

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione, dei richiedenti e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Belgio	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Bulgaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Cipro	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 φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Cipro	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Cipro	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Repubblica ceca	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	Ossido di zinco	600 mg/g	Premiscela	Suini (suinetti)	Orale
Repubblica ceca	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Ossido di zinco	622 mg/g	Polvere orale	Suini (suinetti)	Orale
Repubblica ceca	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Ossido di zinco	622 mg/g	Premiscela	Suini (suinetti)	Orale
Repubblica ceca	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Ossido di zinco	492 mg/g	Premiscela	Suini (suinetti)	Orale
Repubblica ceca	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Ossido di zinco	1000 mg/g	Polvere orale	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Danimarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Ossido di zinco	1000 mg/g	Polvere orale	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Ossido di zinco	1000 mg/g	Polvere orale	Suini (suinetti)	Orale
Danimarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Finlandia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Ossido di zinco Colistina solfato	480 mg/g 25 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Ossido di zinco Colistina solfato	480 mg/g 25 mg/g	Polvere per somministrazione orale	Suini (suinetti)	Orale
Ungheria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Ungheria	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.	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Ungheria	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Ungheria	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Islanda	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Irlanda	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for medicated feeding stuff.	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Irlanda	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Italia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Italia	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Italia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Italia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Lettonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Paesi Bassi	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Norvegia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Ossido di zinco Sulfagua nidina	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Polonia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Polonia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding staff	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Ossido di zinco Sulfagua nidina	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Polvere orale	Suini (suinetti)	Orale
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Portogallo	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	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Portogallo	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)	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Portogallo	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)	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Romania	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Romania	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Romania	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. 2 Intrarea Vagonetului, Bl. 101, Ap. 47 sector 6, Bucharest Romania	Colistop premix 1000 mg/g premix medicamentat pentru purcei dupa intarcare	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Slovacchia	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	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Slovacchia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Ossido di zinco	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Polvere per uso orale	Suini (suinetti)	Orale
Slovacchia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Ossido di zinco	622mg/g (500 mg zinc/g)	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Slovacchia	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Ossido di zinco	600 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	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	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Spagna	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	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	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Spagna	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Svezia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Svezia	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Regno Unito	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
Regno Unito	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	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale

Regno Unito	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Ossido di zinco	1000 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini (suinetti)	Orale
-------------	---	---	--------------------	-----------	---	---------------------	-------

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto
dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del ritiro
delle attuali autorizzazioni all'immissione in commercio**

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI VETERINARI CONTENENTI OSSIDO DI ZINCO DA SOMMINISTRARE PER VIA ORALE A SPECIE DESTINATE ALLA PRODUZIONE ALIMENTARE (VEDERE ALLEGATO I)

1. Introduzione

Durante il periodo dello svezzamento, i suinetti perdono i benefici dell'immunità passiva conferita dal latte della scrofa e subiscono alterazioni gastrointestinali associate al cambiamento della dieta, che causa loro un certo livello di stress e li rende vulnerabili alle infezioni secondarie. Il livello di stress dei suinetti durante il periodo dello svezzamento varia a seconda dell'età dello svezzamento stesso (maggiore nei suinetti più piccoli) e delle condizioni di allevamento e può influenzare la gravità della diarrea post-svezzamento.

I medicinali veterinari contenenti ossido di zinco vengono usati per il trattamento e/o la prevenzione e il controllo della diarrea post-svezzamento nei suinetti. Sono attualmente raccomandati diversi dosaggi e indicazioni, ma l'ossido di zinco è principalmente usato nei mangimi alla dose di 100 mg per kg di peso corporeo al giorno per 14 giorni consecutivi, ossia 2500 ppm di zinco nel mangime.

Nel 2015, in seguito a una procedura di deferimento (EMA/V/A/108) ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE, per Gotal 1000 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi per suinetti (in seguito denominato «Gotal»)¹, è stato individuato un rischio per l'ambiente dovuto all'accumulo di zinco nel comparto terrestre e acquatico (inclusi i sedimenti), rendendo così maggiormente vulnerabili i terreni acidi, sabbiosi e ben drenati. Nel contesto della procedura summenzionata, il Comitato per i medicinali veterinari (CVMP) ha ritenuto che vi fossero alcune incertezze associate ai rischi calcolati per alcuni comparti ambientali in quanto la concentrazione ambientale prevista (PEC) dovuta all'uso di zinco come medicinale veterinario non ha potuto essere convalidata e la concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC) non ha sempre preso in considerazione la biodisponibilità dello zinco (in particolare associata ai sedimenti). Sebbene vi fossero alcune incertezze nel calcolo di PEC e PNEC nei comparti ambientali, la valutazione globale del rischio è stata ritenuta conservativa e, di conseguenza, sono state proposte varie misure di mitigazione dello stesso, che sono state previste per ridurre l'accumulo di zinco nell'ambiente.

Il 1 febbraio 2016, i Paesi Bassi e la Francia hanno presentato all'Agenzia europea per i medicinali una notifica di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare, a causa di timori relativi al rischio ambientale e al potenziale aumento della prevalenza di batteri resistenti agli antibiotici derivanti dall'uso di prodotti contenenti ossido di zinco. Il CVMP è stato incaricato di riesaminare tutti i dati disponibili e di valutare il rapporto globale rischi/benefici dei prodotti interessati al fine di determinare i benefici associati all'uso di ossido di zinco nelle specie destinate alla produzione alimentare nonché i rischi per l'ambiente e quelli relativi alla (co-)selezione di geni di resistenza.

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

2. Discussione dei dati disponibili

Valutazione dei potenziali benefici associati all'uso di ossido di zinco in animali destinati alla produzione alimentare

Ossido di zinco come unico principio attivo

Diversi titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno fornito studi di proprietà su medicinali veterinari contenenti ossido di zinco come unico principio attivo. Sono state presentate poche informazioni comprendenti solo sintesi dei risultati degli studi e i metodi usati negli studi sono stati riferiti in modo insoddisfacente (nessun protocollo di studio, nessun dato grezzo, nessuna analisi statistica).

È stata fornita una sintesi dei risultati di uno studio condotto da Johansen *et al.* in Danimarca nel 2007², che ha considerato gli effetti dell'ossido di zinco sulla diarrea post-svezzamento nei suinetti. Si trattava di uno studio comparativo non conforme alla buona prassi clinica (BPC) condotto in un unico allevamento su 3 200 suinetti. In assenza di dati diagnostici rilevanti non è stato possibile identificare i patogeni coinvolti. Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta ai mangimi del 2,5% di ossido di zinco associato a 2500 ppm di zinco durante i primi 14 giorni post-svezzamento ha ridotto significativamente la prevalenza di diarrea e la mortalità dei suinetti.

I dati pubblicati da Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) hanno dimostrato in due diversi studi non conformi alla GCP un effetto statisticamente significativo sulla consistenza fecale (con un punteggio da 1 a 5) dell'integrazione del mangime con 2250 ppm di zinco per 14 giorni nei suinetti svezzati (di 21 giorni di età), rispetto a un gruppo di controllo negativo.

Nello studio di Trckova *et al.* (2015)⁵, l'osservazione clinica di suinetti svezzati sottoposti a challenge con *E. coli* enterotossica ha dimostrato un punteggio e un'incidenza di diarrea inferiori negli animali trattati (nutriti con una dieta contenente 2500 ppm di ossido di zinco nel mangime) rispetto agli animali di controllo (suini non trattati). L'integrazione con ossido di zinco è stata somministrata per tre settimane dallo svezzamento e il challenge è stato eseguito quattro giorni dopo lo svezzamento.

Considerata la durata della somministrazione di elevate quantità di zinco nel mangime dei suinetti svezzati (tra 2500 e 3000 ppm di zinco), Hollis (2000)⁶ consiglia di non prolungare la somministrazione di mangimi ad alto contenuto di zinco per più di due settimane dopo lo svezzamento e di usare lo zinco solo sotto forma di ossido di zinco. Sono state descritte rese più elevate in animali trattati con 3 000 ppm di zinco nei primi 21 giorni dopo lo svezzamento che negli animali di controllo ma gli animali trattati con lo zinco hanno mostrato segni di tossicità nelle tre settimane seguenti. Inoltre, secondo Mateos *et al.*, 1998⁷ l'integrazione di zinco non deve essere prolungata oltre il periodo dello svezzamento.

