettävissä, oletussyöteparametrien oleellisuutta ei voitu arvioida eikä mallia voitu soveltaa tiettyihin lannasta peräisin oleviin sinkkimääriin. Siksi altistuminen lannasta peräisin oleville sinkkimäärille, jotka vastaavat sinkkiä sisältävien eläinlääkkeiden käyttöä, lasketaan IDMM:n ennalta määritettyjen kuormitusarvojen perusteella. Jos lannasta peräisin oleva

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

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

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

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

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

sinkkikuormitus on suurempi kuin IDMM-mallissa (EFSA, 2012)²⁰, ekstrapolointi on tarpeen. Sinkkikuormituksen ja IDMM:n avulla laskettujen PEC-arvojen suhde ei ole lineaarinen, jolloin ekstrapoloitujen PEC-arvojen validiteetti voi olla kyseenalainen, kun lannasta peräisin oleva sinkkimäärä on suuri. Näistä epävarmuustekijöistä huolimatta parempaa vaihtoehtoa ei ole ja katsotaan, että IDMM-mallilla saadaan järkevä arvio Gutalin tai minkä tahansa muun sinkkiä sisältävän eläinlääkkeen ympäristölle aiheuttamasta riskistä. Lisäksi IDMM on validoitu vertaamalla malliennusteita lannasta peräisin olevan sinkkikuormituksen julkaistuihin seurantatietoihin. Vaikka tietoja on vähän, tulokset osoittavat, että sinkkipitoisuudet pystytään ennustamaan oikein maalajeissa, mutta vähemmän tarkasti pintavesissä ja sedimentissä. Lisäksi IDMM on huomioitu EFSA:n sinkkialtistuksen arvioinnissa, joten sitä voidaan pitää oleellisena mallina, kun eläinlääkkeitä arvioidaan ympäristöaltistuksen osalta.

Riskinarviointi

Gutalin tietojen perusteella sen riskin arvioimiseen, jonka pitkäaikainen lannan levittäminen maahan aiheuttaa jokaiselle ympäristönosalle, kunkin FOCUS-skenaarion²¹ PEC- ja PNEC-arvoja verrattiin kolmeen aikapisteeseen (vuosiin 2020, 2040 ja 2060) käyttämällä kahta lannasta peräisin olevaa sinkkimäärää: kuormitusta 7 kg sinkkiä ha⁻¹ a⁻¹ ja tätä pienempää kuormitusta 4 kg sinkkiä ha⁻¹ a⁻¹. Kuormituksiksi valittiin nämä, sillä ne olivat samat, joita käytettiin Monteiron ja muiden (2010) sinkkioksidia sisältäviä rehulisiä koskevassa tutkimuksessa, eivätkä ne olleet sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden pahin mahdollinen skenaario, joka olisi alueella 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Maaperässä ja vesiympäristöissä todettiin riski (RQ > 1) vuodesta 2060 lähtien 4 skenaariossa 19 skenaariosta, kun kyseessä oli pahin mahdollinen kuormitus, ja 5 skenaariossa 15 skenaariosta, kun kyseessä oli tätä pienempi kuormitus. Kahdessa FOCUS-skenaariossa (happamat hiekkamaat) riskisuhde on > 1 kummankin kuormituksen osalta kaikissa aikapisteissä. Riski tunnistettiin kaikissa FOCUS-sedimenttiskenaarioissa kummassakin kuormituksessa ja kaikissa aikapisteissä. Gutalin aiheuttamien ympäristöriskien arvioinnin tulokset heijastavat EFSA:n johtopäätöstä sinkistä eli vesiympäristöön (sedimentti mukaan luettuna) liittyä mahdollinen ympäristövaikutus, ja hapan, hyvin vettä läpäisevä hiekkamaa on alttein näille prosesseille.

Oleellisimpina Gutalin käytöstä aiheutuvina lannasta peräisin olevina kuormituksina pidetään määriä 8,2 kg sinkkiä ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg sinkkiä ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg sinkkiä ha⁻¹ a⁻¹ ja 2,8 kg sinkkiä ha⁻¹ a⁻¹. Näistä määristä johtuvien riskien osoittamiseksi paremmin riskisuhteet on ekstrapoloitu (lineaarisesti) kuormitusarvoista 4 ja 7 kg sinkkiä ha⁻¹ a⁻¹. Lineaarinen ekstrapolointi on kyseenalainen, sillä prosessit eivät ole lineaarisia. Annetut tiedot osoittavat, että niissä on virheitä ja että nämä virheet korostuvat sedimentissä ja silloin, kun kuormitus on alhainen. Näistä epävarmuustekijöistä huolimatta voidaan katsoa, että koska vaikuttava aine on luonteeltaan epäorgaaninen molekyyli ja koska yhdisteen, jota nykyiset eläinlääkekomitean ja VICH:n ohjeet eivät kata, aiheuttamien ympäristöriskien arvioinnissa on tunnistettu vaikeuksia, IDMM-tuloksista ekstrapoloitua arvioidut PEC-arvot kuvaavat kohtuullisesti ympäristöaltistusta Gutalin riskinarviointia varten.

Vaikka kunkin ympäristönosan PEC-arvoja ei voida vahvistaa IDMM-mallin puutteen vuoksi, arvot vaikuttavat yleisesti melko varovaisilta, sillä niissä huomioidaan pahin mahdollinen altistusskenaario eli laimentamattoman lannoitteen jatkuva levittäminen vuoteen 2060 asti. Vaikka kertymistekijöitä (esim. sinkin kerrostuminen, resuspendoituminen ja hautaaminen) ei ole huomioitu etenkään sedimentin PEC-arvoissa, suspendoituneiden sedimenttien katsotaan edustavan kerrostuneita sedimenttejä, eikä AVS-pitoisuuksia ole huomioitu. Jälkimmäinen voi vähentää sinkin biosaatavuutta, joskin pitoisuudet vaihtelevat. Kun sinkkisulfideja muodostuu, PNEC-arvot saattavat ylittyä merkittävästi, ennen kuin haittavaikutuksia havaitaan.

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

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

Varovaisen PNEC-arvon (biosaatavuutta ei huomioitu) ja PEC-arvon yhdistelmä saattaa johtaa sinkin aiheuttaman riskin yliarviointiin sedimenteissä. IDMM:n PEC-arvot ovat varmimpia maaperän osalta, seuraavaksi varmimpia pintavesien osalta ja epävarmimpia sedimenttien osalta. On kuitenkin ilmeistä, että riskisuhde ylittyy jokaisessa ympäristönosassa joko heti (sedimentissä) tai myöhemmin (maaperässä sekä pohja- ja pintavesissä), ja nämä riskit on otettava huomioon. Koska sinkki on metalli, hajoamista koskevia yleisiä oletuksia ei voida soveltaa, joten riskiä on vaikea pienentää, jos kriittiset pitoisuudet ylittyvät.

On ilmeistä, että sinkkiä sisältävien eläinlääkkeiden jatkuva ja pitkäaikainen käyttö johtaa ympäristöön joutuvan sinkin määrän vähittäiseen nettokasvuun. Mitä tahansa mallia ja kuormituksia käytetäänkin, ennustettavissa on ympäristöriski ($RQ \geq 1$) ja on vain ajan kysymys, milloin riskit näkyvät kaikissa ympäristönosissa, jos sinkkioksidia sisältävillä eläinlääkkeillä hoidettujen sikojen lantaa levitetään maahan.

