

I. melléklet

Az állatgyógyászati készítmények neveinek, gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajoknak, az alkalmazás módjainak és az egyes tagállamokban a kérelmezők és a forgalombahozatali engedély jogosultjainak felsorolása

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja:	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ausztria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Belgium	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Bulgária	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Ciprus	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Ciprus	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Ciprus	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógyypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Cseh Köztársaság	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	Cink-oxid	600 mg/g	Premix	Sertés (malac)	Szájon át
Cseh Köztársaság	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Cink-oxid	622 mg/g	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Cseh Köztársaság	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Cink-oxid	622 mg/g	Premix	Sertés (malac)	Szájon át
Cseh Köztársaság	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Cink-oxid	492 mg/g	Premix	Sertés (malac)	Szájon át
Cseh Köztársaság	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Cink-oxid	1000 mg/g	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Dánia	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Cink-oxid	1000 mg/g	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Cink-oxid	1000 mg/g	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Dánia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Észtország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Finnország	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerhua varten	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Franciaország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Németország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Cink-oxid Kolisztin- szulfát	480 mg/g 25 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Cink-oxid Kolisztin- szulfát	480 mg/g 25 mg/g	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Magyarország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Magyarország	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.	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Magyarország	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Magyarország	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Izland	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Írország	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.	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Írország	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Írország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Olaszország	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Olaszország	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Olaszország	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Olaszország	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Olaszország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Lettország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Litvánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Hollandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Norvégia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Lengyelország	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	Cink-oxid Szulfaguan idin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Lengyelország	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Lengyelország	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Lengyelország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Lengyelország	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Cink-oxid Szulfaguan idin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Portugália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Portugália	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Portugália	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)	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Portugália	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)	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Románia	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Románia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Románia	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Szlovákia	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Szlovákia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Cink-oxid	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Belsőleges por	Sertés (malac)	Szájon át
Szlovákia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Cink-oxid	622mg/g (500 mg zinc/g)	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Szlovákia	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	Cink-oxid	600 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Szlovénia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Spanyolország	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Spanyolország	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Svédország	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Svédország	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Nagy-Britannia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
Nagy-Britannia	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	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át

Nagy-Britannia	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Cink-oxid	1000 mg/g	Gyógypremix	Sertés (malac)	Szájon át
----------------	---	---	-----------	-----------	-------------	-------------------	-----------

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a forgalombahozatali engedély elutasításának és a meglévő forgalombahozatali engedélyek visszavonásának indoklása

Az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

Az elválasztás időszakában a malacok elveszítik a koca teje által biztosított passzív immunitás előnyeit és az étrendváltozást kísérő gasztrointesztinális változásokon mennek keresztül, ami bizonyos fokú stresszt okoz és fogékonyabbá teszi az állatokat a másodlagos fertőzésekre. A malacoknál az elválasztási időszak alatt tapasztalt stressz mértéke eltér az elválasztás ideje (több stressz a fiatalabb malacoknál) és a tartási körülmények függvényében, és befolyásolhatja az elválasztás utáni hasmenés súlyosságát.

A cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményeket az elválasztás utáni hasmenés kezelésére és/vagy megelőzésére és kontrolljára alkalmazzák malacoknál. Jelenleg különböző indikációkat és adagolást javasolnak, azonban a cink-oxidot főként a takarmányban alkalmazzák naponta 100 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg) adagban 14 egymást követő napig, amely 2500 ppm cinket jelent a takarmányban.

2015-ben a 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdés szerinti a Gutal 1000 g/kg gyógypremix malacoknak (a továbbiakban: Gutal) állatgyógyászati készítményre vonatkozó betérjesztési eljárást (EMA/V/A/108)¹ követően környezeti kockázatot azonosítottak a cink szárazföldi és vízi elemekben (beleértve az üledéket) történő felhalmozódása miatt, amelyek közül a savas, homokos, jó vízelvezetésű talajok a legérzékenyebbek. A fent említett eljárás keretében az állatgyógyászati készítmények biztonsága (CVMP) úgy ítélte meg, hogy bizonytalanságok társulnak az egyes környezeti elemek vonatkozásában kiszámított kockázatokhoz, mivel a cink állatgyógyászati készítményként történő alkalmazása miatti, előrejelzett környezeti koncentrációt (predicted environmental concentration, PEC) nem lehetett validálni, és az előrejelzett hatástalan koncentráció (predicted no effect concentration, PNEC) nem minden esetben magyarázta a cink biohasznosulását (specifikusan az üledék elemében). Bár bizonytalanságok állnak fenn a környezeti elemekre vonatkozó PEC és PNEC számításokban egyaránt, az átfogó kockázatértékelést konzervatívnak tekintették, és ennek eredményeként különböző kockázatcsökkentő intézkedéseket javasoltak, amelyekről a cink környezetben való felhalmozódásának csökkentését várták.

2016. február 1-jén Hollandia és Franciaország a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti betérjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökséghez az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában a környezeti kockázatokkal, valamint a cink-oxidot tartalmazó készítmények alkalmazásából eredően az antibiotikumrezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságának potenciális növekedésével kapcsolatos aggályok miatt. Felkérték a CVMP-t, hogy tekintse át a rendelkezésre álló összes adatot és értékelje az érintett készítmények előny-kockázat profilját, hogy meghatározzák a cink-oxid élelmiszertermelő állatfajoknál történő alkalmazásával kapcsolatos előnyöket, továbbá a környezeti kockázatokat és a rezisztens gének (együttes) szelekciójának kockázatát.

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

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A cink-oxid élelmiszertermelő állatoknál történő alkalmazásával társuló, lehetséges előnyök értékelése

Cink-oxid egyedüli hatóanyagként

A forgalombahozatali engedély több jogosultja nyújtott be védett vizsgálatokat a cink-oxidot egyedüli hatóanyagként tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában. Hiányos információkat nyújtottak be, csupán a vizsgálati eredmények összefoglalóival, és a vizsgálati módszerek bemutatása szegényes volt (nem volt vizsgálati protokoll, nyers adatok, illetve statisztikai elemzés).

Benyújtották Johansen *et al.* 2007-ben, Dániában végzett vizsgálata² eredményeinek összefoglalását, amely a cink-oxidnak a malacoknál jelentkező elválasztás utáni hasmenésre kifejtett hatásait vizsgálta. A vizsgálat a helyes klinikai gyakorlatnak nem megfelelő, egyetlen gazdaságban végzett, összehasonlító vizsgálat volt, amelyben 3200 malac vett részt. A releváns diagnosztikus adatok hiányában nem volt lehetséges az érintett kórokozók azonosítása. A vizsgálat azt mutatta, hogy az elválasztást követő 14 napban 2,5% savval és 2500 ppm cink-oxiddal kiegészített takarmány szignifikánsan csökkentette a hasmenés előfordulási gyakoriságát és a malacok mortalitását.

Hu *et al.* közzétett adatai (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) két különböző, a helyes klinikai gyakorlatnak nem megfelelő vizsgálatban a negatív kontrollal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns hatást igazoltak az ürülék konzisztenciájára (1-5-ig pontozva) a takarmány 14 napon keresztül 2250 ppm cinkkel történő kiegészítése esetén elválasztott (21 napos) malacoknál.

Trckova *et al.* vizsgálatában (2015)⁵ az enterotoxikus *E. coli*-val provokált, elválasztott malacok klinikai megfigyelése alacsonyabb hasmenéses pontszámot és a hasmenés kisebb előfordulási gyakoriságát mutatta a kezelt állatoknál (amelyeket 2500 ppm cink-oxidot tartalmazó takarmánnyal etettek) a kontroll állatokhoz képest (kezeletlen malacok). A cink-oxid kiegészítést az elválasztást követően három hétig adták, a provokáció pedig az elválasztás után négy nappal történt.

Figyelembe véve a nagy mennyiségű cink alkalmazásának időtartamát az elválasztott malacok takarmányában (2500-3000 ppm közötti cink), Hollis (2000)⁶ azt ajánlja, hogy a magas cinktartalmú takarmány alkalmazása az elválasztást követően ne tartson két hétnél tovább, és a cinket cink-oxid formájában adják. Magasabb hozamot írtak le az elválasztás utáni első 21 napban 3000 ppm cinkkel kezelt állatoknál a kontroll állatokhoz képest, azonban a cinkkel kezelt állatok toxicitás jeleit mutatták a következő három hétben. Továbbá Mateos *et al.*, 1998⁷ szerint a cinkpótlásnak nem szabad meghaladnia az elválasztási időszakot.

A cink-oxid elválasztott malacoknál történő alkalmazásával kapcsolatos vizsgálatban (Poulsen, 1995)⁸ a nagy mennyiségű cink alkalmazása cink-oxid formájában 1, 2 vagy 3 hétig az elválasztás után egyéb paraméterek mellett hatással volt az elválasztás utáni hasmenés előfordulási gyakoriságára. A vizsgálatot 36 alomból származó 260 malaccal végezték, amelyeket 28 napos korban választottak el,

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

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

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

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

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

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

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

és a kezdő testtömeg és a származási alom alapján hat kezelési csoportba soroltak: 0 ppm cink; 100 ppm cink; 200 ppm cink; 1000 ppm cink; 2500 ppm cink és 4000 ppm cink. Hasmenést csupán az elválasztás után első két hétben figyeltek meg. A takarmányban lévő cink alkalmazása szignifikánsan befolyásolta a hasmenést mutató malacok százalékos arányát. Az eredmények azt mutatták, hogy a 2500 ppm vagy 4000 ppm cinkkel etetett malacok között szignifikánsan alacsonyabb volt a hasmenés elleni kezelést igénylő malacok száma. Azonban a 2500 ppm és a 4000 ppm csoportok között nem figyeltek meg különbséget ezen a téren. Amennyiben a nagy mennyiségű cinket csupán egy hétig adták, nem figyeltek meg különbséget a kezelések között, azonban a két vagy három hétig alkalmazott, nagy mennyiségű cink szignifikánsan csökkentette a hasmenéses napok számát malaconként.