In uno studio sulla somministrazione di ossido di zinco a suinetti svezzati (Poulsen, 1995)⁸, la somministrazione di elevate quantità di zinco sotto forma di ossido di zinco per una durata di 1, 2 o 3

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

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

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

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

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

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

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

settimane dopo lo svezzamento ha influenzato, tra gli altri parametri, l'incidenza di diarrea post-svezzamento. Lo studio è stato condotto su 260 suinetti di 36 figliate svezzati all'età di 28 giorni e assegnati, in base al peso corporeo iniziale e alla figliata d'origine, a uno dei seguenti sei gruppi di trattamento: 0 ppm di zinco, 100 ppm di zinco; 200 ppm di zinco; 1000 ppm di zinco; 2500 ppm di zinco e 4000 ppm di zinco. Diarrea è stata osservata solo nelle prime due settimane dopo lo svezzamento. La percentuale di suinetti con diarrea è stata significativamente influenzata dalla somministrazione di zinco nel mangime. I risultati hanno dimostrato che, tra i suinetti nutriti con 2500 ppm o 4000 ppm di zinco, un numero significativamente inferiore ha necessitato di un trattamento antidiarroico. A questo proposito, però, non sono state osservate differenze tra i gruppi trattati con 2500 ppm e con 4000 ppm. Quando quantità elevate di zinco sono state somministrate solo per una settimana, non sono state osservate differenze tra i trattamenti, mentre la somministrazione di livelli elevati di zinco per due o tre settimane ha ridotto significativamente il numero di giorni con diarrea per suinetto.

Uno studio per valutare gli effetti generati dall'aggiunta di elevate quantità di zinco alla dieta di suinetti svezzati (Lima *et al.*, 1994)⁹ ha incluso 162 suinetti da un allevamento con una storia pregressa di diarrea dovuta a *E. coli*. I trattamenti consistevano in una dieta iniziale contenente 100 ppm di zinco sotto forma di ossido di zinco o la stessa dieta integrata con 2400 ppm di zinco (come ossido di zinco). La somministrazione avveniva 14 o 21 giorni immediatamente successivi allo svezzamento. Una riduzione significativa della diarrea ($p < 0,02$) è stata osservata negli animali trattati con diete a elevato contenuto di zinco, anche se non sono state osservate differenze significative tra i due periodi di trattamento. La conclusione di tale studio è stata che l'aggiunta di 2400 ppm di zinco (come ossido di zinco) per 14 giorni successivi allo svezzamento riduce l'incidenza della diarrea.

Considerando le condizioni specifiche in cui dovrebbero essere raccomandati i prodotti, è opportuno notare che non è stato possibile identificare un patogeno target specifico per l'ossido di zinco e che la letteratura pubblicata è favorevole all'uso dell'ossido di zinco solo in condizioni di diarrea fisiologica del periodo post-svezzamento nei suinetti.

Non sono disponibili dati di studi di proprietà o pubblicati a supporto dell'efficacia dell'ossido di zinco per il trattamento della diarrea post-svezzamento nei suinetti.

Tenendo conto dei dati generali disponibili, malgrado l'assenza di studi BPC, il CVMP ha considerato che l'effetto dell'integrazione di ossido di zinco sulla riduzione della diarrea post-svezzamento fosse sufficientemente comprovato. Questo effetto è limitato alla prevenzione delle diarree aspecifiche che si verificano nel periodo post-svezzamento nei suinetti. I dati disponibili mostrano un effetto benefico dell'ossido di zinco alla dose di 100 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalenti a 2500 ppm di zinco nel mangime), somministrato nel mangime per 12-14 giorni. Durate più brevi o più lunghe di trattamento sono state considerate non supportate da dati sufficienti.

Per quanto riguarda la riduzione del ricorso agli antibiotici mediante l'uso dell'ossido di zinco, è stato considerato che i dati clinici fossero troppo scarsi per fornire una conclusione su questo effetto potenziale. Non erano disponibili informazioni per stabilire la durata dell'effetto dopo il termine della somministrazione di ossido di zinco.

Combinazione di colistina e ossido di zinco

La colistina da sola è sufficientemente efficace nella metafilassi e nel trattamento delle infezioni gastrointestinali causate da *E. coli* non invasiva (vedere la procedura EMEA/V/A/106)¹⁰. Considerato che la durata raccomandata della somministrazione di colistina ai suini è di sette giorni, anche la

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](#)

somministrazione concomitante dell'ossido di zinco incluso nel prodotto sarà di sette giorni. La durata di questo trattamento differisce da quella di tutti gli altri prodotti contenenti ossido di zinco (*cioè* 14 giorni consecutivi).

La giustificazione di tale associazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si basa sulla somma di due effetti: attività battericida della colistina ed effetto protettivo specifico dell'ossido di zinco durante il periodo post-svezzamento.

Le linee guida del CVMP sui prodotti farmaceutici a combinazione fissa (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ indicano: «Qualsiasi prodotto a combinazione fissa può essere giustificato solo se tale combinazione offre un vantaggio rispetto ai principi attivi usati in monoterapia. I prodotti a combinazione fissa non possono essere giustificati per compensare diagnosi inadeguate. Ciascun principio attivo in una combinazione fissa deve essere indicato per l'uso al momento del trattamento e somministrato alla dose corretta».

Non è stata dimostrata alcuna sinergia e il potenziale antagonismo non è stato testato. I dati forniti, inoltre, riguardano solo l'uso separato di colistina e di ossido di zinco e non l'uso clinico della combinazione. Non è stato condotto alcuno studio sulla combinazione nell'indicazione proposta e quindi il beneficio clinico dell'associazione non è stato dimostrato.

L'indicazione proposta del prodotto combinato è relativa al trattamento, ma non sono disponibili dati clinici a supporto dell'uso dell'ossido di zinco nel trattamento della diarrea (*ossia* in presenza della malattia all'inizio della somministrazione dell'ossido di zinco – infezione già confermata nel branco). Tutti i dati forniti per l'ossido di zinco si riferiscono solo alla prevenzione.

Concludendo, la somministrazione per sette giorni della combinazione di colistina e ossido di zinco per l'indicazione approvata (metafilassi e trattamento di infezioni gastrointestinali causate da *E. coli* non invasiva sensibile alla colistina) non è giustificata.

Combinazione di sulfaguanidina e ossido di zinco

Non è stato fresco disponibile alcuno studio a dimostrazione dell'efficacia nel trattamento della diarrea post-svezzamento nei suinetti. Non è fornito alcuno studio di determinazione della dose né alcuna giustificazione della dose scelta, né dati di conferma a supporto di una durata ottimale di somministrazione pari a 14 giorni.

Il prodotto a combinazione fissa può essere giustificato solo se tale combinazione offre un vantaggio rispetto ai principi attivi usati in monoterapia. I vantaggi della combinazione di sulfaguanidina e ossido di zinco rispetto all'uso delle sostanze singole non sono stati presentati.

Non sono stati identificati dati clinici a supporto dell'indicazione richiesta «prevenzione e trattamento di vari tipi di diarrea nello svezzamento». Inoltre, l'ossido di zinco risulta utile per ridurre l'incidenza della diarrea post-svezzamento ma non per trattare la diarrea; per di più, non è possibile identificare chiaramente il meccanismo d'azione dell'ossido di zinco e quindi eventuali target specifici. Il comitato ha quindi considerato non giustificata l'associazione di una sostanza antimicrobica (per definizione, appropriata solo per malattie infettive che coinvolgono il/i patogeno/i target e per il trattamento e la metafilassi) all'ossido di zinco in quanto non è diretta a un patogeno specifico e non ha dimostrato di essere efficace per il trattamento. Concludendo, la combinazione di ossido di zinco e sulfaguanidina non è giustificata.