Sinkin kertymistä maaperään tukevia kenttätutkimuksia ei ollut käytettävissä Gutalia (EMEA/V/A/108) koskevan direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn aikana. Tätä lausuntopyyntömenettelyä varten ja elintarviketuotantoa varten pidettävillä eläimille suun kautta annettavien eläinlääkkeiden sinkkiä koskevan riskinarvioinnin tueksi Bak ja muut (2015)²² analysoivat sian lietelannan levittämisen jälkeistä 28 vuoden ajanjaksoa. Tiedot osoittivat, että sian lietelannan käyttö maassa on suurentanut merkittävästi maaperän sinkkipitoisuuksia, etenkin viimeisimmän seuratun jakson aikana (vuosina 1998–2014). PNEC-arvot ylittyivät jo 45 %:ssa kaikista maanäytteistä. Hiekkamaissa PNEC-arvot ylittyivät 66 %:ssa kaikista tapauksista. Huomioitavaa on se, että biosaatavuutta ei otettu huomioon, mutta tässä tutkimuksessa käytetyt PNEC-arvot olivat suurempia (vähemmän pahimassa tapauksessa) kuin EU:n riskinarviointiraportissa raportoidut ja että lannan vuosittaisen levityksen perusteena oli 140 kg/N/ha/vuosi, mikä on vähemmän pahin tapaus kuin EU:n herkkien maaperien raja 170 kg/N/ha/vuosi. Tämän lisäksi tekijät katsoivat, että sinkin nykyinen käyttö sikataloudessa Tanskassa voi johtaa sinkin huuhtoutumiseen sian lietelannalla lannoitetuilta pelloilta vesistöihin sellaisina pitoisuuksina, jotka voivat aiheuttaa riskin vesilajeille. Tämä tanskalainen kansallinen seurantatutkimus vahvistaa IDMM:n ja eläinlääkekomitean ohjeiden mukaiset tulokset siitä, että sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden käyttö johtaa maaperän sinkkipitoisuuksien merkittävään suurenemiseen (ja siten vaikuttaa lopulta vesistöjen pitoisuuksiin). Sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden käytöstä johtuva osuus lannan kokonaissinkkimäärässä on tällä hetkellä noin 30 %. Pelkästään tämän 30 %:n osuuden takia riski on jo tunnistettu Tanskan maaperässä.

Riskinpienentämistoimet

Vaikka IDMM-tulosten lineaariseen ekstrapoloimiseen liittyy epävarmuustekijöitä, IDMM-tuloksista ekstrapoloitujen PEC-arvojen katsotaan kuvaavan riittävällä tavalla elintarviketuotantoa varten pidettävillä eläimillä käytettyjen sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden riskinluonnehdintaan liittyvää ympäristölle koituvaa riskiä. Tällä hetkellä ei ole varmaa, mikä on järkevä lannasta peräisin olevan kuormituksen pahin mahdollinen skenaario. Riskit on kuitenkin tunnistettu joissakin skenaarioissa kunkin ympäristönosan osalta kussakin tarkastellussa kuormitusmäärässä. Kun otetaan huomioon näiden valmistajien käyttö, nykyiset EU:n säännöt ja hyvä maatalouskäytäntö lannan levittämisestä sekä se, miten kohde-eläimiä pidetään ja miten lantaa käsitellään, ehdotetuilla riskinpienentämistoimilla (lannan laimentaminen ja etäisyys pintavesiin), vaikka ne ovatkin CVMP/VICH-ohjeistuksen (CVMP/VICH/790/03) mukaisia ja niitä suositeltiin Gutalia (EMEA/V/A/108) koskevassa direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisessa lausuntopyyntömenettelyssä kunkin ympäristönosan sinkkikertymän pienentämiseksi, ei voida taata, että toimilla voidaan tehokkaasti eliminoida joko välittömät tai tulevat riskinarvioinnissa havaitut ympäristöriskit. Ne

²² Bak JL, Jensen J, Larsen MM. 2015. Belysning af kobber- og zinkindholdet i jord. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi – nr. 159. – [link](#)

²³ CVMP reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal

ainoastaan hidastuttavat sinkin kokonaiskertymää ympäristössä (eli aikaa, jolloin PEC ylittää PNEC-arvot). Tämä ei koske vain tiloja, joissa lannan laimentaminen ei ole mahdollista, vaan myös tiloja, joissa lantaa pystytään laimentamaan. Vaikka edellä mainitun Gutalin lausuntopyyntömenettelyn aikana mahdollisuutta olla levittämättä lantaa samalle maa-alueelle peräkkäisinä vuosina sinkin kertymisen hidastamiseksi pidettiin mahdollisena riskinpienentämistoimena ja huolimatta siitä, että se on yhdenmukainen eläinlääkekomitean riskinpienentämistoimia koskevassa keskusteluasiakirjassa asetettujen kriteerien²³ kanssa, se voi osoittautua vaikeaksi toteuttaa käytännössä; ei vain niissä tapauksissa, joissa hoidettujen eläinten lannan levittäminen eri maa-alueille voi olla mahdotonta, mutta myös jäsenvaltioiden välisen lannan myynnin ja sen mahdollisuuden takia, että suuria sinkkioksidimääriä sisältävää lantaa levitetään herkille maalajeille.

Mitä tulee riskinpienentämistoimena siihen, että noudatetaan paikallisia tai kansallisia sääntöjä lannan levityskohteen vähimmäisetaisyydestä avovedestä, eläinlääkekomitea katsoi, että tämä estäisi vain suoraa pääsyä vesistöihin, muttei vaikuttaisi sinkin pääsyyn pintaveteen ja juomaveteen huuhtoutumisen ja valumisen myötä.

Eläinlääkekomitea siksi katsoi, että kaikkien saatavilla olevien tietojen puitteissa lannan levittämisestä maanviljelysmaalle johtuvasta sinkin jatkuvasta vuosittaisesta kertymisestä maaperään aiheutuvia ympäristöriskejä ei voida tehokkaasti hallita kahden edellä esitetyn riskinpienentämistoimen käytöllä. Edellä mainitut riskinpienentämistoimet ainoastaan viivästyttävät kaikissa ympäristönosissa tunnistettuja riskejä, jos sinkkioksidia sisältävillä eläinlääkkeillä hoidettujen sikojen lantaa levitetään maahan.

Resistenttibakteerien (yhteis-)valikoitumisen riskit

Äskettäin julkaistujen tietojen mukaan eläintuotannossa käytetty sinkki voi edistää antibioottiresistenssin leviämistä yhteisresistenssin takia. Useat julkaistut tutkimukset osoittivat (*in vivo* -kokeilujen aikana tai ympäristön isolaattien tutkimisen myötä) korrelaation ravinnon suurten sinkkilisäannosten ja mikrobilääkeresistenssin esiintyvyyden välillä. Näiden havaintojen merkitys eläinten terveyteen ja kansanterveyteen on edelleen epäselvä käytettävissä olevissa tiedoissa olevien puutteiden takia.