Egy, az elválasztott malacok takarmányához nagy mennyiségű cink hozzáadásának hatásait értékelő vizsgálatban (Lima *et al.*, 1994)⁹ 162 malac vett részt egy olyan gazdaságból, ahol korábban *E. coli* által okozott hasmenés fordult elő. A kezelés cink-oxid formájában 100 ppm cinket tartalmazó alaptakarmányból, illetve (cink-oxid formájában) 2400 ppm cinkkel kiegészített, azonos takarmányból állt. Az alkalmazási időtartam az elválasztás után közvetlenül 14 vagy 21 nap volt. A hasmenés szignifikáns csökkenését ($p < 0,02$) figyelték meg a magas cink tartalmú takarmánnyal kezelt állatoknál, bár szignifikáns különbséget nem figyeltek meg a két kezelési időtartam között. A vizsgálat következtetése az volt, hogy 2400 ppm cink adása (cink-oxid formájában) az elválasztást követő 14 napon keresztül csökkenti a hasmenés előfordulási gyakoriságát.

Figyelembe véve a speciális körülményeket, amikor a készítmény javasolt, meg kell jegyezni, hogy a cink-oxid esetében nem lehetett azonosítani a cél kórokozót, és hogy a publikált szakirodalom malacoknál a cink-oxid alkalmazását csupán az elválasztás utáni, fiziológiás hasmenés esetén támasztja alá.

A védett vagy publikált vizsgálatokból nem álltak rendelkezésre adatok a cink-oxid hatásosságának alátámasztására az elválasztás után hasmenés kezelésében malacoknál.

Figyelembe véve a rendelkezésre álló adatok összességét, a helyes klinikai gyakorlat szerinti vizsgálatok hiánya ellenére a CVMP úgy ítélte meg, hogy a cink-oxid kiegészítés hatása kellően alátámasztott. Ez a hatás az elválasztás utáni időszakban a malacoknál jelentkező, nem specifikus hasmenés megelőzésére korlátozódik. A rendelkezésre álló adatok igazolták a cink-oxid előnyös hatását napi 100 mg/ttkg adagban (2500 ppm cinknek felel meg a takarmányban), amelyet 12-14 napig adtak a takarmányba keverve. A rövidebb vagy hosszabb kezelési időtartamot nem támasztották alá elégséges adatok.

A cink-oxid alkalmazása révén az antibiotikumok használatának csökkenését illetően úgy vélték, hogy a klinikai adatok túlságosan szórványosak voltak ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezen lehetséges hatás vonatkozásában. Nem állt rendelkezésre információ a cink-oxid alkalmazás befejezését követően a hatás fennállási idejének meghatározásához.

Kolisztin és cink-oxid kombináció

A kolisztin önmagában kellően hatásos a nem invazív *E. coli* által okozott gasztrointesztinális fertőzések metafilaxisában és kezelésében (lásd az EMEA/V/A/106 eljárást)¹⁰. Figyelembe véve, hogy a kolisztin alkalmazásának javasolt időtartama sertéseknél hét nap, a készítményben található cink-oxid egyidejű alkalmazása szintén hét napig tart majd. Ez a kezelési időtartam eltér minden egyéb, cink-oxidot tartalmazó készítménytől (ami 14 egymást követő nap).

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](#)

A kombinációt illetően forgalombahozatali engedély jogosultjának indoklása a két hatás összeadódásán alapult: a kolisztin baktericid aktivitása és a cink-oxid nem specifikus védőhatása az elválasztás utáni időszakban.

A CVMP fix gyógyszerkombinációs készítményekre vonatkozó iránymutatása (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ a következőket írja: „Egy fix kombinációs készítmény kizárólag akkor lehet indokolt, ha a kombináció előnyt jelent az egyes hatóanyagokhoz képest, amikor azokat egyetlen hatóanyagot tartalmazó készítmények formájában alkalmazzák. A fix kombinációs készítmények nem indokolhatók a nem megfelelő diagnózis kompenzálása okán. A fix kombinációban található, minden egyes hatóanyag esetében fenn kell állnia a javallatnak a kezelés időpontjában, és a helyes adagban kell azokat alkalmazni.”

A szinergiát nem bizonyították, a lehetséges antagonizmust pedig nem vizsgálták. Továbbá a benyújtott adatok csupán a kolisztin és a cink-oxid külön-külön történő alkalmazását érintik, nem pedig a kombináció klinikai használatát. Nem végeztek vizsgálatot a kombinációval a javasolt indikációban, és így a társítás klinikai előnyét nem igazolták.

A kombinált készítmény javasolt indikációja a kezelés, azonban nem álltak rendelkezésre klinikai adatok, amelyek alátámasztották volna a cink-oxid alkalmazását a hasmenés kezelésében (azaz a cink-oxid alkalmazás megkezdése idején a betegség jelenlétében - az állományban már kimutatott fertőzés esetén). A cink-oxid vonatkozásában benyújtott összes adat a megelőzéssel volt kapcsolatos.

Összefoglalva, a kolisztin és a cink-oxid kombinációja a jóváhagyott javallatban (kolisztinre érzékeny, nem invazív *E. coli* által okozott gasztrointesztinális fertőzések metafilaxisa és kezelése) hét napig tartó kezelési időtartamban nem megalapozott.

Szulfaguanidin és cink-oxid kombináció

Nem nyújtottak be vizsgálatot a hatékonyság alátámasztására a malacoknál jelentkező, elválasztás utáni hasmenés kezelésével kapcsolatosan. Nem adtak meg dózismeghatározó vizsgálatot, illetve a kiválasztott adag indoklását, sem pedig megerősítő adatokat, amelyek alátámasztják a 14 napos, optimális alkalmazási időtartamot.

A fix kombinációs készítmény kizárólag akkor lehet indokolt, ha a kombináció előnyt jelent az egyes hatóanyagokhoz képest, amikor azokat egyetlen hatóanyagot tartalmazó készítmények formájában alkalmazzák. Nem bocsátották rendelkezésre a szulfaguanidin és cink-oxid kombináció előnyeit az egyes hatóanyagok alkalmazásával szemben.

Nem azonosítottak olyan klinikai adatokat, amelyek alátámasztanák az „elválasztáskor jelentkező, különböző típusú hasmenések megelőzése és kezelése” javallatot. Ezenfelül úgy tűnik, hogy a cink-oxid hasznos az elválasztás utáni hasmenés gyakoriságának csökkentésében, de nem a hasmenés kezelésében, és hogy nem lehet egyértelműen azonosítani a cink-oxid hatásmódját, és így a specifikus célját sem. A bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy nem megalapozott egy antimikrobiális szer (meghatározás szerint csupán a célkórokozó(k) által okozott fertőző betegségek kezelésére és metafilaxisára alkalmas) és a cink-oxid kombinációja, mivel az utóbbi nem egy specifikus kórokozót céloz meg, és nem igazolták a hatékonyságát a kezelésben. Összefoglalva, a cink-oxid és a szulfaguanidin kombinációja nem indokolt.

Környezeti kockázatok

Összesen öt különböző környezeti kockázatértékelést bocsátottak a CVMP rendelkezésére a jelen beterjesztési eljárás során a 2-6 hetes malacoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó

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

készítmények vonatkozásában, a takarmányban 2500-3100 ppm cink-oxid koncentrációs tartományban.

A CVMP úgy vélte, hogy az öt környezeti kockázatértékelés közül négy számos hiányosságot mutatott a kockázatelemzésben, és ennek következtében nem lehet azokat felhasználni az előny-kockázat értékelés alátámasztásaként. Ennek ellenére a CVMP meg szeretné jegyezni, hogy bár ezeket az értékeléseket nem veszik tekintetbe a továbbiakban, kettőnek az eredménye kockázatot ($PEC/PNEC \geq 1$) jelzett a vizsgálat elemek vonatkozásában (talaj és felszíni vizek). A két másik vizsgálat esetében nem bocsátottak rendelkezésre fázis II adatokat.

Ennek következtében a CVMP úgy véli, hogy a Gutal vonatkozásában a 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljárás során benyújtott környezeti kockázatértékelés tudományosan szilárd, és felhasználható az élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó készítményekre vonatkozó előny-kockázat értékelésben.

Hatásértékelés

A forgalombahozatali engedély több jogosultja hivatkozott a cinkre vonatkozó európai uniós kockázatértékelő jelentésre (EU RAR, 2010)¹² a hatásértékelésükben. A jelentésben szereplő PNEC értékeket megbízhatónak tekintetik, ezért azok alkalmasak az élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazott, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények kockázatjellemezésében történő felhasználásra. Azonban az EU RAR (2010) számára végzett adat kutatás befejezése óta több adat vált elérhetővé, és a forgalombahozatali engedély egyes jogosultjai felhasználták azokat a releváns környezeti elemekre vonatkozó PNEC értékek meghatározásához (finomításához). A forgalombahozatali engedély nem mindegyik jogosultja nyújtott be olyan információkat, amelyek szükségesek ezen kiegészítő vizsgálatoknak a PNEC finomításokra való alkalmazásának validálásához. A forgalombahozatali engedély egyik jogosultja, a Huvepharma azonban mellékelte olyan további, a hatáselemzés során használt, szakmai értékelésen átesett vizsgálatok hathatós összegzését, amelyeket az EU RAR (2010) nem tartalmazott, köztük a vizsgálatok megbízhatóságára és validitására vonatkozó következtetést. Ennek következtében a CVMP úgy vélte, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja, a Huvepharma által javasolt PNEC értékek felhasználhatók a kockázatok jellemzéséhez (a kockázati hányadosok (RQ) kiszámításához) az élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében.

Expozíció: felhalmozódás, biohasznosulás és a környezeti cinkkoncentrációra vonatkozó számítási modellek

Elismert tény, hogy a cink fizikai és kémiai tulajdonságai miatt (nem illékony és nem bomlékony) az intenzív sertéstenyésztés gyakorlata során a kezelt állatok trágyájának folyamatos földbe juttatása fokozatosan emeli a talaj felső rétegének cinkkoncentrációját, amely növekedés idővel más releváns környezeti elemekben is jelentkezik. Csak idő kérdése tehát, hogy ezen elemek cinkkoncentrációja meghaladja a PNEC értékeket.