Rischi per l'ambiente

Durante questa procedura di deferimento, sono state messe a disposizione del CVMP, in totale, cinque diverse valutazioni del rischio ambientale su prodotti contenenti ossido di zinco da somministrare per

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

via orale a suinetti per 2-6 settimane, in concentrazioni comprese tra 2500 e 3100 ppm di ossido di zinco nel mangime.

Il CVMP ritiene che quattro valutazioni del rischio ambientale su cinque presentino diverse carenze e che quindi non possano essere usate a supporto della valutazione rischio/beneficio. Ciononostante, il CVMP desidera segnalare che, sebbene tali valutazioni non siano ulteriormente prese in considerazione, l'esito di due di esse indica un rischio ($PEC/PNEC \geq 1$) per gli unici comparti valutati (suolo e acque superficiali). Per gli altri due, non sono stati forniti dati di fase II.

Di conseguenza, il CVMP ritiene che la valutazione del rischio ambientale fornita durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE per Gutral (EMEA/V/A/108) sia scientificamente valida e debba essere usata nella valutazione del rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare.

Valutazione degli effetti

Diversi titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno fatto riferimento, nella loro valutazione degli effetti, alla relazione di valutazione dei rischi dell'Unione europea (EU RAR) per lo zinco (2010)¹². I valori PNEC in questa relazione sono considerati affidabili e, quindi, sono idonei all'uso nella caratterizzazione del rischio di medicinali veterinari contenenti ossido di zinco somministrati per via orale ad animali destinati alla produzione alimentare. Tuttavia, dopo il completamento della ricerca di dati per l'EU RAR (2010), sono stati resi disponibili altri dati, che sono stati usati da alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per stabilire (perfezionare) le PNEC per i comparti ambientali pertinenti. Non tutti i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno presentato le informazioni richieste per convalidare l'idoneità di questi studi aggiuntivi relativi al perfezionamento delle PNEC. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Huvepharma, comunque, ha fornito sintesi esaurienti degli ulteriori studi sottoposti al controllo di esperti utilizzati nella valutazione degli effetti che non erano stati inclusi nella EU RAR (2010), compresa una conclusione sull'affidabilità e la validità di ciascuno studio. Di conseguenza, il CVMP ha considerato che le PNEC proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Huvepharma possono essere usate per la caratterizzazione dei rischi (calcolo dei quozienti di rischio, QR) dei prodotti veterinari contenenti ossido di zinco da usare oralmente in animali destinati alla produzione alimentare.

Esposizione: accumulo, biodisponibilità e calcolo del modello delle concentrazioni di zinco nell'ambiente

Date le proprietà chimico-fisiche dello zinco (non volatile e non degradabile), è risaputo che l'applicazione continua sul terreno di letame proveniente da animali trattati nell'ambito di pratiche di suinicoltura intensiva determinerà un graduale aumento della concentrazione di zinco nello strato superficiale del terreno che, con il passare del tempo, interesserà altri comparti rilevanti. Pertanto, sarà solo questione di tempo prima che i livelli delle PNEC in tali comparti siano superati.

Una considerazione fondamentale nell'ambito della valutazione del rischio ambientale posto dai metalli consiste nella determinazione della loro biodisponibilità. Per ciascun comparto (suolo, acqua e sedimenti), la biodisponibilità dello zinco varia in base a diversi fattori biotici e abiotici. Per quanto riguarda il comparto acquatico, la biodisponibilità dello zinco nell'acqua è stata calcolata utilizzando lo strumento di valutazione della biodisponibilità dei metalli (Agenzia per l'ambiente del Regno Unito)¹³, una versione semplificata del modello del ligando biotico utilizzato per calcolare i metalli biodisponibili in diverse specie acquatiche (alghe, dafnie e pesci). Lo strumento è impiegato e descritto a fondo in numerosi studi sottoposti al controllo di esperti relativi allo zinco, e i dati sono stati utilizzati nella EU RAR per lo zinco (2010). Lo strumento di valutazione della biodisponibilità dei metalli richiede

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

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

l'immissione di un numero minore di dati per calcolare la biodisponibilità dello zinco nell'acqua rispetto al modello del ligando biotico e può essere utilizzato per calcolare le PNEC sito-specifiche. Lo strumento di valutazione della biodisponibilità dei metalli si basa sui risultati del modello del ligando biotico per lo zinco e sul set di dati impiegato nell'elaborazione dello standard di qualità ambientale per lo zinco; tale strumento richiede solo i dati iniziali relativi al pH dell'acqua e alle concentrazioni di carbonio organico disciolto e di calcio disciolto, ma non prende in considerazione la presenza di altri ioni che potrebbero influenzare la speciazione dello zinco e, pertanto, la sua biodisponibilità.

Nel suolo, proprietà quali pH, contenuto di carbonio organico, capacità di scambio cationico e contenuto di argilla determinano la biodisponibilità nel comparto terrestre. La frazione biodisponibile di zinco nel suolo è ridotta (<1%). I fattori più importanti per la determinazione della biodisponibilità (e, pertanto, dell'ecotossicità) nel terreno sono il tipo di suolo e il tempo intercorso tra l'aggiunta di zinco al suolo e il test di tossicità ("invecchiamento"). Ad esempio, i terreni contaminati per un lungo periodo di tempo mostrano una tossicità ridotta rispetto ai terreni sottoposti a contaminazione recente. Di conseguenza, è stato fissato un fattore di "invecchiamento" pari a 3 da utilizzare per il calcolo delle PNEC sito-specifiche. Il calcolo delle PNEC sito-specifiche per Gual è stato realizzato utilizzando uno strumento Excel di calcolo delle PNEC del suolo (sviluppato da Arche Consulting)¹⁴ che comprende parametri rilevanti per la determinazione della biodisponibilità dello zinco nel terreno, quali pH, contenuto di sostanze organiche e di argilla e capacità di scambio cationico.

Per quanto riguarda i sistemi di sedimentazione, vi sono stati cambiamenti significativi nelle modalità di determinazione delle concentrazioni nel sedimento da quando è stata calcolata la concentrazione ambientale prevista (PEC) nel sedimento (EU RAR, 2010). Si ritiene che la biodisponibilità dei metalli nei sedimenti possa essere calcolata misurando i contenuti di solfuro acido volatile (AVS) e di metalli estratti simultaneamente (SEM) presenti nei sedimenti. Altri parametri che influiscono sulla biodisponibilità dello zinco (riducendola) sono la presenza di fasi minerali precipitate, ad esempio (oss)idrossidi di ferro e ossidi di manganese, nonché il contenuto di materiale organico nei sedimenti. Formando un legame forte con l'AVS, lo zinco diventa non biodisponibile e ciò consentirebbe di apportare una correzione alla valutazione dell'esposizione per quanto riguarda la biodisponibilità dei metalli nei sistemi di sedimentazione (ECHA 2014)¹⁵. Nei sedimenti anossici, l'AVS è prodotto dai batteri. Al momento della EU RAR sullo zinco (2010) non erano disponibili dati sufficienti relativi agli effetti o all'esposizione perché potessero essere presi in considerazione questi due parametri (AVS/SEM) relativi alla biodisponibilità dello zinco nei sedimenti. Di conseguenza, la biodisponibilità non è stata considerata nei calcoli relativi all'esposizione (che determinavano le PEC) e quindi la valutazione del rischio non ha tenuto in considerazione la frazione biodisponibile bensì le concentrazioni totali di zinco (biodisponibile e non biodisponibile). Pertanto, laddove in presenza di un eccesso di AVS si formino solfuri di zinco, è possibile che i livelli delle PNEC vengano ampiamente superati prima che si osservino eventuali effetti avversi. A un livello sito-specifico, è possibile effettuare le correzioni della biodisponibilità delle PNEC nei sedimenti in conseguenza del contenuto di AVS/SEM negli stessi sedimenti purché siano disponibili i dati necessari; tuttavia, tali dati sono scarsi. Pertanto, mentre per i terreni e le acque di superficie si possono effettuare le correzioni relative alla biodisponibilità, non è stato possibile correggere il calcolo delle PEC nei sedimenti in questa valutazione del rischio ambientale.