Mikrobilääkkeiden käytön väheneminen porsaiden vieroitusripulin hoidossa vähentää todennäköisesti mikrobilääkeresistenssin kehittymisen selektiivistä painetta. Tässä tapauksessa mahdollista mikrobilääkkeiden käytön vähenemistä sinkkioksidin käytön takia ei kuitenkaan pidetä "lisähyötynä". Sinkkioksidin käyttö voi edistää sinkkiresistenssiä ilmaisevien bakteerien valikoitumista. *czrC*-sinkkiresistenssigeeniä on osoitettu esiintyvän metisilliiniresistentin *Staphylococcus aureus* (MRSA) -bakteerin SCCmec-elementissä, ja sinkin käytön on osoitettu johtavan tätä geeniä kantavan MRSA-bakteerin yhteisvalikoitumiseen (Cavaco ja muut, 2010)²⁴. MRSA:n esiintyvyyden suureneminen annettaessa sinkkioksidia porsaille vaikuttaa olevan osittain ohimenevää (Slifierz ja muut, 2015)²⁵. Sinkkilisä saattaa myös vaikuttaa suoraan bakteerien mikrobilääkeresistenssiprofiileihin muiden *E. coli* -bakteerin toimintaan perustuvien mekanismien kautta (Bednortz C. ja muut, 2013)²⁶. Lisätutkimuksia kuitenkin tarvitaan tietopuutteiden täyttämiseksi tältä osin ja näiden vaikutusten vahvistamiseksi.

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.

Tällä hetkellä ei ole saatavilla yksityiskohtaista riskinarviointia, jotta voitaisiin tutkia riskejä, jotka liittyvät mikrobilääkeresistenssin yhteisvalikoitumiseen sinkkioksidin käytön seurauksena. Siten lisätietojen puuttuessa ei ole mahdollista luonnehtia enempää sitä riskiä, joka kohdistuu sekä kansanterveyteen että eläinten terveyteen. Esitetyissä tiedoissa on tunnistettu ihmisiin ja eläimiin kohdistuva vaara, mutta tällä hetkellä tämä riski ei ole laskettavissa.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Hyödyn arviointi

Suorat hoidolliset hyödyt

Esitetyt tiedot tukevat sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden käyttöä porsaiden vieroitusripulin ehkäisyssä annoksen ollessa 100 mg elopainokiloa kohden vuorokaudessa (vastaa 2500 ppm sinkkiä rehussa) 14 vuorokauden ajan. Saatavilla olevissa tiedoissa ei ollut mukana hyvän kliinisen tutkimustavan mukaista monikeskustutkimuksena useissa Euroopan maissa tehtyä kenttätutkimusta eri sikalakäytäntöjä edustavista eläimistä.

Hoidon suositeltu kesto

Saatavilla olevat tiedot tukevat 12–14 vuorokauden kestoja porsaiden vieroitusripulin ehkäisyssä. Vaikuttaa siltä, että yhden viikon kestoinen hoito ei ole tarpeeksi tehokas eikä myöskään yli 14 vuorokautta kestäväälle hoidolle ole perusteita.

Suojavaikutuksen kesto

Suojavaikutuksen kestoja tutkittiin vain yhdessä tutkimuksessa (Johansen ja muut, 2007), jossa seuranta-aika oli noin 41 vuorokautta. 14. vuorokautena lopetetun sinkkioksidilisan jälkeen rehuun kuitenkin lisättiin happeja, joten kunkin komponentin vaikutuksia ei pystytty arvioimaan seurantajakson aikana. Siksi sinkkioksidin suotuisan vaikutuksen jatkuminen hoidon lopettamisen jälkeen on edelleen epäselvä.

Erityisten olosuhteiden määrittäminen

- Havaitun ripulin syytä ei ollut varmistettu useimmissa toimitetuissa tutkimuksissa. Spesifistä vaikutusta (joihinkin patogeeneihin) tai epäspesifistä vaikutusta (paikallinen vaikutus ruoansulatuskanavaan) ei ole siksi vielä täysin selvitetty. Näin ollen vaikuttaa siltä, että käyttöaihe tulisi rajoittaa epäspesifisen vieroitusripulin (eli tietyissä kasvatusoloissa vieroituskäytännön aiheuttaman ripulin) ehkäisyyn. Sinkkioksidin liikkakäytön mahdollinen riski on kuitenkin yhä olemassa, sillä ei ole mahdollista ennustaa, mitkä eläimet saavat ripulin, ja koska joillakin eläimillä vieroituksen aikainen ripuli on vain ohimenevää eikä vaikuta eläinten yleiseen terveyteen.
- Toimitettujen tutkimusten perusteella suuren sinkkioksidipitoisuuden teho rehussa osoitettiin 3–4 viikon ikäisillä porsailla tietyissä kasvatusolosuhteissa (tehokasvatus, sisällä pidettävä sikala, eri poikueista/alkuperistä olevien porsaiden yhdistäminen karsinoissa, liian varhainen erottaminen emästä, nopea ravinnon vaihto maidosta viljaperäiseen rehuun). Tehoa myöhemmin vieroitetuilla ja vähemmän tehokkaissa kasvatusolosuhteissa elävillä porsailla ei ole dokumentoitu.
- Hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisten monikeskustutkimuksina koko Euroopassa tehtyjen kenttätutkimusten, joissa tutkittaisiin näiden valmisteiden tehoa kenttäolosuhteissa, puuttumisen takia ei ole mahdollista määritellä tarkempaa käyttöaihetta kuin "vieroitusripuli" eikä myöskään tehdä johtopäätöstä näiden valmisteiden tehosta tilanteissa, joihin liittyy spesifisiä patogeeneja, tai muissa tilanteissa kuin esim. vieroitettaessa porsaat 3–4 viikon ikäisinä. Tällä hetkellä on edelleen vaikeaa määritellä tilanteet, joissa sinkkioksidia sisältävistä valmisteista on hyötyä tai ei ole hyötyä.

Porsaiden vieroitusripulin hoito

Tietojen puuttuessa käyttöaiheelle "porsaiden vieroitusripulin hoito" ei ole tukea.

Sinkkioksidin ja kolistiinin tai sulfaguanidiinin yhdistelmä

Esitettyjen tietojen perusteella vieroituksen jälkeisen epäspesifisen ripulin ehkäisyyn suositellun sinkkioksidin ja minkä tahansa muun kohdepatogeenien aiheuttaman ripulin hoitoon ja metafylyksiaan suositellun antimikrobiaalisen yhdistelmät eivät ole perusteltuja.

Lisähyödyt

Antibioottien maailmanlaajuisen käytön väheneminen

Sinkkioksidi on ollut hyväksytty useita vuosia monissa EU:n jäsenvaltioissa ja kokemukset joistakin näistä maista viittaavat siihen, että sinkkioksidin käyttö saattaa korreloitua vähäisempään kolistiinin käytön vähenemiseen kuin mitä on aiemmin odotettu. Lisäksi sinkin käytöllä eläintaloudessa saattaa olla osuutensa antibioottiresistenssin esiintyvyyden lisääntymisessä yhteisresistenssin takia.

Sinkkioksidin käytön mahdollisesta vaikutuksesta antibioottien käytön vähenemiseen on esitetty vain vähäisiä tietoja eikä tämän suhteen voi siksi tehdä johtopäätöksiä.