A fémek környezeti kockázatértékelésére vonatkozó kritikus megfontolás meghatározó a biohasznosulásukban. A cink biohasznosulása valamennyi elemben (talaj, víz és üledék) számos biotikus és abiotikus tényezőtől függ. A vízi élőhelyeken a cink biohasznosulását a fémek biohasznosulását felmérő eszköz (Metal Bioavailability Assessment Tool, Környezetvédelmi Ügynökség, Egyesült Királyság)¹³, a biotikus ligandum modell (Biotic Ligand Model) egy felhasználóbarát változata, továbbá a cinkre vonatkozóan az EU RAR-hoz (2010) is felhasznált adatok segítségével becsülték meg. Az előbbi modellt a fémek biohasznosulásának előrejelzésére használják különböző vízi fajokban (algák, vízibolhák és halak), és számos, a cinkre vonatkozó, szakmai értékelésen átesett vizsgálatban

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

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

felhasználták és részletesen beszámoltak arról. A fémek biohasznosulását felmérő eszköz kevesebb bevitt adattal képes előrejelezni a cink biohasznosulását a vízben, mint a biotikus ligandum modell, és helyspecifikus PNEC értékek kiszámítására is használható. A fémek biohasznosulását felmérő eszköz a cink biotikus ligandum modelljeinek eredményein és a cinkre vonatkozó környezetminőségi szabvány levezetésére használt adathalmazon alapul, és beviteli adatként csak a víz pH-ját, az oldott szerves szén és oldott kalcium koncentrációját igényli, más ionok jelenlétét azonban nem veszi figyelembe, amelyek a cink módosulatait, így a biohasznosulását is befolyásolhatnák.

A talajbeli biohasznosulást olyan tulajdonságok határozzák meg, mint a pH, a szervesszén-tartalom, a kationcserélő képesség és az agyagtartalom. A cink biohasznosulási aránya a talajban alacsony (<1%). A talajbeli biohasznosulást (és ezzel az exotoxicitást is) meghatározó legfontosabb tényezők a talajtípus és az az idő, amely a cink talajba kerülése és a toxicitási vizsgálat között eltelik („öregedés”). Például egy régebben kontaminált talaj hosszú idő elteltével kisebb toxicitást mutat a frissen szennyezethez képest. Következésképpen 3-as „öregedési” tényezőt állapítottak meg, és ezt használják a helyspecifikus PNEC értékek kiszámításánál. A Gutal-ra vonatkozó helyspecifikus PNEC értékek kiszámítását egy (az Arche Consulting által kifejlesztett) talaj PNEC kalkulátor Excel alkalmazás¹⁴ segítségével végezték, amely olyan, a talajbeli cink biohasznosulásának meghatározásában releváns paramétereket foglal magába mint a pH, a szervesanyag- és agyagtartalom, valamint a kationcserélő képesség.

Az üledékrendszerek tekintetében az üledékben előrejelzett környezeti koncentráció (PEC) származtatása (EU RAR, 2010) óta jelentős változások történtek az üledékkoncentrációk meghatározásának módjában. Úgy gondolják, hogy a fémek üledékbeli biohasznosulása a savval felszabadítható szulfidok (AVS: acid volatile sulphide) és az egyidejűleg kivonható fém (SEM: simultaneously extracted metal) üledékbeli tartalmának mérésével jelezhető előre. A cink üledékbeli biohasznosulását befolyásoló (csökkentő) egyéb paraméterek a precipitált ásványi fázisok, például a vas-(oxi)-hidroxidok és mangán-oxidok jelenléte, valamint az üledék szervesanyag-tartalma. A cink erősen kötődik az AVS-hez, és biológiailag hozzáférhetetlenné válik, ami korrekciót tenne lehetővé a fémek üledékrendszerekben történő biohasznosulásának expozíciós értékelésére (ECHA 2014) vonatkozóan¹⁵. Az AVS-t baktériumok termelik anoxiás (oxigénhiányos) üledékben. A cinkre vonatkozó EU RAR (2010) idején túl kevés hatás- és expozíciós adat állt rendelkezésre ahhoz, hogy e két paraméternek (AVS/SEM) a cink üledékbeli biohasznosulására kifejtett hatását meg lehessen magyarázni. Következésképpen a biohasznosulást nem vették figyelembe az expozíciós számításoknál (a PEC értékek meghatározásában), ami így olyan kockázatértékeléshez vezetett, amely nem a cink biológiailag hasznosítható részét, hanem a teljes (biológiailag hasznosítható és biológiailag nem hasznosítható) cinkkoncentrációkat vette számításba. Így, ahol feleslegben van az AVS, és cink-szulfidok képződtek, a PNEC értékek jelentősen túlléphetők, mielőtt bármilyen kedvezőtlen hatás mutatkozna. Helyspecifikusan a PNEC biohasznosulásra vonatkozó korrekciója az üledék AVS/SEM tartalma alapján elvégezhető, amennyiben a szükséges adatok elérhetők, de alig van ilyen adat. Míg tehát a talaj és a felszíni vizek tekintetében a biohasznosulási korrekció elvégezhető, az üledék PEC értékeire vonatkozóan a környezeti kockázatok jelen értékelésében ez nem lehetséges.

Mivel az állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak II. fázisban történő értékelésére vonatkozó VICH és CVMP iránymutatásokat^{16,17,18} nem elsősorban szerves molekulákra állították

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

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](#)

össze, így az iránymutatásokban leírt számos feltételezések és expozíciós modellek alkalmatlanok egy olyan anyag esetében, mint a cink. A bizottság továbbá úgy véli, hogy a talaj jellemzőinek változékonysága (vagyis a talajtípusok) befolyásolja a cink sorsát és viselkedését. Ideális esetben az expozíciós értékelésnek foglalkoznia kellett volna ezzel, és egy valóságos legrosszabb helyzetet kellett volna figyelembe vennie az adott fogadó környezeti elem tekintetében. A CVMP úgy vélte, hogy az érintett készítmények vonatkozásában benyújtott kockázatértékelések többsége hiányosságokat mutatott a felhasznált sors modellek tekintetében. A forgalombahozatali engedély egyik jogosultja, a Huvepharma egy pragmatikus megközelítést mutatott be a Gutal-ra vonatkozó expozíciós értékelésük vonatkozásában, és figyelembe vette az EFSA által használt egyik modell eredményeit (Intermediate Dynamic Model for Metal, IDMM, Monterio et al. (2010))¹⁹ a cink-oxid takarmányadalékként történő alkalmazásából eredő környezeti expozíció becsléséhez.

Az IDMM előrejelzi a fémek hosszú távú tömeg egyensúlyát meghatározott „bemeneti” (például állatgyógyászati készítmények alkalmazása) és „kimeneti” (például termények általi felvétel, „öregedés”) tényezők esetén, és azt a következtetést vonja le, hogy a kezelt állatok trágyájának folyamatos talajba kerülése a cink felhalmozódásához vezet, és a savas homokos talajok a legsérülékenyebbek, mivel sokkal gyorsabban felhalmozódik bennük a cink, mint más talajtípusokban, és a felszíni vizekbe történő cinkelvezető képességük is nagyobb. Az állatgyógyászati készítmények használatából eredő környezeti cink-expozíció előrejelzését illetően számos bizonytalanság létezik az IDMM használatával kapcsolatban, például a hidrológia, az oldott szerves szén és a fém „öregedés” hatásai. Ezenkívül, mivel a modellt nem tették elérhetővé a CVMP számára, az alapértelmezett bemeneti paraméterek relevanciája nem volt értékelhető, és a modellt nem tudták használni a cink speciális felhasználási arányaira vonatkozó adatokkal. Ezért a cinktartalmú állatgyógyászati készítmények használatából eredő, relevánsnak tekintett cinkfelhasználási arányok expozícióját az IDMM előre meghatározott terhelési arányaiból számítják ki. Mindazonáltal az IDMM (EFSA, 2012)²⁰ használata során jelentett értékeknél magasabb felhasználási arányokra extrapoláció válik szükségessé, és a cinkterhelés aránya, valamint az IDMM segítségével kiszámított PEC értékek közötti összefüggés nem lineáris, ami megkérdőjelezheti az extrapolált PEC értékek validitását a legmagasabb cinkfelhasználási arányok esetén. Ezen bizonytalanságok ellenére, és jobb alternatíva híján úgy gondolják, hogy az IDMM felhasználható a Gutal vagy bármely más, cinket tartalmazó állatgyógyászati készítmény használatából eredő környezeti kockázat ésszerű értékelésére. Emellett az IDMM validálását a modell-előrejelzések és a cinkfelhasználásra vonatkozóan közzétett monitoring adatok összehasonlításával végezték el. Bár korlátozott mennyiségű adat állt rendelkezésre, az eredmények azt mutatják, hogy a talajok cinkkoncentrációját pontosan előrejelzik, míg a felszíni vizekét és az üledékét kevésbé. Ezenfelül, mivel az IDMM-et figyelembe vették a cinkexpozíció EFSA-értékelésekor, relevánsnak tekinthető az állatgyógyászati készítményeknek a környezeti expozíció felmérésével kapcsolatos értékelése során is.

Kockázatértékelés

A Gutal-ra vonatkozó adatok alapján a trágya hosszú távú talajba juttatását követően az egyes elemekre vonatkozó kockázat értékeléséhez a PEC és a PNEC értékek minden FOCUS²¹ esetet illetően három időpontban kerültek összehasonlításra (évek: 2020, 2040, 2060), kétféle felhasználási arány alkalmazásával, amelyek a következők: 7 kg cink ha⁻¹ a⁻¹ felhasználási arány és egy alacsonyabb, 4 kg cink ha⁻¹ a⁻¹ felhasználási arány. Ezeket a felhasználási arányokat azért választották, mert ezekről számoltak be Monteiro *et al.* (2010) cink-oxidot tartalmazó takarmányadalékokkal kapcsolatos vizsgálatában, és nem a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekre vonatkozó

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](#)

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

legrosszabb helyzetet képviselik, amely $8 \text{ kg ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ lenne. A talajbeli és a vízi elemekben 19-ből 4, illetve 15-ből 5 esetben találtak kockázatokat ($RQ > 1$) 2060-tól folyamatosan, a „legrosszabb eset”, illetve az alacsonyabb felhasználási arány esetén. Két FOCUS esetre vonatkozóan (savas, homokos talajok) az RQ értékek nagyobbak 1-nél minden időpontban. Kockázatot találtak valamennyi FOCUS üledék-eset vonatkozásában, mindkét terhelési kategóriánál és minden időpontban. A Gutal környezeti kockázatértékelésének eredményei az EFSA cinkre vonatkozó következtetéseit tükrözik, azaz potenciális környezeti aggály áll fenn a vízi elemekre (beleértve az üledéket) vonatkozóan, és a savas, homokos, jó vízelvezetésű talajok a legérzékenyebbek ezekre a folyamatokra.