Dato che le linee guida della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH) e del CVMP^{16,17,18} sulla fase II della valutazione del

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](#)

rischio ambientale dei medicinali veterinari non sono pensate principalmente per le molecole inorganiche, molte delle ipotesi e molti dei modelli di esposizione descritti in dette linee guida non sono adatti per una sostanza come lo zinco. Il comitato ritiene anche che la variabilità delle caratteristiche del suolo (*ossia* i tipi di suolo) causi una variazione nel destino e nel comportamento dello zinco. La valutazione dell'esposizione dovrebbe idealmente aver trattato questo aspetto e considerato una situazione realistica del caso peggiore per quanto riguarda i rispettivi comparti ambientali riceventi. Il CVMP ha ritenuto che la maggior parte delle valutazioni del rischio fornite per i prodotti in questione mostrassero carenze nei modelli di destino usati. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Huvepharma ha presentato un approccio pragmatico alla valutazione dell'esposizione su Gutal e ha considerato i risultati derivanti da un modello usato dall'EFSA, ossia il modello dinamico intermedio per i metalli (IDMM) di Monteiro *et al.* (2010),¹⁹ per la stima dell'esposizione ambientale derivante dall'uso di ossido di zinco come additivo nei mangimi.

L'IDMM prevede il bilancio di massa a lungo termine dei metalli, con fonti definite di ingresso (ad esempio l'utilizzo di medicinali veterinari) e uscita (ad esempio canali di sfogo delle colture, invecchiamento) e conclude che vi sarà un accumulo di zinco nel terreno come conseguenza dell'applicazione continua di letame trattato e i terreni sabbiosi acidi saranno i più vulnerabili data la loro tendenza ad accumulare lo zinco più rapidamente rispetto agli altri tipi di terreni e presenteranno inoltre una maggiore capacità di drenaggio e di deflusso dello zinco verso le acque di superficie. Vi sono alcune incertezze relative all'impiego dell'IDMM per il calcolo dell'esposizione ambientale allo zinco legata all'utilizzo di medicinali veterinari, quali ad esempio gli effetti dell'idrologia, del carbonio organico disciolto e dell'invecchiamento dei metalli. Inoltre, dato che il modello non è stato messo a disposizione del CVMP, non è stato possibile valutare la rilevanza dei parametri predefiniti né usare il modello impiegando dati sui tassi di applicazione specifici per lo zinco. Pertanto, l'esposizione in base a tassi di applicazione considerati rilevanti derivati dall'utilizzo di medicinali veterinari contenenti zinco è calcolata a partire dai tassi di carico predefiniti dell'IDMM. Tuttavia, per quanto riguarda tassi di applicazione più elevati rispetto a quelli riportati utilizzando l'IDMM (EFSA, 2012)²⁰ è necessario effettuare un'estrapolazione e la relazione tra il tasso di carico dello zinco e i valori PEC calcolati dall'IDMM non è lineare; questo potrebbe mettere in discussione la validità delle PEC estrapolate ai tassi più elevati di applicazione dello zinco. Nonostante queste incertezze e in assenza di un'alternativa migliore, si ritiene che l'IDMM possa essere utilizzato per ottenere una valutazione ragionevole del rischio ambientale legato all'utilizzo di Gutal o di qualsiasi altro medicinale veterinario contenente zinco. Inoltre, è stata effettuata la validazione dell'IDMM mediante il confronto tra le previsioni del modello e i dati di monitoraggio pubblicati relativi alle applicazioni dello zinco. Sebbene i dati disponibili fossero limitati, i risultati dimostrano che le previsioni relative alle concentrazioni di zinco sono accurate per quanto riguarda i terreni ma lo sono meno per quanto riguarda acque di superficie e sedimenti. Inoltre, dato che l'IDMM è stato preso in considerazione per la valutazione EFSA dell'esposizione allo zinco, può anche essere considerato pertinente alla valutazione dei medicinali veterinari in termini di valutazione di esposizione ambientale.

Valutazione dei rischi

Sulla base dei dati su Gutal, al fine di valutare il rischio per ciascun comparto in seguito all'applicazione estensiva di letame sul terreno, sono stati confrontati i valori di PEC e PNEC per ciascuno scenario FOCUS²¹ relativi a tre momenti diversi (anni: 2020, 2040, 2060), utilizzando due tassi di applicazione: un tasso di applicazione di 7 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹ e un tasso di applicazione inferiore di 4 kg di zinco ha⁻¹

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

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

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

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

a⁻¹. Questi tassi di applicazione sono stati scelti in quanto riportati nello studio di Monteiro *et al.* (2010) sugli additivi per mangimi contenenti ossido di zinco e non rappresentano lo scenario più sfavorevole per i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco, che sarebbe prossimo a 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Nel comparto terrestre e in quello acquatico è stato rilevato un rischio (QR > 1) a partire dal 2060 in 4 dei 19 scenari per l'ipotesi più sfavorevole e in 5 dei 15 scenari per il tasso di applicazione inferiore. Per due degli scenari FOCUS (terreni acidi sabbiosi) i QR sono > 1 per entrambi i tassi di carico in tutti i momenti considerati. È stato rilevato un rischio per tutti gli scenari FOCUS relativi ai sedimenti, per entrambi i tassi di carico e per ogni momento considerato. I risultati della valutazione del rischio ambientale per Gual riflettono le conclusioni dell'EFSA relativamente allo zinco, *ovvero* emerge un potenziale problema ambientale relativo al comparto acquatico (sedimenti compresi), e i terreni acidi, sabbiosi e ben drenati risultano i più vulnerabili a questi processi.

Al fine di indicare meglio i rischi derivanti dai tassi di applicazione considerati particolarmente rilevanti dall'uso di Gual di 8,2 kg di zinco ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹ e 2,8 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹, sono stati estrapolati (linearmente) i QR dai tassi di applicazione di 4 e 7 kg di zinco ha⁻¹ a⁻¹. Questa estrapolazione lineare è discutibile in quanto i processi adottati non sono lineari. Le informazioni fornite indicano la presenza di errori, più evidenti per il comparto dei sedimenti e a carichi inferiori. Nonostante queste incertezze, considerando la natura del principio attivo, una molecola inorganica, e le difficoltà rilevate durante la procedura di applicazione relative alla valutazione del rischio ambientale per un composto "non contemplato" dalle attuali indicazioni CVMP/VICH, si conviene che i valori stimati delle PEC estrapolati dai risultati dell'IDMM rispecchino in modo ragionevole l'esposizione ambientale per l'utilizzo nella caratterizzazione del rischio per Gual.

Sebbene non sia possibile verificare i valori PEC per ciascun comparto poiché non è stato fornito l'IDMM, nel complesso sembrano piuttosto conservativi dal momento che è stata presa in considerazione l'ipotesi di esposizione più sfavorevole, *ossia* l'applicazione continua di letame non diluito fino al 2060. Per quanto riguarda in particolare le PEC relative ai sedimenti, non vengono considerati i fattori di accumulo (ad esempio deposito, risospensione e interrimento dello zinco); si presume che i sedimenti sospesi siano rappresentativi dei sedimenti depositati e non è stato tenuto conto dei livelli di solfuro acido volatile. Quest'ultimo può ridurre la biodisponibilità dello zinco e, sebbene i livelli siano variabili, laddove si formino solfuri di zinco è possibile che i valori delle PNEC siano ampiamente superati prima che si osservino effetti avversi.