Riskinarviointi

Mikroöbölääkeresistenssi

Äskettäin julkaistujen tietojen mukaan eläintuotannossa käytetty sinkki voi edistää mikroöbölääkeresistenssin (MRSA) leviämistä yhteisresistenssin takia. Useat julkaistut tutkimukset osoittivat (*in vivo* -kokeiden aikana tai ympäristön isolaattien tutkimisen myötä) vahvan korrelaation ravinnon suurten sinkkilisäannosten ja mikroöbölääkeresistenttien bakteerien esiintyvyyden lisääntymisen välillä. Vaikuttaa siltä, että suurina annoksina annettu sinkkioksidi saattaa (yhteis-)valikoitua mikroöbölääkeresistentiksi. Tämä ilmiö on osoitettu *in vivo* LA-MRSA ST398:n osalta. Näitä vaikutuksia on kuitenkin havaittu vain varhaisessa hoidossa.

Tällä hetkellä ei ole saatavilla yksityiskohtaista riskinarviointia, jotta voitaisiin tutkia riskejä, jotka liittyvät mikroöbölääkeresistenssin yhteisvalikoitumiseen sinkkioksidin käytön seurauksena. Siten lisätietojen puuttuessa ei ole mahdollista luonnehtia enempää sitä riskiä, joka kohdistuu sekä kansanterveyteen että eläinten terveyteen. Esitetyissä tiedoissa on tunnistettu ihmisiin ja eläimiin kohdistuva vaara, mutta tällä hetkellä tämä riski ei ole laskettavissa.

Toleranssi

Kohde-eläimillä tehdyssä turvallisuustutkimuksessa käytettiin suositeltua annosta (100 mg/elopainokilo/vrk 14 vuorokauden ajan) eikä merkittäviä haittavaikutuksia havaittu. Suuremmilla annoksilla (3-kertainen 28 vuorokauden ajan) havaittiin merkittäviä haittavaikutuksia (vaikutus kasvunopeuteen, kliinisiä oireita). Turvallisuusmarginaalina voidaan pitää pienempi kuin kolme kertaa suositeltu annos.

Ympäristö

Tiedot viittaavat siihen, että vuosittainen sinkkioksidia sisältävillä eläinlääkkeillä hoidettujen eläinten lannan levitys johtaa vähittäiseen ja jatkuvaan maaperän, veden ja sedimenttien sinkkipitoisuuden suurenemiseen. Sinkin ominaisluonteen (haihtumaton ja hajoamaton) vuoksi vaara siitä, että hoidettujen eläinten lannan jatkuva pitkäaikainen levittäminen johtaa lopulta PNEC-arvojen ylittymiseen, on merkittävä ympäristöriski erityisesti altteimmille maalajeille (happamalle hyvin vettä läpäisevälle hiekkamaalle) ja vesistöjen organismeille. Tämä sinkkipitoisuuksien suureneminen maaperässä ja siitä johtuvat riskit tietyissä ympäristöolosuhteissa on todettu tässä arvioinnissa, jossa on otettu huomioon vain eläinlääkkeistä aiheutuva sinkkialtistus. Tässä ympäristöriskien arvioinnissa ei

ole otettu huomioon lisäaltistusta esim. sinkkiä sisältävistä rehulisistä tai muista teollisista lähteistä. Raskasmetallien, kuten sinkin, saastuttaman maaperän ja vesistöjen parantaminen olemassa olevilla tekniikoilla on tällä hetkellä vaikeaa. Eläinlääkekomitea toteaa, että osa lannan levityksen kautta maaperään joutuneesta sinkistä siirtyy kasveihin ja voi mineralisoitua ja eristyä maahiukkasiin ja eikä ole täten saatavilla.

Jos nykyiset käytännöt eivät muutu lähitulevaisuudessa, jatkuva hoidettujen eläinten lannan levittäminen aiheuttaa vuoteen 2060 mennessä riskejä (riskin määritelmänä on, että riskisuhde on > 1), jotka on havaittu 4 maaperäskenaariossa 19 skenaariorista, 5 pintavesiskenaariossa 15 skenaariorista ja jokaisessa 15 sedimenttiskenaariossa. Aiempana ajankohtana (vuonna 2020) riski tunnistetaan kahdessa skenaariossa 15 pintavesiskenaariosta (hapan hiekkamaa) ja kaikissa 15 sedimenttiskenaariossa. On kuitenkin todettava, että sedimentin riskinluonnehdintaan liittyy merkittävästi enemmän epävarmuutta kuin maaperän ja pintaveden riskinluonnehdintaan, sillä biosaatavuusseikat on vaikeampi ottaa huomioon.

Bak ja muut (2015) ovat äskettäin raportoineet tästä eläinlääkinnässä käytettävän sinkkioksidin kertymisestä viljelysmaahan liittyvästä suuntauksesta. Tässä raportissa maaperän seurantatiedot Tanskasta osoittivat, että sian lietelannan käyttö maassa on suurentanut merkittävästi maaperän kokonaissinkkipitoisuuksia, etenkin viimeisimmän seurantajakson aikana vuosina 1998–2014. PNEC-arvot ylittyivät jo 45 %:ssa kaikista maanäytteistä. Hiekkamaissa PNEC-arvot ylittyivät 66 %:ssa kaikista tapauksista. Huomioitavaa on se, että tässä tutkimuksessa käytetyt PNEC-arvot on mukautettu Tanskan tilanteisiin ja ne saattavat olla pienempiä (enemmän pahimmassa tapauksessa) muissa Euroopan osissa, joissa on erilaisia maalajeja. Raportin tekijät myös katsoivat, että sinkin nykyinen käyttö sikataloudessa Tanskassa voi johtaa sinkin huuhtoutumiseen sian lietelannalla lannoitetuilta pelloilta vesistöihin sellaisina pitoisuuksina, jotka voivat aiheuttaa riskin vesilajeille.

Riskinhallinta- ja riskinpienentämistoimet

Riskit on tunnistettu joissakin skenaarioissa kaikkien ympäristönsien osalta tarkastelluissa kuormitusmäärissä. Kun otetaan huomioon näiden valmisteiden käyttö, nykyiset EU:n säännöt ja hyvä maatalouskäytäntö (GAP) lannan levittämisestä sekä se, miten kohde-eläimiä pidetään ja miten lantaa käsitellään, edellä ehdotetuilla riskinpienentämistoimilla, vaikka ne ovatkin CVMP/VICH-ohjeistuksen (CVMP/VICH/790/03) mukaisia ja niitä ehdotettiin Gutalia (EMA/V/A/108) koskevassa direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisessa lausuntopyyntömenettelyssä kunkin ympäristönsien sinkkikertymän pienentämiseksi, ei voida taata, että toimilla voidaan tehokkaasti eliminoida välittömät ja tulevat riskinarvioinnissa tunnistetut ympäristöriskit. Ne ainoastaan hidastuttavat sinkin kokonaiskertymää ympäristössä (eli aikaa, jolloin PEC ylittää PNEC-arvot). Tämä ei vain koske tiloja, joissa lannan laimentaminen ei ole mahdollista, vaan myös tiloja, joissa lantaa pystytään laimentamaan. Edellä mainitun GUTAL-valmistetta koskeneen menettelyn aikana mahdollisuutta olla levittämättä lantaa samalle alueelle peräkkäisinä vuosina sinkkikertymän hidastamiseksi pidettiin mahdollisena riskinpienentämistoimena. Vaikka se on yhdenmukainen eläinlääkekomitean riskinpienentämistoimia koskevassa keskusteluasiakirjassa asetettujen kriteerien kanssa, se voi olla vaikeaa ei vain niissä tapauksissa, joissa hoidettujen eläinten lannan levittäminen eri maa-alueille voi olla mahdotonta, mutta myös jäsenvaltioiden välisen lannan myynnin ja sen mahdollisuuden takia, että suuria sinkkioksidimääriä sisältävää lantaa käytetään herkille maalajeille.