Annak érdekében, hogy a Gutal használata során különösen relevánsnak tekintett felhasználási arányok – $8,2 \text{ kg cink ha}^{-1} \text{ y}^{-1}$, $7,2 \text{ kg cink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg cink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ és $2,8 \text{ kg cink ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ – jobban kifejezzék az általuk jelentett kockázatot, az RQ értékeket (lineárisan) extrapolálták a 4 és 7 kg cink $\text{ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ felhasználási arányokból. Ez a lineáris extrapoláció megkérdőjelezhető, mivel a szóban forgó folyamatok nem lineárisak. A rendelkezésre álló információk azt mutatják, hogy vannak hibák, amelyek az üledék elemében és alacsony terhelésnél kifejezettebbek. Ezen bizonytalanságok ellenére, figyelembe véve a hatóanyag jellegét, amely egy szervesetlen molekula, és a kérelmezési eljárás során azonosított nehézségeket a jelenlegi CMP/VICH iránymutatás hatáskörén kívül eső vegyület környezeti kockázatának felméréseivel kapcsolatban, elfogadható, hogy az IDMM eredményekből extrapolált becsült PEC értékek a Gutal kockázatjellemezésében való felhasználás céljára ésszerűen tükrözik a környezeti expozíciót.

Bár a PEC értékek nem ellenőrizhetők minden elemre vonatkozóan, mivel az IDMM nem áll rendelkezésre, általában eléggé óvatosságnak tűnnek, mivel figyelembe vesznek egy ésszerű, a legrosszabb esetre vonatkozó expozíciós lehetőséget is, azaz a trágya folyamatos, hígítatlan alkalmazását 2060-ig. Speciálisan az üledék PEC értékeit illetően nem vesznek figyelembe akkumulációs tényezőket (például a cink depozícióját, reszuszpenzióját és elföldelését), valamint feltételezik, hogy a szuszpendált üledékek reprezentatívak a lerakódott üledékekre nézve, és nem veszik számba a savval felszabadítható szulfidok (AVS) szintjét. Ez utóbbi csökkentheti a cink biohasznosulását, és noha a mennyisége változó, ahol cink-szulfidok képződnek, ott a PNEC értékek jelentősen meghaladhatók, mielőtt kedvezőtlen hatás mutatkozna.

Egy konzervatív PNEC (amely nem veszi számításba a biohasznosulást) és PEC kombinációja által túlbecsülhető az üledékben található cink miatti kockázat. Az IDMM PEC értékek legnagyobb biztonsággal a talaj elemre adhatók meg, kisebb biztonsággal a felszíni vizekre, majd az üledékekre. Kétségtelen azonban, hogy valamennyi elemre vonatkozóan meghaladják az RQ értékeket vagy azonnal (üledék), vagy később (talaj, talajvizek és felszíni vizek), és ezekkel a kockázatokkal foglalkozni kell. Mivel a cink egy fém, így azok az általános feltételezések, amelyeket a degradációra rendszerint használnak, nem alkalmazhatók, tehát a kritikus koncentrációk túllépését követően a kockázatot nehéz lesz csökkenteni.

Összefoglalva nyilvánvaló, hogy a cinktartalmú állatgyógyászati készítmények hosszú távú, folyamatos használata fokozatos, nettó cinkbevitelt eredményez a környezetben. Nem számít, hogy melyik modellt vagy felhasználási arányt alkalmazzák, a környezeti kockázat előrejelezhető ($RQ \geq 1$), és csak idő kérdése, hogy a kockázat megjelenjen minden környezeti elemében, ha a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekkel kezelt sertésektől származó trágyát a földekre szórják.

A 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti, a Gutal-ra vonatkozó betérjesztési eljárás (EMEA/V/A/108) során nem állt rendelkezésre a cink talajban történő felhalmozódásával kapcsolatos, alátámasztó terepvizsgálat. A jelen betérjesztési eljárás kapcsán és az élelmiszertermelő állatoknál állatgyógyászati készítményként, szájon át történő alkalmazásból származó cink

kockázatértékelésének alátámasztása érdekében Bak *et al.* (2015)²² a sertés hígtrágya alkalmazását követő 28 éves időszakot elemezték. Az adatok azt mutatták, hogy a sertés hígtrágya használata a talajon a cink talajbeli koncentrációjának jelentős emelkedését eredményezte, különösen az utolsó ellenőrzött időszakban (1998-2014). A talajminták 45%-ában már meghaladták a PNEC értékeket. A homokos talajoknál az esetek 66%-ában haladták meg a PNEC értékeket. Meg kell jegyezni, hogy nem vizsgálták a biohasznosulást, azonban a vizsgálatban használt PNEC értékek magasabbak voltak (távolabb a legrosszabb esettől), mint az EU RAR-ban jelentettek, és hogy a trágya éves felhasználásának alapja 140 kg/N/ha/év volt, amely még tovább esik a legrosszabb esettől, mint az érzékeny talajokra vonatkozó 170 kg/N/ha/év európai határérték. Emellett a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy Dániában a cink jelenlegi használata a sertésenyésztésben azt eredményezheti, hogy a sertés hígtrágyával trágyázott földterületekről a cink a vízi elemekbe szivárog egy olyan koncentrációban, amely veszélyt jelenthet a vízi élőlényekre. Ez a dán nemzeti ellenőrző vizsgálat megerősíti az IDMM segítségével nyert eredményeket és a CVMP irányelveket, miszerint a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények használata a talaj cinkkoncentrációjának jelentős emelkedését eredményezi (és ezt végső soron a víz koncentrációja is tükrözi). Jelenleg a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények használata a trágyában található cink összmenyiségének körülbelül 30%-áért felel. Már önmagában ezen 30% arányt illetően is azonosítottak kockázatot a dániai talajok vonatkozásában.

Kockázatcsökkentő intézkedések

Bár bizonytalanságok állnak fenn az IDMM eredmények lineáris extrapolációjával kapcsolatosan, az IDMM eredményekből extrapolált PEC értékek ésszerűen tükrözik a környezeti expozíciót az élelmiszertermelő állatoknál alkalmazott, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények kockázatjellemezéséhez történő felhasználás céljára. Jelenleg bizonytalan, mi jelent egy ésszerű, a legrosszabb esetre vonatkozó expozíciós forgatókönyvet a trágya felhasználási arányát illetően. Mindazonáltal valamennyi elem esetében kockázatokat azonosítottak néhány forgatókönyvnél valamennyi vizsgált felhasználási aránynál. Figyelembe véve ezen készítmények használatát, a jelenlegi uniós előírásokat, valamint a trágyaszórásra, a célállatok tartásának módjára és a trágya kezelésére vonatkozó helyes agrár gyakorlatot, a javasolt kockázatcsökkentő intézkedések (a trágya hígítása és a felszíni vizektől való távolsága) – bár összhangban állnak a CVMP/VICH iránymutatással (CVMP/VICH/790/03), és javasolták azokat a Gutal vonatkozásában a 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárásban, hogy csökkentsék a cink felhalmozódását az egyes elemekben – nem képesek garantálni, hogy hatékonyan küszöbölik ki a kockázatértékelésben azonosított, azonnali vagy jövőbeli környezeti kockázatokat, hanem csupán késleltetik a cink teljes felhalmozódását a környezetben (vagyis azt az időt, amikor a PEC meghaladja a PNEC értékeket). Ez nem csupán az olyan gazdaságokra érvényes, ahol a trágya hígítása nem lehetséges, hanem azokra is, amelyek képesek hígítani a trágyát. Bár a Gutal-ra vonatkozó, fent említett beterjesztési eljárás során lehetséges kockázatcsökkentő intézkedésnek tartották annak lehetőségét, hogy a cink felhalmozódásának lelassítása érdekében a trágyát nem ugyanazon a földterületen szórják szét az egymást követő években, valamint annak ellenére, hogy ez összhangban áll a kockázatcsökkentő intézkedésekről szóló CVMP vitaanyag²³ által előírt kritériumokkal, nehéznek bizonyulhat a megvalósítás; nem csupán olyan esetekben, ahol nem lehetséges a kezelt trágya kiszórása különböző földterületekre, hanem a tagállamok között a trágya kereskedelme és annak lehetősége miatt is, hogy a magas koncentrációjú cink-oxidot tartalmazó trágyát érzékeny talajtípusokon alkalmazzák.

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 products (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) - [link](#)

Ami a trágya kijuttatási helyének a nyílt vizektől való minimális távolságára vonatkozó helyi vagy nemzeti előírásoknak való megfelelésre vonatkozó kockázatminimalizáló intézkedéseket illeti, a CVMP úgy ítélte meg, hogy ez csupán a természetes vizekbe történő, közvetlen bekerülés megelőzésére lenne alkalmazható, azonban nem befolyásolja a szivárgás és kimosódás révén a vízfelszín és az ivóvizet elérő cinket.

Ennek következtében a CVMP úgy véli, hogy a rendelkezésre álló összes adat fényében a mezőgazdasági területeken a trágya szétszórásából eredően a cink talajban történő, folyamatos évenkénti felhalmozódása által azonosított környezeti kockázatokat nem lehet hatékonyan kontrollálni a fent bemutatott két kockázatcsökkentő intézkedés alkalmazásával. A fenti kockázatcsökkentő intézkedések csupán késleltetik az összes környezeti elemekben azonosított kockázatokat, ha a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekkel kezelt sertések trágyáját kijuttatják a földekre.

Rezisztens baktériumok (társ)szелеkciójának kockázata

A nemrég publikált adatok alapján az állattenyésztésben használt cink a társrezisztencia révén elősegítheti az antibiotikum rezisztencia terjedését. Számos publikált tanulmány igazolta (*in vivo* kísérletek során, illetve a környezeti izolátumok vizsgálata révén) a takarmányban található, nagy dózisú cink kiegészítés és az antimikrobiális rezisztencia előfordulási gyakorisága közötti összefüggést. Azonban a rendelkezésre álló ismeretekben lévő hiányosságok miatt állat- és közegészségügyi szempontból továbbra sem világos ezeknek az eredményeknek a fontossága.