La combinazione di una PNEC conservativa (che non tiene conto della biodisponibilità) e della PEC può comportare una sopravvalutazione del rischio derivante dallo zinco nei sedimenti. È nel comparto terrestre che si ha il livello di certezza maggiore riguardo alle PEC dell'IDMM, seguono le acque di superficie per le quali il livello di certezza è inferiore e infine i sedimenti. Tuttavia, è evidente che, per tutti i comparti, i QR saranno superati immediatamente (sedimenti) o in tempi più lunghi (terreni, acque sotterranee e di superficie), ed è necessario affrontare questi rischi. Le ipotesi generali solitamente formulate in merito alla degradazione non sono applicabili nel caso dello zinco in quanto si tratta di un metallo; pertanto, una volta superate le concentrazioni critiche, sarà difficile porre rimedio al rischio.

Nel complesso, è evidente che l'utilizzo continuo e a lungo termine di medicinali veterinari contenenti zinco porta a un'immissione netta graduale di zinco nell'ambiente. Indipendentemente dal modello e dai tassi di applicazione usati, è previsto un rischio per l'ambiente (QR ≥ 1) e sarà solo questione di tempo prima che i rischi siano presenti in tutti i comparti ambientali se il letame di suini trattati con medicinali contenenti ossido di zinco viene applicato al terreno.

Durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE per Gual (EMEA/V/A/108) non erano disponibili studi sul campo a supporto dell'accumulo di zinco nel suolo. Per questa procedura di deferimento, e a supporto della valutazione del rischio relativo all'uso

orale dello zinco come medicinale veterinario in animali destinati alla produzione alimentare, Bak *et al.* (2015)²² hanno analizzato un periodo di 28 anni successivo all'applicazione di liquami suini. I dati hanno dimostrato che l'uso di liquami suini sul terreno ha portato a un aumento significativo delle concentrazioni di zinco nel terreno stesso, specialmente nell'ultimo periodo monitorato (dal 1998 al 2014). Nel 45% dei campioni di suolo, le PNEC erano già superate. Nei terreni sabbiosi, le PNEC erano superate nel 66% dei casi. Si deve osservare che la biodisponibilità non è stata considerata ma le PNEC usate in questo studio erano superiori (caso meno sfavorevole) a quelle riferite nella EU RAR e che l'applicazione annuale di letame era basata su 140 kg/N/ha/anno che è una situazione meno sfavorevole rispetto al limite europeo per i terreni sensibili pari a 170 kg/N/ha/anno. Gli autori hanno inoltre concluso che l'uso attuale di zinco nella produzione suina in Danimarca può portare alla lisciviazione dello zinco dai campi fertilizzati con liquame suino ai comparti acquatici, in concentrazioni che possono rappresentare un rischio per le specie acquatiche. Questo studio danese di monitoraggio nazionale conferma i risultati ottenuti con l'IDMM e le linee guida del CVMP, ossia che l'uso di medicinali veterinari contenenti ossido di zinco causa un aumento significativo delle concentrazioni di zinco nel suolo (che si riflette infine sulle concentrazioni nell'acqua). In realtà, l'uso di medicinali veterinari contenenti ossido di zinco contribuisce al 30% circa dello zinco totale presente nel letame. Per questo solo contributo del 30% in Danimarca è già stato identificato un rischio per i suoli.

Misure di mitigazione del rischio

Nonostante le incertezze relative all'estrapolazione lineare dei risultati dell'IDMM, si ritiene che i valori PEC estrapolati dai risultati dell'IDMM rispecchino in modo ragionevole l'esposizione ambientale in seguito all'uso nella caratterizzazione del rischio per i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco per animali destinati alla produzione alimentare. Al momento non si è certi di quale sia uno scenario plausibile di esposizione nel caso peggiore relativamente al tasso di applicazione del letame. Ciononostante, per ogni comparto sono stati individuati i rischi per alcuni scenari relativi a ciascun tasso di applicazione preso in esame. Considerato l'uso di questi prodotti, le normative UE attuali e la buona pratica agricola sullo spargimento di letame, sul modo in cui gli animali di destinazione vengono tenuti e sul modo in cui è gestito il letame, le misure di mitigazione del rischio suggerite (diluizione del letame e distanza dalle acque superficiali), anche se conformi alle linee guida CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) e benché raccomandate per la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82 per Gutal (EMA/V/A/108) al fine di ridurre l'accumulo di zinco in ogni comparto, non possono garantire di riuscire effettivamente ad eliminare i rischi ambientali imminenti e futuri individuati nella valutazione del rischio, ma ritarderanno solo l'accumulo totale di zinco nell'ambiente (ossia il momento in cui la PEC supererà le PNEC). Questo vale non solo per gli allevamenti in cui non è possibile diluire il letame ma anche per quelli in grado di diluirlo. Sebbene, durante la procedura di deferimento summenzionata per Gutal, la possibilità di non spargere il letame sulla stessa zona di terreno in annate successive al fine di rallentare l'accumulo dello zinco sia stata considerata come una possibile misura di mitigazione del rischio, e nonostante la conformità con i criteri stabiliti dal documento di riflessione del CVMP sulle misure di mitigazione del rischio²³, tale misura può essere difficile da mettere in pratica nella realtà, non solo nei casi in cui potrebbe non esservi la possibilità di applicare il letame trattato a zone diverse di terreno ma anche a causa del commercio di letame tra Stati membri e della possibilità che letame contenente elevate concentrazioni di ossido di zinco sia usato in tipi di suolo sensibili.

Per quanto riguarda la misura di mitigazione del rischio per conformità alle normative locali o nazionali relative alla distanza minima dalle acque libere alla quale deve essere sparso il letame, il CVMP ha

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](#)

ritenuto che essa sia applicabile solo per impedire l'ingresso diretto nei corsi d'acqua mentre non impedirebbe allo zinco di raggiungere la superficie dell'acqua o l'acqua potabile attraverso processi di lisciviazione e deflusso.

Di conseguenza, il CVMP ritiene che, alla luce dei dati globali disponibili, i rischi ambientali individuati a causa dell'accumulo annuale continuo di zinco nel suolo dovuto allo spargimento di letame sui terreni agricoli non possano essere efficacemente controllati attraverso l'applicazione delle due misure di mitigazione del rischio sopra presentate. Le misure di mitigazione del rischio di cui sopra ritarderanno solo l'emergere dei rischi individuati in tutti i comparti ambientali se viene applicato al terreno letame di suini trattati con medicinali veterinari contenenti ossido di zinco.

Rischi di (co-)selezione di batteri resistenti

Secondo i dati recentemente pubblicati, lo zinco usato negli allevamenti animali potrebbe promuovere la diffusione della resistenza agli antibiotici dovuta a co-resistenza. Diversi studi hanno dimostrato (nel corso di esperimenti *in vivo* o analizzando isolati ambientali) una correlazione tra elevati dosi di zinco integrato nel cibo e prevalenza di resistenza agli antimicrobici. L'importanza di questi risultati per la salute animale e pubblica, tuttavia, resta poco chiara a causa di lacune nelle conoscenze disponibili.

Una riduzione dell'uso di antimicrobici per trattare la diarrea post-svezzamento nei suinetti probabilmente ridurrebbe la pressione selettiva a favore dello sviluppo della resistenza agli stessi antimicrobici. Tuttavia, la potenziale riduzione dell'uso di antimicrobici secondaria all'uso di ossido di zinco non è ritenuta un «vantaggio aggiuntivo» in questo caso. L'uso di ossido di zinco potrebbe promuovere la selezione di batteri che esprimono resistenza allo zinco. Il gene di resistenza allo zinco *czrC* è risultato presente sul SCCmec dello *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e l'uso dello zinco ha dimostrato di causare la co-selezione di MRSA che portano questo gene (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. L'aumento della prevalenza di MRSA durante la somministrazione di ossido di zinco ai suinetti risulta, comunque, in parte transitorio (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. L'integrazione di zinco può anche influenzare direttamente i profili di batteri di resistenza agli antimicrobici attraverso altri meccanismi secondo lavori su *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Sono comunque necessari altri studi per colmare le lacune esistenti in questo settore e per confermare tali effetti.