Mitä tulee riskinpienentämistoimena siihen, että noudatetaan paikallisia tai kansallisia sääntöjä lannan levityskohteen vähimmäisetäisyydestä avovedestä, eläinlääkekomitea katsoi, että tämä estäisi vain suoraa pääsyä vesistöihin, muttei vaikuttaisi sinkin pääsyyn pintaveteen ja juomaveteen huuhtoutumisen ja valumisen myötä.

Eläinlääkekomitea siksi katsoi, että lannan levittämisestä maanviljelysmaalle johtuvasta sinkin vuosittaisesta kertymisestä maaperään aiheutuvia ympäristöriskejä ei voida pelkästään hallita edellä

mainituilla riskinpientämistoimilla. Vaikka edellä mainittuja riskinpientämistoimia käytettäisiinkin, on vain ajan kysymys ennen kuin riskit havaitaan kaikissa ympäristönosissa, jos sinkkioksidia sisältävillä lääkkeillä hoidettujen sikojen lantaa levitetään maahan.

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset

Sinkkioksidista katsotaan olevan hyötyä porsaiden vieroitusripulin ehkäisyssä (eli ripulin esiintyvyyden väheneminen vieroituksen jälkeen). Tämä sinkkioksidin suotuisa vaikutus osoitettiin annoksella 100 mg/elopainokilo/vrk (vastaa 2500 ppm sinkkiä rehussa) annettuna 12–14 vuorokauden ajan vieroituksesta.

Toimitetut tiedot eivät tue porsaiden vieroitusripulin parantavaa hoitoa.

Kohde-eläinten turvamarginaali edellä mainitulla annoksella on suhteellisen pieni mutta hyväksyttävä.

Äskettäin julkaistujen tietojen mukaan eläintuotannossa käytetty sinkki voi lisätä antibioottiresistenttien bakteerien leviämistä antibioottiresistenttien yhteisvalikoitumisen takia. Useat julkaistut tutkimukset osoittivat *in vivo* -kokeiden aikana tai ympäristön isolaattien tutkimuksessa korrelaation ravinnon suurten sinkkilisäannosten ja mikrobilääkeresistenttien bakteerien (LA-MRSA) tai moniresistenttien bakteerikloonien (*E. coli*) esiintyvyyden välillä. Tällä hetkellä ei ole saatavilla yksityiskohtaista riskinarviointia, jotta voitaisiin tutkia riskejä, jotka liittyvät mikrobilääkeresistenssin yhteisvalikoitumiseen sinkkioksidin käytön seurauksena. Siten lisätietojen puuttuessa ei ole mahdollista luonnehtia enempää sitä riskiä, joka kohdistuu sekä kansanterveyteen että eläinten terveyteen. Esitetyissä tiedoissa on havaittu ihmisiin ja eläimiin kohdistuva vaara, mutta tällä hetkellä tämä riski ei ole laskettavissa.

Sinkin kertymisestä johtuvat riskit on tunnistettu kaikissa ympäristönosissa, joko välittöminä (sedimentti, jotkin maalajit ja pintavesityypit) tai viivästyneinä (muut maalajit, pohja- ja pintavedet). Sinkki ei hajoa ympäristöön, ja ympäristöön päässyt sinkkikuorma on vaikea poistaa olemassa olevilla tekniikoilla.

Eläinlääkekomitea katsoo, että lannan levittämisestä maanviljelysmaille johtuvasta sinkin vuosittaisesta kertymisestä maaperään aiheutuvia ympäristöriskejä ei voida hallita riskinpientämistoimilla.

Siksi eläinlääkekomitea katsoi joulukuun 2016 kokouksessaan, että elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien valmisteiden yleinen hyöty-riskisuhde on negatiivinen, sillä sinkkioksidin hyödyt porsaiden ripulin ehkäisyssä eivät ole suurempia kuin sen ympäristöriskit. Komitea totesi, että sinkkioksidin käyttöön liittyy resistenssin yhteisvalikoitumisen riski, mutta tällä hetkellä tämä riski ei ole laskettavissa.

4. Uudelleenarviointimenettely

Tätä lausuntopyyntömenettelyä koskevan eläinlääkekomitean 8. joulukuuta 2016 antaman lausunnon jälkeen useat myyntiluvan haltijat (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. ja Vetpharma Animal Health S.L.) pyysivät eläinlääkekomitean lausunnon uudelleenarviointia.

Myyntiluvan haltijoiden perustelut uudelleenarvioinnille toimitettiin 6. helmikuuta 2017 mennessä.

Jotkin myyntiluvan haltijoiden perustelut uudelleenarvioinnille liittyivät menettelyllisiin ja oikeudellisiin seikkoihin. On syytä todeta, että eläinlääkekomitea on tieteellinen komitea ja että vaikka se toimii

unionin eläinlääkkeitä sääntelevän lainsäädännön puitteissa, se ei voi keskustella lainsäädännön vahvistamien hallinnollisten menettelyjen menettelyllisten ja oikeudellisten seikkojen erityisistä vahvuuksista. Näin ollen menettelylliset ja oikeudelliset seikat eivät kuulu eläinlääkekomitean toimialaan. Siksi nykyisen lausuntopyyntömenettelyn uudelleenarvioinnin aikana eläinlääkekomitea tarkasteli vain myyntiluvan haltijoiden tieteellisiä perusteita uudelleenarvioinnille.

Seuraavassa esitellään komitean päätelmät myyntiluvan haltijoiden esittämissä tieteellisissä perusteissa olleista seikoista.

aniMedica GmbH

aniMedican tieteelliset perusteet uudelleenarvioinnille keskittyivät heidän valmisteidensa (kolistiinisulfaattia ja sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden) käyttöön liittyviin hyötyihin, resistenssigeenien (yhteis-)valikoitumisen riskeihin ja heidän valmisteidensa käyttöön liittyviin ympäristöriskeihin.

aniMedican eläinlääkkeiden annostus (päivittäinen annos 1 g lääkettä 5 elopainokiloa kohden vastaten 5 mg:aa kolistiinisulfaattia ja 96 mg:aa sinkkioksidia elopainokiloa kohden 5–7 vuorokauden ajan) merkitsee sitä, että rehun sinkkioksidipitoisuus on 3000 ppm (noin 2400 ppm sinkkiä). Eläinlääkekomitea vahvisti, että tällä pitoisuudella sinkkioksidia ei voida pitää pelkkänä apuaineena ja että koska edellä mainituissa valmisteissa (Enteroxid N AMV aniMedica ja aniMedica Enteroxid N) on merkittävä määrä sinkkioksidia, aineen luokitus apuaineena tai vaikuttavana aineena ei ole merkityksellinen. Lisäksi porsaas vieroitetaan 3–4 viikon ikäisinä (eli 7–8 kg), mutta edellä mainittujen valmisteiden ilmoitetaan olevan porsaille 40 kg:aan (elopaino) asti. Sinkkioksidin kliinistä merkitystä *E. coli* -ripulin esiintyvyyden vähentämisessä näillä painavammilla sioilla ei tunneta. Komitea katsoi, että pelkästään kolistiinia sisältävän valmisteen käyttö riittää vähentämään kliinistä ripulia, kun sitä käytetään seitsemän vuorokauden ajan vieroituksen yhteydessä *E. coli* -ripulin ollessa ripulin ensisijainen syy. On syytä todeta, että sinkkioksidin antamista seitsemän vuorokauden ajan tukevaa tietoa ei ollut saatavilla. Tutkimuksissa vain seitsemän vuorokauden sinkkioksidilisällä suositellulla annoksella ei osoitettu olevan merkittävää vaikutusta.