Malacoknál az elválasztás utáni hasmenés kezelésében az antimikrobiális szerek használatának csökkenése valószínűleg csökkenti az antimikrobiális rezisztencia kialakulására ható szelekciós nyomást. Azonban a cink-oxid miatt az antimikrobiális szerek használatának lehetséges csökkenése nem számít „további előnynek” ebben az esetben. A cink-oxid használata elősegítheti a cinkrezisztenciát mutató baktériumok szelekcióját. A *czrC* cink rezisztencia gén előfordulását mutatták ki a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) SCCmec-jén, és a cinkhasználatról bebizonyították, hogy az ilyen gént hordozó MRSA társszelekcióját eredményezi (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Ugyanakkor az MRSA gyakoriságának növekedése a cink-oxid malacoknál történő alkalmazása során részben átmenetinek tűnik (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. A cink kiegészítés más mechanizmusokon keresztül közvetlenül is befolyásolhatja a baktériumok antimikrobiális rezisztencia profilját egy *E. coli*-val végzett tanulmány alapján (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Ugyanakkor több vizsgálatra van szükség, hogy feltöltsék a megmaradó adathiányokat ezen a területen, és megerősítsék ezeket a hatásokat.

Jelenleg a cink-oxid alkalmazását követő antimikrobiális rezisztencia társszelekciójával kapcsolatos kockázat(ok) vizsgálatát célzó, részletes kockázatértékelés nem áll rendelkezésre. Ezért további adatok hiányában az állat- és közegészségügyi kockázat további karakterizálása nem lehetséges. A bemutatott adatok humán és állategészségügyi kockázatot azonosítanak, azonban jelenleg ezen kockázat mértéke nem határozható meg.

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. Előny-kockázat értékelés

Az előnyök értékelése

Közvetlen terápiás előnyök

A benyújtott adatok alátámasztják a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények alkalmazását az elválasztás utáni hasmenés megelőzésében malacoknál naponta 100 mg/ttkg adagban (2500 ppm cinknek felel meg a takarmányban) 14 napig. A rendelkezésre álló adatok nem tartalmaztak multicentrikus, a helyes klinikai gyakorlat szerinti terepvizsgálatot, amelyet több európai geográfiai területen és számos, különböző állattartási gyakorlatot képviselő állatokkal végeztek volna.

Javasolt alkalmazási időtartam

A rendelkezésre álló információk alátámasztják a 12-14 napos időtartamot a malacoknál jelentkező, elválasztás utáni hasmenés megelőzésére. Úgy tűnik, hogy az egy hetes alkalmazás nem kellően hatásos, a 14 napot meghaladó időtartam pedig nem indokolt.

A védőhatás időtartama

A védőhatás időtartamát csak egy vizsgálatban (Johansen *et al.*, 2007) tanulmányozták, amelyben az utánkövetési időszak körülbelül 41 nap volt. Azonban a 14. napon a cink-oxid kiegészítés elhagyását követően savakat adtak a takarmányhoz, ennek következtében pedig az egyes komponensek hatását nem lehetett értékelni az utánkövetési időszakban. Ezért a kezelés befejezését követően a cink-oxid folytatódó előnyös hatása továbbra sem világos.

Specifikus körülmények meghatározása

- A megfigyelt hasmenés etiológiáját a benyújtott vizsgálatok többségében nem határozták meg. Így a specifikus hatás (egyes kórokozókra), illetve a nem specifikus hatás (helyi hatás az emésztőrendszerre) nem teljesen tisztázott. Ezáltal úgy tűnik, hogy a javallatot az elválasztás utáni, azaz bizonyos tenyésztési körülmények között az elválasztás gyakorlata által kiváltott, nem specifikus hasmenés megelőzésére kell korlátozni. Ennek ellenére fennáll a cink-oxid túlzott használatának lehetséges kockázata, mivel nem lehet előrejelezni, hogy mely állatoknál alakul ki hasmenés, lévén, hogy egyes hasmenéses esetek az elválasztásnál csupán átmenetiek és enyhék, és nem befolyásolják az állatok általános egészségét.
- A benyújtott vizsgálatok alapján igazolt a takarmányban adott, nagy mennyiségű cink-oxid hatékonysága 3-4 hetes, elválasztott malacoknál bizonyos tenyésztési körülmények között (intenzív tenyésztés, épületben tartás, különböző alomból származó/eredetű malacok csoportos tartása az akolban, korai elkülönítés a kocától, hirtelen átállás a tejről a gabona-alapú takarmányra). Nem dokumentálták a hatékonyságot később elválasztott malacok esetében, illetve kevésbé intenzív tenyésztési körülmények között.
- Az ilyen készítmények különböző terepkörülmények közötti hatékonyságának vizsgálata céljából, a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően, Európa-szerte végzett, multicentrikus terepvizsgálat hiánya nem teszi lehetővé az indikációnak az „elválasztás utáni hasmenésnél” pontosabb meghatározását, sem pedig a készítmények hatékonyságára vonatkozó következtetések levonását olyan helyzetekben, amikor specifikus kórokozó(k) okozza (okozzák) a betegséget, illetve pl. 3-4 hetes, elválasztott malacoktól eltérő helyzet esetén. Jelenleg még nehéz meghatározni azokat az eseteket, amikor a cink-oxidot tartalmazó készítmények előnyösek vagy nem előnyösek.

Elválasztás után hasmenés kezelése malacoknál

Adatok hiányában az „elválasztás után hasmenés kezelése malacoknál” javallat nincs alátámasztva.

Cink-oxid és kolisztin vagy szulfaguanidin kombinációja

A benyújtott adatok alapján az elválasztás utáni időszakban jelentkező, nem specifikus hasmenés megelőzésére ajánlott cink-oxid és bármely, célkórokozó(k) által kiváltott hasmenés kezelésére és metafilaxiséra javasolt antimikrobiális szer kombinációja nem megalapozott.

További előnyök

Az antibiotikumok globális használatának csökkentése

A cink-oxid több uniós tagállamban évek óta engedélyezett, és ezen országok közül egyesekben a tapasztalat azt jelzi, hogy a cink-oxid használat összefügghet a kolisztin használatnak a korábban vártnál kisebb mértékű csökkenésével, ezenfelül az állattenyésztésben használt cink a társrezisztencia által szerepet játszhat az antibiotikum rezisztencia gyakoriságának növekedésében.

Szegényes adatokat nyújtottak be a cink-oxid használatának az antibiotikumok alkalmazásának csökkenésére gyakorolt, lehetséges hatását illetően, és ezért ezen a téren nem lehet következtetéseket levonni.

Kockázatértékelés

Antimikrobiális rezisztencia

A nemrég publikált adatok alapján az állattenyésztésben használt cink a társrezisztencia révén elősegítheti az antimikrobiális rezisztencia (MRSA) terjedését. Számos publikált tanulmány igazolta (*in vivo* kísérletek során, illetve a környezeti izolátumok vizsgálata révén) a takarmányban található, nagy dózisú cink kiegészítés és az antimikrobiális szerekre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságának növekedése közötti, erős összefüggést. Úgy tűnik, hogy a magas dózisban alkalmazott cink-oxid társszelektálhatja az antimikrobiális rezisztenciát. Ezt a jelenséget kimutatták *in vivo* LA-MRSA ST398 esetén. Azonban ezeket a hatásokat csupán a kezelés korai szakaszában figyelték meg.

Jelenleg a cink-oxid alkalmazását követő antimikrobiális rezisztencia társszelekciójával kapcsolatos kockázat(ok) vizsgálatát célzó, részletes kockázatértékelés nem áll rendelkezésre. Ezért további adatok hiányában az állat- és közegészségügyi kockázat további karakterizálása nem lehetséges. A bemutatott adatok humán és állategészségügyi kockázatot azonosítanak, azonban jelenleg ezen kockázat mértéke nem határozható meg.

Tolerancia

Elvégezték a célállatok biztonságának vizsgálatát a javasolt adaggal (naponta 100 mg/ttkg 14 napig), és nem figyeltek meg jelentős mellékhatásokat. Magasabb dózis (x3 28 napig) esetén jelentős mellékhatásokat (hatás a növekedési rátára, klinikai jelek) figyeltek meg. A biztonsági határérték a javasolt dózis háromszorosánál alacsonyabbnak tekinthető.

Környezet

Az adatok arra utalnak, hogy az olyan gazdaságokból származó trágya évenkénti felhasználása, ahol az állatokat cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekkel kezelik, a cink fokozatos és folyamatos felhalmozódását eredményezi a talaj-, a vízi és az üledékrendszerekben. A cink sajátos jellege miatt (nem illékony és nem bomlékony) annak lehetősége, hogy a kezelt állatok trágyájának folyamatos, hosszú időn keresztül, talajra történő kijuttatásának eredményeként végül meghaladják a PNEC értékeket, jelentős környezeti aggályt jelent, különösen a legsérülékenyebb talajtípusok (savas, szabad vízelvezetésű, homokos talajok) és a vízi elemek élőlényei tekintetében. A jelen értékelésben igazolták a cinkkoncentráció ezen növekedését a talajban és a kiválasztott elemek esetében azonosított, következményes kockázatokat csupán az állatgyógyászati készítményekből származó cink expozíció figyelembevételével. A lehetséges további expozíciós koncentrációkat, vagyis a cinket

tartalmazó takarmánykiegészítőkből vagy egyéb ipar forrásokból származókat, nem vették figyelembe ennél a környezeti kockázatértékelésnél. A talaj- és vízi rendszerek nehézfémekkel, például cinkkel, történő szennyeződése jelenleg nehezen hozható helyre a meglévő technológiák segítségével. A CVMP elismeri, hogy a trágya kiszórása révén a talajba jutott cink egy részét felveszik a növények, mineralizálódhat és kiválasztódhat a talajrészecskék közé, ezáltal pedig nem hozzáférhető.

Amennyiben a jelenlegi gyakorlat változatlan marad a közeljövőben, a kezelt állatok trágyájának folyamatos kijuttatása azt eredményezi, hogy 2060-ra (1 feletti RQ értékkel jellemzett) környezeti kockázat jelenik meg 19-ből 4 talajra vonatkozó esetben, 15-ből 5 felszíni vízre vonatkozó esetben, és mind a 15 üledékre vonatkozó esetben. Kockázatot azonosítottak egy korábbi időpontban is (2020-ra) 15-ből két felszíni vízre vonatkozó esetben (savas, homokos talajok), és mind a 15 üledékre vonatkozó esetben. Meg kell azonban jegyezni, hogy a kockázatjellemzés bizonytalansági szintje jelentősen nagyobb az üledék, mint a talaj vagy a felszíni vizek esetén, mivel a biohasznosulásra vonatkozó megfontolásokat nehezebben lehetett figyelembe venni.