Attualmente non è disponibile una valutazione del rischio dettagliata che esamini il/i rischio/i associato/i alla co-selezione di resistenza agli antimicrobici in seguito all'uso di ossido di zinco. In assenza di altri dati, quindi, non è possibile caratterizzare ulteriormente il rischio rappresentato per la salute pubblica e animale. I dati presentati identificano un pericolo per la salute umana e animale ma, attualmente, tale rischio non è quantificabile.

3. Valutazione rischio/beneficio

Valutazione dei benefici

Benefici terapeutici diretti

I dati presentati supportano l'uso di medicinali veterinari contenenti ossido di zinco per la prevenzione della diarrea post-svezzamento nei suinetti alla dose di 100 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalenti a 2500 ppm di zinco nel mangime) per un periodo di 14 giorni. I dati disponibili non

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.

includono uno studio sul campo multicentrico conforme alla BPC condotto in diverse aree geografiche d'Europa e su animali rappresentativi delle diverse pratiche di allevamento.

Durata raccomandata di somministrazione

Le informazioni disponibili supportano una durata di 12-14 giorni per la prevenzione della diarrea post-svezzamento nei suinetti. Una settimana di somministrazione non risulta sufficientemente efficace e non è giustificata una durata superiore a 14 giorni.

Durata dell'effetto protettivo

La durata dell'effetto protettivo è stata analizzata solo in uno studio (Johansen *et al.* (2007) in cui il periodo di follow-up era all'incirca di 41 giorni. Dopo la cessazione dell'integrazione di ossido di zinco al giorno 14, peraltro, sono stati aggiunti acidi nel mangime e di conseguenza non è stato possibile valutare gli effetti di ogni componente durante il periodo di follow-up. L'effetto benefico continuato dell'ossido di zinco dopo la cessazione del trattamento resta quindi poco chiaro.

Determinazione di condizioni specifiche

- L'eziologia della diarrea osservata non è stata stabilita nella maggior parte degli studi presentati. L'azione specifica (su alcuni patogeni) o aspecifica (azione locale sul tratto digerente) non è quindi ancora pienamente delucidata. Sembra quindi che l'indicazione debba essere limitata alla prevenzione della diarrea aspecifica del post-svezzamento *ossia* indotta dalla pratica dello svezzamento in determinate condizioni di allevamento. Ciononostante, resta il rischio potenziale dell'uso eccessivo dell'ossido di zinco in quanto non è possibile prevedere in quali animali si svilupperà la diarrea, dal momento che alcuni casi di diarrea allo svezzamento sono solo transitori e lievi, senza effetti sulla salute generale degli animali.
- In base agli studi forniti, è stata dimostrata l'efficacia di un elevato contenuto di ossido di zinco nel mangime in suinetti svezzati a 3-4 settimane in particolari condizioni di allevamento (allevamento intensivo, stabulazione fissa, raggruppamento in recinti con suinetti di diverse filiate/origini, separazione prematura dalla scrofa, transizione alimentare improvvisa dal latte a mangimi a base di cereali). L'efficacia in suinetti svezzati più tardi non è documentata neanche in condizioni di allevamento meno intensivo.
- L'assenza di uno studio sul campo multicentrico condotto in Europa conformemente alla BPC per testare l'efficacia di tali prodotti in varie condizioni non permette di definire un'indicazione più precisa di «diarrea post-svezzamento» né di trarre conclusioni sull'efficacia dei prodotti in situazioni in cui siano coinvolti uno o più patogeni specifici né in situazioni diverse da, ad es., suinetti svezzati a 3-4 settimane di età. Attualmente è ancora difficile definire le situazioni in cui i prodotti contenenti ossido di zinco saranno utili o non utili.

Trattamento della diarrea post-svezzamento nei suinetti

In assenza di dati, l'indicazione «trattamento della diarrea post-svezzamento nei suinetti» non è supportata.

Combinazione di ossido di zinco e colistina o sulfaguanidina

In base ai dati presentati, le combinazioni di ossido di zinco, raccomandato per la prevenzione della diarrea aspecifica durante il periodo post-svezzamento, con qualsiasi sostanza antimicrobica raccomandata per il trattamento e la metafilassi della diarrea indotta dal/i patogeno/i target non sono giustificate.

Benefici aggiuntivi

Riduzione dell'uso globale di antibiotici

L'ossido di zinco è autorizzato da diversi anni in svariati Stati membri dell'UE e l'esperienza in alcuni di questi paesi suggerisce che il suo uso possa essere correlato a una riduzione dell'uso di colistina di un'entità inferiore a quanto precedentemente atteso; inoltre, lo zinco usato in zootecnia potrebbe avere un ruolo nell'aumento della prevalenza di resistenza agli antibiotici dovuta a co-resistenza.

Sono stati presentati pochi dati sull'effetto potenziale dell'uso di ossido di zinco nella riduzione dell'uso di antibiotici e quindi non possono essere tratte conclusioni a questo riguardo.

Valutazione del rischio

Resistenza agli antimicrobici

Secondo i dati recentemente pubblicati, lo zinco usato in zootecnia potrebbe promuovere la diffusione di resistenza agli antimicrobici (MRSA) dovuta a co-resistenza. Diversi studi pubblicati hanno dimostrato (nel corso di esperimenti *in vivo* o analizzando isolati ambientali) una forte correlazione tra elevate dosi di zinco integrato nel cibo e aumento della prevalenza di batteri resistenti agli antimicrobici. Sembra che l'ossido di zinco somministrato a dosi elevate possa portare alla co-selezione di resistenza agli antimicrobici, un fenomeno mostrato *in vivo* per LA- MRSA ST398. Questi effetti, comunque, sono stati osservati solo all'inizio del trattamento.

Attualmente non è disponibile una valutazione del rischio dettagliata che esamini il/i rischio/i associato/i alla co-selezione di resistenza agli antimicrobici in seguito all'uso di ossido di zinco. In assenza di altri dati, quindi, non è possibile caratterizzare ulteriormente il rischio per la salute pubblica e animale. I dati presentati identificano un pericolo per la salute umana e animale ma, attualmente, tale rischio non è quantificabile.

Tolleranza

È stato condotto uno studio di sicurezza sugli animali di destinazione alla dose raccomandata (100 mg/kg di peso corporeo al giorno per 14 giorni) e non sono stati osservati effetti indesiderati significativi. A dosi maggiori (x3 per 28 giorni) sono stati osservati effetti indesiderati significativi (impatto sul tasso di crescita, segni clinici). Il margine di sicurezza può essere considerato inferiore a 3 volte la dose raccomandata.

Ambiente

I dati indicano che l'applicazione annuale di letame proveniente da allevamenti in cui gli animali sono trattati con medicinali veterinari contenenti ossido di zinco determina l'aumento graduale e continuo di zinco nel suolo, nell'acqua e nei sedimenti. Data la natura intrinseca dello zinco (non volatile e non degradabile), il potenziale superamento dei valori delle PNEC come conseguenza dell'applicazione continua sul terreno del letame prodotto da animali trattati per lunghi periodi di tempo costituisce un problema ambientale significativo, in particolare per quanto riguarda i terreni più vulnerabili (terreni acidi, molto drenanti, sabbiosi) e gli organismi presenti nei comparti acquatici. Tale aumento delle concentrazioni di zinco nel suolo e i rischi conseguenti identificati per comparti selezionati è accertato in questa valutazione tenendo conto soltanto dell'esposizione allo zinco derivante da medicinali veterinari. Potenziali concentrazioni di esposizione aggiuntive, derivanti ad esempio da additivi alimentari contenenti zinco o da altre fonti industriali, non sono state prese in considerazione per questa valutazione del rischio ambientale. È attualmente difficile porre rimedio alla contaminazione del suolo e dell'acqua da parte di metalli pesanti, come lo zinco, con le tecnologie esistenti. Il CVMP riconosce che una frazione dello zinco aggiunto al suolo attraverso l'applicazione di letame è captata dalle piante, mineralizzata e trattenuta nelle particelle del terreno diventando così indisponibile.