Eläinlääkekomitea katsoi, että vieroituksen jälkeisen epäspesifisen ripulin ehkäisyyn suositellun sinkkioksidin ja minkä tahansa muun kohdepatogeenien aiheuttaman ripulin hoitoon ja metafylaksiaan suositellun antimikrobiaineen yhdistelmät eivät ole perusteltuja.

Myyntiluvan haltija toteaa, että huoli suureen sinkkioksidimäärään liittyvästä mikrobilääkeresistenssistä ei koske heidän valmisteitaan ja että useimmat huolenaiheet ovat hypoteettisia. Eläinlääkekomitea ei hyväksy näitä perusteluja, kun myyntiluvan haltijan valmisteilla on sama suhteellinen riski mikrobilääkeresistenttien bakteerien valikoitumiselle kuin pelkkää sinkkioksidia sisältävillä valmisteilla.

Eläinlääkekomitea ei voi tukea myyntiluvan haltijan väitettä siitä, että ympäristöriskien määrittäminen tulisi perustua vain Saksassa oleviin olosuhteisiin, koska valmisteet on kansallisesti hyväksytty vain tässä jäsenvaltiossa. Eläinlääkekomitea katsoi, että koska Enteroxid-valmisteet kuuluvat tämän elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavia sinkkioksidia sisältäviä eläinlääkkeitä koskevan direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen menettelyn piiriin, tällaista perustelua ei voida ottaa huomioon. Myyntiluvan haltija toteaa, että näiden valmisteiden käytöstä ympäristöön vapautuva sinkkioksidimäärä Saksassa on merkittävästi pienempi kuin muiden kyseisten valmisteiden ja alle ympäristöön vapautuvan sinkin sallitun vuosittaisen kuormituksen Saksassa. Vaikka myyntiluvan haltija väittää heidän valmisteidensa altistuksen ja vuosittaisen kuormituksen olevan pienempiä kuin muiden sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden, he eivät ole kuitenkaan toimittaneet tietoja tukevaa kvantitatiivista riskinarviointia, eivät he ole huomioineet sitä, että vaikka heidän johtopäätöksensä sinkkioksidin rajallisesta vapautumisesta ympäristöön arvioitiin näiden

valmisteiden käytöstä 3–4 viikon ikäisille porsaille (7–8 kg), heidän valmisteiden ilmoitetaan olevan porsaille 40 kg:aan (elopaino) asti ja painavampien sikojen hoito suurentaisi myös ympäristökuormitusta. Näin ollen eläinlääkekomitea katsoo, että edellä esitetty kaikkien pelkkää sinkkioksidia sisältävien valmisteiden ympäristöriskien arviointi on myös riittävä ennustamaan Enteroxid-valmisteiden käyttöön liittyviä ympäristöriskejä EU:ssa.

Huvepharma N.V.

Huvepharman tieteelliset perusteet uudelleenarvioinnille keskittyivät ympäristöriskeihin. Eläinlääkekomitea ei ole samaa mieltä myyntiluvan haltijan väitteen kanssa siitä, että Gutral-valmistetta (EMA/V/A/108) koskevan direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen menettelyn alkuperäisen hyöty-riskiarvioinnin katsottiin olevan positiivinen. Edellä mainitun lausuntopyyntömenettelyn aikana eläinlääkekomitea ei tehnyt täydellistä hyöty-riskiarviointia, ja vaikka Gutralin hoidollisia hyötyjä ei otettu huomioon, koska valmiste on geneerinen ja biologinen samanarvoisuus alkuperäislääkkeen kanssa oli hyväksytty, laatua, kohde-eläimien turvallisuutta, käyttäjäturvallisuuden vaikutusta mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen ja jäämiä ei arvioitu alkuperäisen lausuntopyyntömenettelyn aikana (menettelyn laajuudesta johtuen)

Uudelleenarvioinnin perusteissa myyntiluvan haltija keskittyy äskettäisen tanskalaisen maaperän seurantatutkimuksen (Bak ja muut, 2015) tuloksiin, joiden he uskovat olevan epäselviä. Eläinlääkekomitea on samaa mieltä siitä, ettei tätä tutkimusta voi käyttää yksinään todisteena sikataloudessa käytössä olevan sinkkioksidin aiheuttamasta ympäristöriskistä. Tutkimus kuitenkin tukee näyttölinjaa siitä, että sinkkioksidin käyttö eläinlääkkeenä sikataloudessa johtaa vähittäiseen kertymiseen maanviljelysmaihin, mikä ei vain lopulta ylitä turvallisia sinkkipitoisuuksia maaperässä vaan myös sedimenteissä ja vesistöissä. Myyntiluvan haltija päätti myös sisällyttää maaperän biosaataavuuteen liittyvät seikat laskemalla 19 eurooppalaisen maaperän PNEC_{biosaatavuus}-arvot Arche Soil PNEC -laskentatyökalulla. Eläinlääkekomitea ei kuitenkaan pystynyt vahvistamaan Arche Soil PNEC -laskentatyökalulla ilmoitettujen PNEC-arvojen validiteettia eikä eläinlääkekomitealla ollut käytettävissä oleellisia syöteparametreja alkuperäisessä arvioinnissa. Eläinlääkekomitea tunnustaa biosaataavuuden merkityksen tarkasteltaessa metallien toksisuutta ja katsoo, että vaikka eri mallit saattaisivatkin ottaa huomioon sinkin biosaataavan osuuden ja päätyä hieman eri ajankohtaan siitä, milloin (eli minä vuonna) ympäristöriskejä odotetaan ilmaantuvan, yksikään malleista ei tue ennustetta, ettei sinkkioksidin käytöstä eläinlääkkeenä aiheutuisi ympäristöriskejä eikä sitä, ettei maaperän sinkki tule biosaatavaksi maaperään, veteen tai vesien eliöstöön.