A mezőgazdasági talajokon a cink-oxid állatgyógyászati alkalmazásából adódó cinkfelhalmozódás ezen tendenciájáról Bak *et al.* (2015) nemrégiben számoltak be. Ebben a jelentésben a dániai talajra vonatkozó ellenőrzési adatok azt mutatták, hogy a sertés hígtrágya használata a talajon a cink talajbeli összkoncentrációjának jelentős emelkedését eredményezte, különösen az utolsó ellenőrzési időszakban 1998-2014 között. A talajminták 45%-ában már meghaladták a PNEC értékeket. A homokos talajokban az esetek 66%-ában haladták meg a PNEC értékeket. Meg kell jegyezni, hogy az ebben a vizsgálatban használt PNEC értékeket a dániai helyzetre adaptálták, és Európa más részeiben, eltérő talajtípusok esetén alacsonyabb lehet (közelebb a legrosszabb esethez). A jelentés szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy Dániában a cink jelenlegi használata a sertéstenyésztésben azt eredményezheti, hogy a sertés hígtrágyával trágyázott földterületekről a cink a vízi elemekbe szivárog egy olyan koncentrációban, amely veszélyt jelenthet a vízi élőlényekre.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

Valamennyi elemre kockázatokat azonosítottak néhány esetben a vizsgált felhasználási arányoknál. Figyelembe véve ezen készítmények használatát, a jelenlegi uniós előírásokat, valamint a trágyaszórásra, a célállatok tartásának módjára és a trágya kezelésére vonatkozó helyes agrár gyakorlatot, a fentebb javasolt kockázatcsökkentő intézkedések – bár összhangban állnak a CVMP/VICH iránymutatással (CVMP/VICH/790/03), és javasolták azokat a Gutal vonatkozásában a 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljárásban, hogy csökkentsék a cink felhalmozódását az egyes elemekben – nem képesek garantálni, hogy hatékonyan küszöbölik ki a kockázatértékelésben azonosított, azonnali vagy jövőbeli környezeti kockázatokat, hanem csupán késleltetik a cink teljes felhalmozódását a környezetben (vagyis azt az időt, amikor a PEC meghaladja a PNEC értékeket). Ez nem csupán az olyan gazdaságokra érvényes, ahol a trágya hígítása nem lehetséges, hanem azokra is, amelyek képesek hígítani a trágyát. A Gutal-ra vonatkozó, fent említett eljárás során lehetséges kockázatcsökkentő intézkedésnek tartották annak lehetőségét, hogy a cink felhalmozódásának lelassítása érdekében a trágyát nem ugyanazon a földterületen szórják szét az egymást követő években. Bár ez összhangban áll a kockázatcsökkentő intézkedésekről szóló CVMP vitaanyag által előírt kritériumokkal, nem csak olyan esetekben lehet ez nehéz, ahol nem lehetséges a kezelt trágya kiszórása különböző földterületekre, hanem a tagállamok között a trágya kereskedelme és annak lehetősége miatt is, hogy a magas koncentrációjú cink-oxidot tartalmazó trágyát érzékeny talajtípusokon alkalmazzák.

Ami a trágya kijuttatási helyének a nyílt vizektől való minimális távolságára vonatkozó helyi vagy nemzeti előírásoknak való megfelelésre vonatkozó kockázatminimalizáló intézkedéseket illeti, a CVMP úgy ítélte meg, hogy ez csupán a természetes vizekbe történő, közvetlen bekerülés megelőzésére

lenne alkalmazható, azonban nem befolyásolja a szivárgás és kimosódás révén a felszíni vizeket és az ivóvizet elérő cinket.

Ennek következtében a CVMP úgy véli, hogy a mezőgazdasági területeken a trágya kiszórásából eredően a cink talajban történő, évenkénti felhalmozódása által azonosított környezeti kockázatokat nem lehet kontrollálni a fent bemutatott kockázatcsökkentő intézkedések alkalmazásával önmagukban. Még a fenti kockázatcsökkentő intézkedések alkalmazása mellett is csak idő kérdése, hogy az összes környezeti elemekben megjelenjenek a kockázatok, ha a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekkel kezelt malacok trágyáját kijuttatják a földekre.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A cink-oxidot előnyösnek tekintik az elválasztás utáni hasmenés megelőzésében (vagyis a hasmenés gyakoriságának csökkentésében az elválasztás utáni időszakban) malacoknál. Igazolták a cink-oxid ezen előnyös hatását napi 100 mg/ttkg adagban (2500 ppm-nek felel meg a takarmányban) az elválasztást követő 12-14 napid alkalmazva.

A benyújtott adatok nem támasztják alá a malacoknál jelentkező, elválasztás utáni hasmenés kuratív kezelését.

A fenti dózisban a célállatokra vonatkozó biztonsági tűréshatár viszonylag kicsi, de elfogadható.

A nemrég publikált adatok alapján az állattenyésztésben használt cink az antimikrobiális rezisztencia társszelekciója révén növelheti az antibiotikum rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát. Számos publikált tanulmány igazolta *in vivo* kísérletek során, illetve a környezeti izolátumok vizsgálata révén a takarmányban található, nagy dózisú cink kiegészítés és az antimikrobiális szerekre rezisztens baktériumok (LA-MRSA) vagy multirezisztens baktérium klónok (*E. coli*) előfordulási gyakoriságának növekedése közötti összefüggést. Jelenleg a cink-oxid alkalmazását követő antimikrobiális rezisztencia társszelekciójával kapcsolatos kockázat(ok) vizsgálatát célzó, részletes kockázateértékelés nem áll rendelkezésre. Ezért további adatok hiányában az állat- és közegészségügyi kockázat további karakterizálása nem lehetséges. A bemutatott adatok humán és állategészségügyi kockázatot azonosítanak, azonban jelenleg ezen kockázat mértéke nem határozható meg.

A cink felhalmozódása következtében kockázatokat azonosítottak minden környezeti elemekben, legyenek azok azonnaliak (üledék, egyes talaj- és felszíni víztípusok) vagy késleltetettek (egyéb talajtípusok, talaj- és felszíni vizek). A cink nem bomlik le a környezetben, és a környezeti cinkterhelés, amint létrejött, nehezen hozható helyre a meglévő technológiákkal.

A CVMP úgy véli, hogy a mezőgazdasági területeken a trágya szétszórásából eredően a cink talajban történő, évenkénti felhalmozódása által azonosított környezeti kockázatokat nem lehet kontrollálni a kockázatcsökkentő intézkedések alkalmazásával.

Ezért a CVMP a 2016. decemberi ülése során úgy ítélte meg, hogy az élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények átfogó előny-kockázat profilja negatív, mivel a cink-oxid előnyös hatásai a sertéseknél jelentkező hasmenés megelőzésében nem haladják meg a környezeti kockázatokat. A bizottság elismerte, hogy a cink-oxid alkalmazásával kapcsolatosan a rezisztencia társszelekciójának kockázata áll fenn, azonban jelenleg ezen kockázat mértéke nem határozható meg.

4. Felülvizsgálati eljárás

A CVMP jelen eljárásra vonatkozó, 2016. december 8-i véleményét követően a forgalombahozatali engedély több jogosultja (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. és Vetpharma Animal Health S.L.) a CVMP vélemény felülvizsgálatát kérelmezte.

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak a felülvizsgálatra vonatkozó részletes indoklását 2017. február 6. előtt nyújtották be.

A felülvizsgálatra vonatkozóan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által felvetett indokok közül néhány eljárásjogi és jogi természetű szemponttal volt kapcsolatos. Megjegyzendő azonban, hogy a CHMP egy tudományos bizottság, és bár az állatgyógyászati készítményeket szabályozó uniós jogi keretek között működik, nem vitathatja meg a jogszabályokban megállapított közigazgatási eljárások eljárásjogi és jogi szempontjainak konkrét érdemeit. Ennek eredményeként az eljárásjogi és jogi szempontok nem tartoznak a CVMP hatáskörébe, ezért a jelen beterjesztési eljárás felülvizsgálata során a CVMP kizárólag a forgalombahozatali engedély jogosultjainak a felülvizsgálatra vonatkozó tudományos indoklását mérlegelte.

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak tudományos indoklásában szereplő pontokra vonatkozóan a CHMP által levont következtetések az alábbiakban találhatók.

aniMedica GmbH

Az aniMedica felülvizsgálatra vonatkozó tudományos indoklása a termékeik (kolisztin-szulfátot és cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények) alkalmazásával kapcsolatos előnyökre, a rezisztencia gének (társ)szelekciójának kockázatára és a készítmények alkalmazásával kapcsolatos környezeti kockázatokra fókuszált.

Az aniMedica állatgyógyászati készítményeinek adagolása (napi adag 1 g készítmény 5 ttkg-onként, amely megfelel 5 mg kolisztin-szulfátnak és 96 mg cink-oxidnak ttkg-onként, 5-7 napig) azt jelenti, hogy a takarmányban a cink-oxid koncentrációja 3000 ppm (körülbelül 2400 ppm cink). A CVMP megerősítette, hogy ennél a szintnél a cink-oxid nem tekinthető csupán segédanyagnak, továbbá figyelembe véve a fent említett készítményekben (Enteroxid N AMV aniMedica és aniMedica Enteroxid N) jelen lévő cink-oxid jelentős mennyiségét, az anyag besorolása segédanyagként vagy hatóanyagként nem releváns. Ezenfelül a malacokat 3-4 hetes korban választják el (azaz 7-8 kg), azonban a fent említett készítmények esetében az állított javallat legfeljebb 40 kg testtömegű sertésekre vonatkozik. Ezenél a nagyobb testtömegű sertéseknél a cink-oxid klinikai relevanciája az *E. coli* hasmenés szintjének csökkentésében ismeretlen. A bizottság úgy vélte, hogy a kolisztin monokészítmények önmagukban elégségesek lennének a klinikai hasmenés csökkentésére hét napig alkalmazva szoros közelségben az elválasztással, amikor az *E. coli* a hasmenés elsődleges kiváltó oka. Meg kell jegyezni, hogy a cink-oxid hét napig történő alkalmazását alátámasztó információk nem állnak rendelkezésre. A csupán hét napig, a javasolt dózisban alkalmazott cink-oxid kiegészítéssel végzett vizsgálatokban nem igazoltak szignifikáns hatást.