Se le pratiche attuali resteranno invariate nel prossimo futuro, l'applicazione continua di letame da animali trattati determinerà entro il 2060 rischi (definiti come valori QR >1) stabiliti in 4 su 19 scenari relativi ai terreni, 5 su 15 scenari relativi alle acque di superficie e in tutti i 15 scenari relativi ai sedimenti. Per un orizzonte precedente (2020) è identificato un rischio per due dei 15 scenari relativi alle acque di superficie (terreni acidi e sabbiosi) e per tutti e 15 gli scenari relativi ai sedimenti. Tuttavia, si osserva che il livello di incertezza riguardo alla caratterizzazione del rischio per i sedimenti è notevolmente superiore rispetto a quello relativo a suolo o acque di superficie in quanto è più difficile tenere conto di considerazioni relative alla biodisponibilità.

Questa tendenza all'accumulo dello zinco sui terreni agricoli a causa dell'uso veterinario di ossido di zinco è stata recentemente riferita da Bak *et al.* (2015). In questa relazione, i dati di monitoraggio del suolo in Danimarca hanno dimostrato che l'uso di liquami suini sul terreno ha portato a un aumento significativo delle concentrazioni complessive di zinco nel terreno, specialmente nell'ultimo periodo monitorato (dal 1998 al 2014). Nel 45% dei campioni di suolo, le PNEC erano già superate. Nei terreni sabbiosi, le PNEC erano superate nel 66% dei casi. È stato osservato che le PNEC usate in questo studio sono adattate alla situazione danese e potrebbero essere inferiori (caso più sfavorevole) in altre parti d'Europa con tipi di terreno diversi. Gli autori della relazione hanno anche concluso che l'uso attuale di zinco nella produzione suina in Danimarca può portare alla lisciviazione di zinco dai campi fertilizzati con liquame suino al comparto acquatico, in concentrazioni che possono rappresentare un rischio per le specie acquatiche.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Per tutti i comparti, sono stati individuati i rischi per alcuni scenari ai tassi di applicazione presi in esame. Considerato l'uso di questi prodotti, l'attuale normativa UE e la buona pratica agricola (BPA) sullo spargimento di letame, il modo in cui gli animali di destinazione vengono tenuti e il modo in cui è gestito il letame, le misure di mitigazione del rischio di cui sopra, per quanto conformi alle linee guida CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) e proposte per la procedura di deferimento per Gutal ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82 (EMEA/V/A/108) al fine di ridurre l'accumulo di zinco in ogni comparto, non possono garantire di eliminare efficacemente i rischi ambientali imminenti e futuri individuati nella valutazione del rischio; dette misure ritarderanno solo l'accumulo totale di zinco nell'ambiente (*ossia* il momento in cui la PEC supererà le PNEC). Questo vale non solo per gli allevamenti in cui non è possibile diluire il letame ma anche per quelli in grado di diluirlo. Durante la procedura sopra citata relativa a Gutal, la possibilità di non spargere letame sulla stessa zona di terreno in anni successivi per rallentare l'accumulo di zinco è stata considerata come una possibile misura di mitigazione del rischio. Per quanto essa sia conforme ai criteri stabiliti dal documento di riflessione del CVMP sulle misure di mitigazione del rischio, potrebbe risultare di difficile applicazione non solo nei casi in cui non sia possibile applicare il letame trattato in zone diverse di terreno, ma anche a causa del commercio di letame tra Stati membri dell'UE e della possibilità che letame contenente elevate concentrazioni di ossido di zinco sia usato in terreni sensibili.

Per quanto riguarda la misura di mitigazione del rischio per la conformità alla normativa locale o nazionale in materia di distanza minima dalle acque libere alla quale deve essere sparso il letame, il CVMP ha ritenuto che essa sia applicabile solo per impedire l'ingresso diretto nei corsi d'acqua mentre non impedirebbe allo zinco di raggiungere l'acqua di superficie e l'acqua potabile attraverso processi di lisciviazione e deflusso.

Di conseguenza, il CVMP ritiene che i rischi ambientali identificati a causa dell'accumulo annuale di zinco nel suolo dovuto allo spargimento di letame sui terreni agricoli non possano essere unicamente controllati con le misure di mitigazione del rischio sopra citate. Pur applicando le misure di mitigazione del rischio di cui sopra sarà solo questione di tempo prima che i rischi siano presenti in tutti i comparti

ambientali se viene applicato al terreno letame di suini trattati con medicinali veterinari contenenti ossido di zinco.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

L'ossido di zinco è ritenuto utile per la prevenzione della diarrea post-svezzamento (*ossia* per la riduzione dell'incidenza di diarrea durante il periodo di post-svezzamento) nei suinetti. Tale effetto benefico dell'ossido di zinco è stato dimostrato alla dose di 100 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalenti a 2500 ppm nel mangime), somministrata per 12-14 giorni dallo svezzamento.

Il trattamento curativo delle diarree post-svezzamento nei suinetti non è supportato dai dati forniti.

Il margine di sicurezza per gli animali di destinazione alla dose sopra indicata è relativamente stretto ma accettabile.

Secondo i dati recentemente pubblicati, lo zinco usato negli allevamenti animali potrebbe aumentare la prevalenza di batteri resistenti agli antibiotici a causa della co-selezione di geni di resistenza agli antimicrobici. Diversi studi pubblicati hanno dimostrato, nel corso di esperimenti *in vivo* o analizzando isolati ambientali, una correlazione tra elevate dosi di zinco integrato nel cibo e prevalenza di batteri resistenti agli antimicrobici (LA-MRSA) o di cloni batterici multiresistenti (*E. coli*). Attualmente non è disponibile una valutazione del rischio dettagliata che esamini il/i rischio/i associato/i alla co-selezione di resistenza agli antimicrobici in seguito all'uso di ossido di zinco. In assenza di altri dati, quindi, non è possibile caratterizzare ulteriormente il rischio per la salute pubblica e animale. I dati presentati evidenziano un pericolo per la salute umana e animale ma, attualmente, tale rischio non è quantificabile.

A causa dell'accumulo di zinco sono stati individuati rischi per tutti i comparti ambientali, sia immediati (sedimenti, alcuni tipi di terreno e di acque superficiali) sia ritardati (altri tipi di terreno, acque superficiali e sotterranee). Lo zinco non si degrada nell'ambiente ed è difficile porre rimedio a un carico dello stesso nell'ambiente, una volta stabilito, con le tecnologie esistenti.

Il CVMP ritiene che i rischi ambientali individuati a causa dell'accumulo annuale di zinco nel suolo dovuto allo spargimento di letame sui terreni agricoli non possano essere controllati con le misure di mitigazione del rischio.

Il CVMP, nel corso della riunione del dicembre 2016, ha quindi ritenuto che il rapporto rischi/benefici globale dei medicinali veterinari contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare sia negativo, in quanto i benefici dell'ossido di zinco per la prevenzione della diarrea nei suini non superano i rischi per l'ambiente. Il comitato ha riconosciuto che vi è un rischio di co-selezione di resistenze associato all'uso di ossido di zinco ma, attualmente, tale rischio non è quantificabile.

4. Procedura di riesame

In seguito al parere del CVMP dell'8 dicembre 2016 su questa procedura di deferimento, diversi titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (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. e Vetpharma Animal Health S.L.) hanno richiesto un riesame del parere del CVMP.

Le motivazioni dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la richiesta del riesame sono state presentate prima del 6 febbraio 2017.

Alcune delle motivazioni per il riesame presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio erano relative a considerazioni di natura procedurale e legale. È importante evidenziare che il CVMP è un comitato scientifico e che, pur operando nell'ambito della legislazione dell'Unione che regola i medicinali veterinari, non può entrare nel merito specifico degli aspetti procedurali e legali delle procedure amministrative previste dalla legislazione. Di conseguenza, le considerazioni procedurali e legali non rientrano nelle competenze del CVMP. Per tale motivo, durante il riesame della presente procedura di deferimento, il CVMP ha considerato solo le motivazioni scientifiche in favore del riesame presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Le conclusioni del comitato sui punti sollevati nelle motivazioni scientifiche dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono riportate di seguito.

aniMedica GmbH

Le motivazioni scientifiche per il riesame presentate da aniMedica si incentravano sui benefici associati all'uso dei suoi prodotti (medicinali veterinari contenenti colistina solfato e ossido di zinco), sui rischi di (co-)selezione di geni di resistenza e sui rischi per l'ambiente associati all'uso dei suoi prodotti.