Myyntiluvan haltija katsoo myös, ettei Gutral-valmistetta (EMA/V/A/108) koskevan direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen menettelyn aikana ehdotetulle riskinpientämistoimien hylkäämiselle ole perusteita. Eläinlääkekomitea toteaa, että kun otetaan huomioon nykyiset EU:n säännöt ja hyvä maatalouskäytäntö lannan levittämistä ja se, miten kohde-eläimiä pidetään ja miten lantaa käsitellään, alun perin ehdotetut riskinpientämistoimet hidastaisivat sinkin kertymistä kuhunkin ympäristönosaan. Tämä kuitenkin vain viivästyttäisi sinkin kokonaiskertymää ympäristössä (eli aikaa, jolloin PEC ylittää PNEC-arvot), mutta sinkin luonteen takia riskinpientämistoimet eivät voi taata sitä, että ne voivat tehokkaasti eliminoida lyhytaikaiset (vuonna 2020) riskinarvioinnissa tunnistetut riskit. Edellä mainitun Gutral-valmisteen lausuntopyyntömenettelyn aikana mahdollisuutta olla levittämättä lantaa samalle maa-alueelle peräkkäisinä vuosina sinkin kertymisen hidastamiseksi pidettiin mahdollisena riskinpientämistoimena. Vaikka tämän riskinpientämistoimen voitaisiin katsoa olevan yhdenmukainen eläinlääkekomitean riskinpientämistoimia koskevassa keskusteluasiakirjassa (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) asetettujen kriteerien kanssa, eläinlääkekomitea oli sitä mieltä, että tätä riskinpientämistoimea ei ole mahdollista toteuttaa käytännössä tilanteissa, joissa hoidettujen eläinten lannan levittäminen eri maa-alueille voi olla mahdotonta, tai lannan myynnin yhteydessä. On myös mahdollista, että suuria sinkkioksidimääriä sisältävää lantaa levitetään herkille maalajeille. Mitä tulee riskinpientämistoimena siihen, että

noudatetaan paikallisia tai kansallisia sääntöjä lannan levityskohteen vähimmäisetäisyydestä avovedestä, eläinlääkekomitea katsoi, että tämä estäisi vain suoraan pääsyä vesistöihin, muttei vaikuttaisi sinkin pääsyyn pintaveteen ja juomaveteen huuhtoutumisen ja valumisen myötä. Näin ollen eläinlääkekomitea katsoo, että Gutal-valmistetta (EMA/V/A/108) koskevan direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisen menettelyn piiriin kuuluvat aiemmin suositellut riskin pienentämistoimet vain viivästyttävät kaikissa ympäristönosissa tunnistettuja riskejä, jos sinkkioksidia sisältävillä eläinlääkkeillä hoidettujen sikojen lantaa levitetään maahan.

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

Myyntiluvan haltijat ilmoittivat EMA:lle, etteivät he olleet saaneet virallista ilmoitusta siitä, että heidän valmisteensa (Pigzin ja ZincoTec) olisivat mukana tässä 35 artiklan mukaisessa lausuntopyyntömenettelyssä. Siksi näiden myyntiluvan haltijoiden uudelleenarviointivaiheessa toimittamat tiedot otettiin huomioon heidän oikeuksiensa turvaamiseksi.

DSM Nutritional Productsin ja Provimin tieteelliset perusteet uudelleenarvioinnille keskittyivät sinkkioksidin tehoon, resistenssigeenien (yhteis-)valikoitumisen riskeihin ja ympäristöriskeihin.

Myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet alkuperäisiä yksinoikeudellisia tietoja tai tietoja kliinisistä tutkimuksista käyttöaiheiden ja annoksen tueksi. Tekstissä keskityttiin suurimmalta osin sinkkioksidin terveys- ja kasvuhyötyihin. Ainoat hyväksytyt käyttöaiheet olivat kuitenkin porsaiden ripulin hoito ja ehkäisy. Useat annoksen tueksi toimitetut julkaisut eivät olleet merkityksellisiä, koska tutkimukset joko keskittyivät sinkkioksidin kasvuhyötyihin tai kliinisiin tutkimuksiin, joissa käytettiin sinkkioksidin ja mikrobilääkkeiden yhdistelmää. Tämä rajoittaa huomion Poulsenin (1995) ja Holmin (1990)²⁷ havaintoihin. Joissakin muissa tutkimuksissa porsasryhmillä ei havaittu ripulia. Yleensä ottaen myyntiluvan haltijoiden toimittamissa kirjallisuusviitteissä oli ongelmia tutkimusasetelmissa, jotka tekivät mahdottomaksi tukea 2500 ppm:n sinkkioksidia rehussa 14 vuorokauden ajan vieroituksen jälkeen, kuten hyväksytyissä käyttöaiheissa kuvataan. Hoidon käyttöaihetta tukevia tutkimuksia ei toimitettu. Johtopäätöksenä oli, etteivät myyntiluvan haltijat toimittaneet mitään lisätietoja, jotka muuttaisivat eläinlääkekomitean alkuperäistä johtopäätöstä tehosta. Näin ollen esitettyjen tietojen puutteista huolimatta katsotaan, että sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden teho porsaiden vieroitusripulin ehkäisyssä on osoitettu.

Eläinlääkekomitea toteaa, että LA-MRSA on harvoin porsaiden infektioiden syynä, mutta se aiheuttaa kasvavaa huolta kansanterveyden kannalta porsaiden suuren kantajuuden ja MRSA:n elintarvikkeisiin ja eläimien kanssa tekemisessä oleviin ihmisiin (esim. sikatilallisiin, eläinlääkäriin ja teurastamojen työntekijöihin) siirtymisen takia. Se tosiasia, että LA-MRSA CC398:lla on tällä hetkellä pieni vaikutus ihmisiin, ei poissulje huolta kansanterveyden kannalta.

Mitä tulee ympäristöriskeihin, myyntiluvan haltijat katsovat, että eläinlääkekomitea ei käyttänyt alkuperäisessä arvioinnissa sinkkiä koskevassa EU:n riskinarviointiraportissa käytettyä riskinarviointimetodologiaa ja perustelee, että sinkkiä koskevan EU:n riskinarviointiraportin jälkeen julkaistussa tieteellisessä kirjallisuudessa esitettyjä kehitysaskelia siitä, miten metallien biosaatavuus sisällytetään riskinarviointiin, ei ollut otettu huomioon.

Myyntiluvan haltijat esittivät ympäristöriskien arvioinnin seuraavasti: a) tarkastelemalla mitattuja sinkkipitoisuuksia (Tanskan) maaperästä, mutta jättämällä huomiotta toistuvan (vuosittaisen) sinkkikuorman sikojen lietelannasta ikään katsomatta ja b) yhdistämällä kaksi menetelmää biosaatavuuden sisällyttämiseksi (ns. "lisätyn riskin menetelmä" yhdistettynä "biosaatavuuden korjausmenetelmään"). Eläinlääkekomitea ei kuitenkaan puolla näiden kummankin yhdistelmää. Eläinlääkekomitea on laskenut PEC_{maaperä}-arvot ottaessaan nämä kaksi edellä mainittua menetelmää

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.

erikseen huomioon. Tulokset viittaavat siihen, että riski tunnistetaan sekä savi- että hiekkamaissa lisätyn riskin menetelmällä PEC-arvojen ollessa yli $PNEC_{\text{maaperä}}$ -arvon 26 mg/kg. Toisaalta käyttämällä biosaatavuuden korjausmenetelmää ja huomioimalla tässä menetelmässä se, että biosaatavuus riippuu maalajista ja ajasta, jolloin sinkki sekoittuu maaperään (eli sinkin vanheneminen), biosaatava osuus oli sekä savi- että hiekkamaissa alle $PNEC_{\text{maaperä}}$ -arvon 26 mg/kg (16,3 mg/kg hiekkamaassa ja 14,4 mg/kg savimaassa).

Esitetystä menetelmästä huolimatta, tiedot viittaavat siihen, että jos sinkkioksidin käyttö eläinlääkkeenä sikataloudessa ja lannan levittäminen maahan jatkuu viime vuosien tapaan, sinkin kertyminen maahan jatkuu, mikä johtaa sinkin biosaatavan osuuden suurenemiseen maaperässä ja lopulta PNEC-arvoja suurempiin tasoihin.