A CVMP úgy ítélte meg, hogy az elválasztás utáni időszakban jelentkező, nem specifikus hasmenés megelőzésére ajánlott cink-oxid és bármely, célkórokozó(k) által kiváltott hasmenés kezelésére és metafilaxiséra javasolt antimikrobiális szer kombinációja nem megalapozott.

A forgalombahozatali engedély jogosultja azt állítja, hogy a magasa dózisú cink-oxiddal kapcsolatos antimikrobiális rezisztenciát érintő aggályok az ő termékükre nem vonatkoznak, és a legtöbb aggály hipotetikus. A CVMP nem fogadja el ezeket az érveket, mivel a forgalombahozatali engedély jogosultjának terméke esetén az antimikrobiális szerekre rezisztens baktériumok szelekciójának arányos kockázata megegyezik a cink-oxid monokészítményekkel.

A CVMP nem támogathatja a forgalombahozatali engedély jogosultjának azon állítását, hogy a környezeti kockázat meghatározásának kizárólag a németországi körülmények figyelembevételén kell alapulnia, mivel a készítményeket nemzeti szinten, csak ebben a tagállamban engedélyezték. A CVMP

úgy véli, hogy mivel az Enteroxid készítmények a jelen, az élelmiszertermelő fajoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti eljárás hatálya alá esnek, egy ilyen érv nem érvényes azokra. A forgalombahozatali engedély jogosultja arra a következtetésre jutott, hogy az ezen készítmények németországi használatából eredően a környezetbe jutott cink-oxid mennyisége jelentősen alacsonyabb, mint az egyéb érintett készítmények esetében, és a Németországban a cink környezetbe kerülését illetően engedélyezett, meghatározott éves terhelési szint alá esik. Azonban, bár a forgalombahozatali engedély jogosultja azt állítja, hogy a többi cink-oxid tartalmú állatgyógyászati készítménnyel összehasonlítva alacsonyabb az expozíció és az éves terhelés a saját termékük esetében, nem nyújtottak be a kvantitatív kockázatértékelést alátámasztó adatokat, és nem vették figyelembe, hogy amíg a cink-oxid korlátozott környezetbe jutására vonatkozó következtetéseiket a készítményük 3-4 hetes malacoknál (7-8 kg) történő alkalmazása alapján becsülték meg, az ő termékük esetén az állított javallat legfeljebb 40 kg testtömegű sertésekre vonatkozik, és a nagyobb tömegű sertések kezelése növelné a környezeti terhelést is. Ennek eredményeként a CVMP úgy ítélte meg, hogy az összes cink-oxid monokészítményre vonatkozóan fentebb bemutatott környezeti kockázatértékelés megfelelő az Enteroxid készítmények EU-ban történő alkalmazásából eredő környezeti kockázatok előrejelzésére is.

Huvepharma N.V.

A Huvepharma felülvizsgálatra vonatkozó tudományos indoklása a környezeti kockázatokra fókuszált. A CVMP nem ért egyet a forgalombahozatali engedély jogosultjának azon érvelésével, hogy az eredeti előny-kockázat értékelés a Gutal-ra vonatkozó, 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti eljárás (EMA/V/A/108) esetében pozitív eredménnyel zárult. A fent említett beterjesztési eljárás során a CVMP nem végzett komplett előny-kockázat értékelést, és bár a Gutal terápiás előnyeit nem vették figyelembe, mivel a készítmény generikus és a referencia-készítménnyel való biológiai egyenértékűséget elfogadták, az eredeti beterjesztési eljárás során (tekintve a beterjesztés hatályát) nem értékelték a minőséget, a célállatok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, az antimikrobiális rezisztencia kialakulására kifejtett hatást és a maradékanyagokat.

A felülvizsgálat indoklását illetően a forgalombahozatali engedély jogosultja egy újabb dániai talajellenőrző vizsgálat (Bak *et al.* 2015) szerintük nem meggyőző eredményeire összpontosított. A CVMP egyetértett azzal, hogy ezt a vizsgálatot nem lehet felhasználni önmagában annak bizonyítékként, hogy a cink-oxid sertéstenyésztésben történő alkalmazásából adódó környezeti kockázatok léteznek. Azonban a vizsgálat alátámasztja a bizonyítékok sorát, miszerint a cink-oxid alkalmazása állatgyógyászati készítményként a sertéstenyésztésben a mezőgazdasági talajokban való, fokozatos felhalmozódáshoz vezet, amely végül nemcsak a talajban haladja meg a biztonságos cinkkoncentrációt, hanem az üledékben és a vízi rendszerekben is. A forgalombahozatali engedély jogosultja továbbá úgy döntött, hogy belefoglalja a talajra vonatkozó biohasznosulási szempontokat a PNEC_{biohasznosuló} érték kiszámítása révén 19 európai talaj esetében az Arche talaj PNEC kalkulátor segítségével. Azonban a CVMP nem tudta meghatározni a jelentett PNEC értékek validitását, mivel az Arche Talaj PNEC kalkulátort és a releváns beviteli paramétereket nem bocsátották a CVMP rendelkezésére az eredeti értékelés során. A CVMP elismeri a biohasznosulás fontosságát a fémek toxicitásának vizsgálatakor, és úgy véli, hogy bár más modellek számításba vehetik a cink-oxid biológiai hasznosuló részét, és egy jelzetten eltérő időkeretre következtethetnek, amikor (azaz amelyik évben) a környezeti kockázatok bekövetkezését előrejelzik, egyik modell sem támasztja alá a cink-oxid állatgyógyászati készítményként történő használatából eredően a környezeti kockázat hiányára vonatkozó előrejelzést, sem pedig azt, hogy a talajban lévő cink nem fog biológiai hasznosulni a talajban, a vízben vagy a vízi élőlényekben.

A forgalombahozatali engedély jogosultja továbbá a Gutal-ra vonatkozó, a 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti eljárás (EMA/V/A/108) során javasolt kockázatcsökkentő intézkedések visszautasítását illető indoklás hiányát is szóvá teszi. A CVMP megjegyzi, hogy a jelenlegi EU-s

szabályozással, valamint a trágyaszórásra, a célállatok tartási módjára és a trágya kezelési módjára vonatkozó, helyes mezőgazdasági gyakorlattal kapcsolatos, további megfontolásokat követően az eredetileg javasolt kockázatcsökkentő intézkedések lelassítanák a cink felhalmozódását az egyes elemekben. Ugyanakkor ez csupán késleltetné a cink felhalmozódását a környezetben (vagyis azt az időt, amikor a PEC meghaladja a PNEC értékeket), de a cink jellege miatt a kockázatcsökkentő intézkedések nem képesek garantálni, hogy hatékonyan küszöbölik ki a kockázatértékelésben azonosított, rövid távú (2020) környezeti kockázatokat. A Gutal-ra vonatkozó, fent említett beterjesztési eljárás során lehetséges kockázatcsökkentő intézkedésnek tartották annak lehetőségét, hogy a cink felhalmozódásának lelassítása érdekében a trágyát nem ugyanazon a földterületen szórják szét az egymást követő években. Bár tekinthető úgy, hogy a kockázatcsökkentő intézkedések megfelelnek a kockázatcsökkentő intézkedésekről szóló CVMP vitaanyag által előírt kritériumoknak (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), a CVMP azon a véleményen volt, hogy a gyakorlatban ez a kockázatcsökkentő intézkedés nem kivitelezhető ott, ahol nem lehetséges a kezelt trágya kiszórása különböző földterületekre, illetve ahol a trágya kereskedelme folyik. Fennáll továbbá annak lehetősége, hogy a magas koncentrációjú cink-oxidot tartalmazó trágyát érzékeny talajtípusokon alkalmazzák. Ami a trágya kijuttatási helyének a nyílt vizektől való minimális távolságra vonatkozó helyi vagy nemzeti előírásoknak való megfelelés esetén a kockázatcsökkentés lehetőségét illeti, a CVMP úgy ítélte meg, hogy ez csupán a természetes vizekbe történő, közvetlen bekerülés korlátozására lenne alkalmazható, azonban nem befolyásolja a szivárgás és kimosódás révén a vízfelszín elérő cinket. Ennek következtében a CVMP úgy ítéli meg, hogy a Gutal-ra vonatkozó, 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése szerinti eljárásban (EMEA/V/A/108) korábban javasolt kockázatcsökkentő intézkedések csupán késleltetik az összes környezeti elembe azonosított kockázatokat, ha a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítményekkel kezelt sertések trágyáját szétszórják a földeken.

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

A forgalombahozatali engedély jogosultjai tájékoztatták az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy nem kaptak hivatalos értesítést arról, hogy a készítményeiket (Pigzin és ZincoTec) belefoglalták a jelen 35. cikk szerinti eljárásba. Ezért a forgalombahozatali engedély ezen jogosultjai által a felülvizsgálat stádiumában benyújtott információkat figyelembe vették a jogaik védelme érdekében.

A DSM Nutritional Products és a Provimi tudományos indoklása a felülvizsgálatra a cink-oxid hatékonyságára, a rezisztencia gének (társ)szelekciójának kockázatára és a környezeti kockázatokra összpontosított.

A forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be eredeti védett adatokat vagy klinikai vizsgálatokat a javallat és az adagolás alátámasztására. A szöveg nagy része a cink-oxid egészségügyi és növekedéssel kapcsolatos előnyeire fókuszált. Azonban engedélyezett javallat kizárólag a hasmenés kezelése és kontrollja malacoknál. Számos, a dózis alátámasztására benyújtott publikáció nem volt releváns, mivel a tanulmányok a cink-oxid növekedéssel kapcsolatos előnyeire, illetve a cink-oxid és antimikrobiális szerek kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokra fókuszáltak. Ez Poulsen (1995) és Holm (1990)²⁷ eredményeire korlátozza a fókuszot. A többi vizsgálat közül egyesekben a malacsoportokban nem figyeltek meg hasmenést. Összességében a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott szakirodalmi hivatkozások esetében problémák voltak a vizsgálati elrendezésekkel, amelyek eleve kizárják az elválasztás után 14 napig a takarmányban 2500 ppm cink-oxid alátámasztását, ahogy a jóváhagyott javallatokban szerepel. Nem nyújtottak be vizsgálatokat a terápiás javallat alátámasztására. Összefoglalva ezt a pontot, a forgalombahozatali engedély jogosultja nem nyújtott be olyan további adatokat, amelyek megváltoztatnák a CVMP eredeti következtetését a hatékonyságot illetően. Vagyis a bemutatott adatok hiányossága ellenére úgy vélik, hogy a malacoknál

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.

az elválasztás utáni hasmenés megelőzésére javallott, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények hatékonysága igazolt.

A CVMP elismeri, hogy az LA-MRSA ritkán okoz fertőzést sertéseknél, azonban a sertéseknél gyakori hordozó állapot, valamint az MRSA élelmiszerbe és kontakt emberekbe (pl. sertésenyésztők, állatorvosok, vágóhídi dolgozók) kerülése miatt felmerülő közegészségügyi aggályt jelent. Az a tény, hogy az LA-MRSA CC398 hatása jelenleg kis mértékű a humán populációkra, nem érvényteleníti a közegészségügyi aggályt.

A környezeti kockázatok tekintetében a forgalombahozatali engedély jogosultjai úgy vélték, hogy az eredeti értékelésben a CVMP nem az EU RAR során a cinkre alkalmazott kockázatértékelési módszertan használta, és azzal érvelnek, hogy a cinkre vonatkozó EU RAR után a fémek biohasznosulásának a kockázatértékelésbe történő belefoglalásának módjával kapcsolatosan publikált tudományos szakirodalomban leírt fejlődéseket nem vették figyelembe.

A forgalombahozatali engedély jogosultjai egy környezeti kockázatértékelést nyújtottak be, amelyet az alábbiak segítségével végeztek: a) a cink (dániai) talajban mért talajbeli koncentrációjának vizsgálatával - azonban nem vették figyelembe a nem érett sertéstrágyából adódó, ismételt (évenkénti) cinkterhelés hozzájárulását; valamint b) a biohasznosulás belefoglalására szolgáló, két módszer kombinálása révén (az úgynevezett „hozzáadott kockázat megközelítés” és a „biohasznosulás korrekciós megközelítés”), azonban ennek a kettőnek a kombinációját nem támogatja a CVMP. A CVMP kiszámította a PEC_{talaj} értéket a fenti két megközelítés figyelembe vételével külön-külön. Az eredmények azt jelzik, hogy a hozzáadott kockázat megközelítés használatával kockázat azonosítható az agyagos és homokos talajokra vonatkozóan, a PEC értékek meghaladják a $26 \text{ mg/kg-os } PNEC_{talaj}$ értéket. Másrészt a biohasznosulás korrekciós megközelítés használatával és annak figyelembevételével, hogy ezen megközelítésen belül a biohasznosulás a talajtípustól és a cink talajba jutása óta eltelt időtől (vagyis a cink öregedésétől) függ, a biológiailag hasznosuló rész az agyagos és a homokos talajok esetében egyaránt a $26 \text{ mg/kg-os } PNEC_{talaj}$ érték alá esett (16,3 a homokos, 14,4 mg/kg pedig az agyagos talaj esetében).

Függetlenül a bemutatott megközelítéstől, az adatok azt jelzik, hogy amennyiben folytatódik a cink-oxid állatgyógyászati készítményként történő használata a sertésenyésztésben, valamint a trágya kijuttatása a földekre, ahogy az az elmúlt években történt, a cink tovább fog halmozódni a talajmátrixban, ami a talajban a cink biológiailag hasznosuló részének növekedéséhez és végül a PNEC-nél magasabb szintekhez vezet.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a hozzáadott kockázat megközelítés használatával:

- A cink által a talajlakó élőlényekre jelentett kockázat már jelen van az agyagos talajban;
- A cink által a talajlakó élőlényekre jelentett kockázat már jelen van a homokos talajban.

A biohasznosulás korrekciós megközelítés alkalmazásával pedig:

- A cink által a talajlakó élőlényekre jelentett kockázatot körülbelül 55 év múlva érik el az agyagos talajokban;
- A cink által a talajlakó élőlényekre jelentett kockázatot körülbelül 31 év múlva érik el a homokos talajokban.

A kockázatok kezelése és a megfelelő kockázatcsökkentő intézkedések meghatározása céljából a forgalombahozatali engedély jogosultjai a terméktájékoztató kiegészítését javasolják több, a trágya keverésével és/vagy földekre juttatásával kapcsolatos kijelentéssel. Azonban – ahogy fentebb megjegyeztük – a korábban javasolt kockázatcsökkentő intézkedések lelassítanák a cink felhalmozódását az egyes elemekben, ezáltal késleltetnék a cink felhalmozódását a környezetben (vagyis azt az időt, amikor a PEC meghaladja a PNEC értékeket), azonban a cink jellege miatt nem

tudják garantálni, hogy hatékonyan képesek kiküszöbölni a kockázatértékelésben azonosított, azonnali és jövőbeni környezeti kockázatokat.

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. és Vetpharma Animal Health S.L.

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak indoklása a CVMP véleményének felülvizsgálatára vonatkozó kérelemben a rezisztens gének (társ)szelekciójának kockázatára és a környezeti kockázatokra fókuszált.

Bár a forgalombahozatali engedély jogosultjai elismerik a cink-oxid tartalmú állatgyógyászati készítmények és a multirezisztens baktériumok (pl. LA-MRSA, *E. coli*), illetve a környezet között lehetséges kapcsolatokat, a forgalombahozatali engedély jogosultjai úgy ítélik meg, hogy a termékeik előnyei meghaladják a kockázatokat. Továbbá azt állítják, hogy a készítményeik hozzájárulnak az antimikrobiális szerek alacsonyabb fogyasztásához sertéseknél, valamint, hogy az azonosított kockázatok nem csökkennek a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények forgalomból történő kivonása esetén. Bár elismerik, hogy a cink felhalmozódásából adódóan fennáll egy környezeti kockázat, a forgalombahozatali engedély jogosultjai a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények eladásával és fogyasztásával kapcsolatos adatok gyűjtését javasolják az ESVAC tevékenységen belül, ahogy azt az antibiotikumok esetében már megtették, mivel ezek az adatok segítenének tovább tanulmányozni az állatgyógyászati készítményként használt cink-oxid alkalmazását és következményes környezeti hatását. Továbbá a forgalombahozatali engedély jogosultjai úgy vélik, hogy egy ad hoc szakértői csoport az EFSA-val együtt segítene szélesebb szemszögből vizsgálni a környezeti kockázatokat.

A bizottság elfogadja, hogy bár előnyös lehetne a cink-oxid állatgyógyászati készítményként történő fogyasztásának ellenőrzése, környezeti kockázatot azonosítottak és jelenleg úgy ítélik meg, hogy a kockázatok meghaladják a cink-oxid előnyeit, mint állatgyógyászati készítmény. Valójában van arra példa, hogy egyes uniós tagállamok már ellenőrzik a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények fogyasztását (pl. Dánia, Cseh Köztársaság), valamint a talaj cinkkoncentrációját (pl. Dánia).

A forgalombahozatali engedély jogosultjai elfogadják, hogy a CVMP értékelés alapján a javasolt kockázatcsökkentő intézkedések csupán felhívítják, nem pedig csökkentik a teljes cinkürítést a környezetbe, és így csak idő kérdése, hogy a kockázatok minden elemében megjelenjenek. Ugyanakkor a forgalombahozatali engedély jogosultjai azzal érvelnek, hogy a további kockázatcsökkentő intézkedéseket lehetne mérlegelni a sertéstrágya használatából adódóan a cink-oxid környezetbe jutásának csökkentése vagy korlátozása céljából, azonban nem javasoltak további kockázatcsökkentő intézkedéseket.

A CVMP továbbá megjegyzi, hogy a környezetben található cink egyéb forrásai szintén hozzájárulnak a cink-oxid éves növekedéséhez a mezőgazdasági földterületeken.

A CVMP átfogó következtetései a felülvizsgálat után

A rendelkezésre álló adatok összessége alapján, beleértve az eredeti értékelési eljárás során benyújtott információkat és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által a felülvizsgálatra vonatkozóan előterjesztett tudományos indokokat, a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy nem volt elégséges tudományos indok arra, hogy felülbírálja a korábbi, 2016. december 8-i véleményében szereplő következtetéseit, amelyben arra a következtetésre jutott, hogy az élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények átfogó előny-kockázat profilja negatív.

A forgalombahozatali engedélyek elutasításának és a meglévő forgalombahozatali engedélyek visszavonásának indoklása

Mivel:

- A CVMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények hatékonysága igazolt az elválasztás utáni hasmenés megelőzésére malacoknál.
- A CVMP úgy vélte, hogy cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények hatékonyságát az elválasztás utáni hasmenés kezelésében malacoknál nem támasztják alá az adatok és nem igazolható.
- A CVMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a kolisztin-szulfátot és cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények klinikai előnyei nem igazolhatók.
- A CVMP úgy ítélte meg, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján az elválasztás utáni időszakban jelentkező, nem specifikus hasmenés megelőzésére ajánlott cink-oxid és a célkórokozó(k) által kiváltott hasmenés kezelésére és metafilaxisára szolgáló szulfaguanidin kombinációja nem megalapozott.
- A CVMP elismerte, hogy a cink-oxid alkalmazásával kapcsolatosan a rezisztencia társszelekciójának kockázata áll fenn, azonban jelenleg ezen kockázat mértéke nem határozható meg.
- A CVMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján környezeti kockázatokat azonosítottak a cink felhalmozódása miatt minden forgatókönyv esetében azonnal (üledék, egyes talaj és felszíni víz típusok) vagy később (más talajtípusok, talaj- és felszíni vizek); a CVMP elismerte, hogy minden előrejelző modell mutat bizonyos fokú bizonytalansággal a paraméterezésben, és a generált eredmények (azaz a becsült időértékek) korlátozott mennyiségű bevitt adaton alapulnak, ami várhatóan befolyásolja a modell eredményeit.
- A CVMP úgy vélte, hogy a kockázatcsökkentő intézkedések csupán felhívítják, nem pedig csökkentik a teljes cinkürítést a környezetbe, és így csak idő kérdése, hogy a kockázatok minden elemben megjelenjenek.
- A CVMP úgy ítélte meg, hogy az élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények átfogó előny-kockázat profilja negatív, mivel a cink-oxid előnyös hatásai a malacoknál jelentkező hasmenés megelőzésében nem haladják meg a környezeti kockázatokat.

A CVMP javasolta az I. melléklet szerinti, élelmiszertermelő állatoknál szájon át alkalmazandó, cink-oxidot tartalmazó állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyei kiadásának megtagadását és a meglévő forgalombahozatali engedélyek visszavonását.