Eläinlääkekomitea totesi, että käytettäessä lisätyn riskin menetelmää:

- sinkin aiheuttama riski maassa eläville lajeille on jo olemassa savimaassa;
- sinkin aiheuttama riski maassa eläville lajeille on jo olemassa hiekkamaassa.

Biosaatavuuden korjausmenetelmää käytettäessä:

- sinkin aiheuttama riski maassa eläville lajeille saavutetaan keskimäärin noin 55 vuodessa savimaassa;
- sinkin aiheuttama riski maassa eläville lajeille saavutetaan keskimäärin noin 31 vuodessa hiekkamaassa.

Riskien hallitsemiseksi ja riittävien riskinpienentämistoimien määrittämiseksi myyntiluvan haltijat ehdottavat, että tuotetietoihin lisätään useita huomautuksia, jotka koskevat lannan sekoittamista ja/tai levittämistä maahan. Kuten on kuitenkin edellä mainittu, aiemmin ehdotetut riskinpienentämistoimet hidastaisivat sinkin kertymistä kuhunkin ympäristönosaan ja täten vain hidastuttaisivat sinkin kokonaiskertymää ympäristössä (eli aikaa, jolloin PEC ylittää $PNEC$ -arvot), mutta sinkin luonteen takia riskinpienentämistoimet eivät voi taata sitä, että ne voivat tehokkaasti eliminoida välittömät ja tulevat riskinarvioinnissa tunnistetut ympäristöriskit.

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. ja Vetpharma Animal Health S.L.

Myyntiluvan haltijoiden perusteet pyytää eläinlääkekomitean lausunnon uudelleenarviointia keskittyivät resistenssigeenien (yhteis-)valikoitumisen riskeihin ja ympäristöriskeihin.

Vaikka myyntiluvan haltijat myöntävät mahdollisen yhteyden sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden ja moniresistenttien bakteerien (esim. LA-MRSA, *E. coli*) sekä ympäristön välillä, myyntiluvan haltijat katsovat, että heidän valmisteidensa hyödyt ovat suurempia kuin niiden riskit. He edelleen toteavat, että heidän valmisteensa auttavat vähentämään mikrobilääkkeiden kulutusta sioilla ja että tunnistetut riskit eivät vähene poistamalla sinkkioksidia sisältävät eläinlääkkeet markkinoilta. Myyntiluvan haltijat myöntävät sinkin kertymisestä johtuvan ympäristöriskin ja ehdottavat sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden myynti- ja kulutustietojen keräämistä ESVAC-seurantajärjestelmän puitteissa, kuten jo tehdään antibioottien osalta, sillä tällaiset tiedot auttaisivat eläinlääkkeenä käytetyn sinkkioksidin käytön ja siitä aiheutuvan ympäristövaikutuksen lisätutkimuksissa. Myyntiluvan haltijat katsoivat lisäksi, että ad hoc -asiantuntijaryhmä yhdessä EFSA:n kanssa voisi auttaa ympäristöriskien tarkastelussa laajemmalta näkökannalta.

Komitea toteaa, että vaikka sinkkioksidin kulutuksen seurannasta eläinlääkkeenä saattaa olla hyötyä, ympäristöriski on tunnistettu ja tällä hetkellä riskien katsotaan olevan suurempia kuin sinkkioksidin hyödyt eläinlääkkeenä. Itse asiassa on esimerkkejä siitä, että jotkin EU:n jäsenvaltiot jo seuraavat

sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden kulutusta (esim. Tanska, Tšekin tasavalta) sekä maaperän sinkkipitoisuuksia (esim. Tanska).

Myyntiluvan haltijat hyväksyvät sen, että eläinlääkekomitean arvioinnin mukaan riskinpientämistoimet vain laimentavat eivätkä vähennä sinkin kokonaiskuormitusta ympäristössä, ja siten on vain ajan kysymys, milloin riskit koskevat kaikkia ympäristönsia. Myyntiluvan haltijat kuitenkin väittävät, että ylimääräisiä riskinpientämistoimia voitaisiin harkita sian lannasta tulevan sinkkioksidin ympäristöön pääsyn vähentämiseksi tai rajoittamiseksi, mutta he eivät ehdota mitään ylimääräisiä riskinpientämistoimia.

Eläinlääkekomitea myös toteaa, että muut sinkin lähteet vaikuttavat myös sinkkioksidin vuosittaiseen lisääntymiseen maanviljelysmaassa.

Eläinlääkekomitean yleiset päätelmät uudelleenarvioinnin jälkeen

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella, mukaan lukien alkuperäisen arviointimenettelyn aikana toimitetut tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden vetoaman uudelleenarvioinnin yksityiskohtaiset tieteelliset perusteet, eläinlääkekomitea tuli siihen johtopäätökseen, että sen aiemmassa lausunnossa (8. joulukuuta 2016) olleiden päätelmien tarkistamiselle ei ollut riittäviä tieteellisiä perusteita. Siinä todettiin, että elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien valmisteiden yleinen hyöty-riskisuhde on negatiivinen.

Perusteet myyntiluvan epäämiselle ja olemassa olevien myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- eläinlääkekomitea katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden teho porsaiden vieroitusripulin ehkäisyssä on osoitettu
- eläinlääkekomitea katsoi, että tiedot eivät tue sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden tehoa porsaiden vieroitusripulin hoidossa eikä sitä voida osoittaa
- eläinlääkekomitea katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella kolistiinisulfaattia ja sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden kliinistä hyötyä ei voida osoittaa
- eläinlääkekomitea katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella vieroituksen jälkeisen epäspesifisen ripulin ehkäisyyn suositellun sinkkioksidin ja kohdepatogeenien aiheuttaman ripulin hoitoon ja metafylaksiaan suositellun sulfaguanidiinin yhdistelmä ei ole perusteltua
- eläinlääkekomitea totesi, että sinkkioksidin käyttöön liittyy resistenssin (yhteis-)valikoitumisen riski, mutta tällä hetkellä tämä riski ei ole laskettavissa
- eläinlääkekomitea katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella sinkin kertymisestä johtuvat ympäristöriskit on tunnistettu kaikissa skenaarioissa, joko välittöminä (sedimentti, jotkin maalajit ja pintavesityypit) tai viivästyneinä (muut maalajit, pohja- ja pintavedet); eläinlääkekomitea totesi, että kaikkiin ennustaviin malleihin liittyy luonnostaan epävarmuutta niiden parametrien määrittämisessä ja saadut tulokset (eli aika-arviot) perustuvat rajalliseen määrään syötetietoja, mikä todennäköisesti vaikuttaa mallilla saatuihin tuloksiin
- eläinlääkekomitea katsoi, että riskin pienentämistoimet vain laimentavat eivätkä vähennä sinkin kokonaispäästöä ympäristöön, ja siten on vain ajan kysymys, milloin riskit koskevat kaikkia ympäristönsia
- eläinlääkekomitea katsoi, että elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien valmisteiden yleinen hyöty-riskisuhde on negatiivinen, sillä sinkkioksidin hyödyt porsaiden ripulin ehkäisyssä eivät ole suurempia kuin sen ympäristöriskit.

Eläinlääkekomitea suosittelee, että liitteessä I lueteltujen elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille suun kautta annettavien sinkkioksidia sisältävien eläinlääkkeiden myyntiluvat evätään ja olemassa olevat myyntiluvat peruutetaan.