La posologia dei medicinali veterinari di aniMedica (dose giornaliera di 1 g di prodotto per 5 kg di peso corporeo, equivalente a 5 mg di colistina solfato e 96 mg di ossido di zinco per kg di peso corporeo, per 5-7 giorni) comporta che la concentrazione di ossido di zinco nel mangime sia di 3000 ppm (all'incirca 2400 ppm di zinco). Il CVMP ha confermato che, a questo livello, l'ossido di zinco non può essere considerato solo come un eccipiente e che, inoltre, considerata la quantità sostanziale di ossido di zinco presente nei prodotti sopra citati (Enteroxid N AMV aniMedica e aniMedica Enteroxid N), la classificazione della sostanza come eccipiente o principio attivo non è rilevante. Inoltre, i suinetti sono svezzati a 3-4 settimane di età (cioè 7-8 kg) ma la richiesta per i prodotti sopra menzionati riguarda suini fino a 40 kg di peso corporeo. La rilevanza clinica dell'ossido di zinco per la riduzione del livello di diarrea da *E. coli* per questi suini più pesanti non è nota. Il comitato ha considerato che la colistina in monoterapia sarebbe sufficiente a ridurre la diarrea clinica, se usata per sette giorni in stretta correlazione con lo svezzamento, nel caso in cui *E. coli* sia la causa principale della diarrea. Si deve osservare che non erano disponibili informazioni a supporto della somministrazione di ossido di zinco per sette giorni. Negli studi in cui l'integrazione con ossido di zinco alla dose raccomandata è stata effettuata solo per sette giorni, non sono stati dimostrati effetti significativi.

Il CVMP ha ritenuto che le combinazioni di ossido di zinco, raccomandato per la prevenzione della diarrea aspecifica durante il periodo post-svezzamento, con qualsiasi sostanza antimicrobica raccomandata per il trattamento e la metafilassi della diarrea indotta dal/i patogeno/i target, non siano giustificate.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara che i timori di resistenza agli antimicrobici relativi all'ossido di zinco ad alte dosi non si applicano ai suoi prodotti e che la maggior parte dei timori è ipotetica. Il CVMP non accetta tali argomentazioni laddove i prodotti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno lo stesso rischio proporzionale di selezionare batteri resistenti agli antimicrobici dei monoprodotti a base di ossido di zinco.

Il CVMP non può supportare l'affermazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui la determinazione dei rischi ambientali debba essere basata sulla sola considerazione delle condizioni presenti in Germania, in quanto i prodotti sono autorizzati a livello nazionale solo in questo Stato membro. Il CVMP ritiene che, poiché i prodotti Enteroxid sono inclusi nella procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare, tale argomentazione non sia applicabile. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conclude che la quantità di ossido di zinco rilasciata nell'ambiente in seguito all'uso di questi prodotti in Germania è significativamente

inferiore a quella di altri prodotti interessati e inferiore ai carichi annuali stabiliti per il rilascio ambientale dello zinco in Germania. Tuttavia, sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiari un'esposizione e un carico annuale inferiori per i suoi prodotti rispetto ad altri medicinali veterinari contenenti ossido di zinco, non ha presentato dati a supporto di una valutazione quantitativa del rischio e non ha considerato che, mentre la sua conclusione su un rilascio ambientale limitato dell'ossido di zinco è stata stimata a partire dall'uso di questi prodotti su suinetti di 3-4 settimane (7-8 kg), i suoi prodotti sono indicati per suini fino a 40 kg di peso corporeo e trattare suini più pesanti aumenterebbe anche il carico ambientale. Di conseguenza, il CVMP ritiene che la valutazione del rischio ambientale presentata sopra per tutti i monoprodotti a base di ossido di zinco sia adeguata anche a prevedere i rischi ambientali associati all'uso dei prodotti Enteroxid nell'UE.

Huvepharma N.V.

Le motivazioni scientifiche presentate da Huvepharma per il riesame si incentravano sui rischi per l'ambiente. Il CVMP non concorda con l'argomentazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui la valutazione rischio/beneficio iniziale era stata ritenuta positiva per la procedura ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82 per Gutral (EMA/V/A/108). Durante la procedura di deferimento sopra menzionata, il CVMP non ha condotto una valutazione rischio/beneficio completa e, mentre i benefici terapeutici di Gutral non sono stati presi in considerazione poiché il prodotto è un generico ed è stata accettata la bioequivalenza con il prodotto di riferimento, la qualità, la sicurezza per gli animali di destinazione, l'impatto per la sicurezza degli utilizzatori sullo sviluppo di resistenze agli antimicrobici e i residui non sono stati valutati durante la procedura di deferimento iniziale (visto l'ambito di tale deferimento).

Per le motivazioni del riesame, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concentra l'attenzione sui risultati di un recente studio danese di monitoraggio del suolo (Bak *et al.* 2015) che ritiene inconcludenti. Il CVMP concorda che questo studio non possa essere usato, di per sé, come prova che sussistano rischi ambientali legati all'uso dell'ossido di zinco nella produzione suina. Lo studio, tuttavia, presenta elementi a sostegno del fatto che l'uso dell'ossido di zinco come medicinale veterinario nell'allevamento suino porterà a un accumulo graduale di zinco nei terreni agricoli, che alla fine supererà le concentrazioni sicure non solo nel suolo ma anche nei sedimenti e nei sistemi acquatici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche scelto di includere aspetti riguardanti la biodisponibilità nel suolo calcolando la $PNEC_{\text{biodisponibile}}$ per 19 terreni europei attraverso lo strumento di calcolo della PNEC di Arche. Il CVMP non è comunque stato in grado di stabilire la validità dei valori di PNEC riportati in quanto lo strumento di calcolo Arche e il set di parametri di ingresso pertinenti non gli sono stati messi a disposizione durante la valutazione iniziale. Il CVMP riconosce l'importanza della biodisponibilità quando si esamina la tossicità dei metalli e ritiene che, anche se modelli differenti possono prendere in considerazione la frazione biodisponibile dell'ossido di zinco e trarre conclusioni su un periodo di tempo leggermente diverso in cui (cioè in quale anno) sono previsti rischi ambientali, nessuno di essi supporta la previsione che non vi sarà alcun rischio ambientale associato all'uso di ossido di zinco come medicinale veterinario, né che lo zinco nel suolo non diventerà biodisponibile per terreno, acqua o bioti acquatici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene anche che non sia giustificato il rigetto delle misure di mitigazione del rischio proposte durante la procedura ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82 per Gutral (EMA/V/A/108). Dopo ulteriori considerazioni relative all'attuale normativa UE e alla buona pratica agricola sullo spargimento di letame, al modo in cui sono tenuti gli animali di destinazione e al modo in cui deve essere trattato il letame, il CVMP nota che le misure di mitigazione del rischio inizialmente suggerite rallenterebbero l'accumulo di zinco in ogni comparto. Questo, tuttavia, ritarderebbe solo l'accumulo di zinco totale nell'ambiente (*ossia* il momento in cui la PEC supererà la PNEC) ma, data la natura dello zinco, le misure di mitigazione del rischio non possono garantire di eliminare efficacemente i rischi a breve termine (2020) individuati

nella valutazione relativa. Durante la procedura di deferimento sopra citata relativa a Gotal, la possibilità di non spargere letame sulla stessa zona di terreno in annate successive per rallentare l'accumulo di zinco è stata considerata come una possibile misura di mitigazione del rischio. Sebbene questa misura di mitigazione del rischio possa essere considerata conforme ai criteri stabiliti dal documento di riflessione del CVMP sulle misure di mitigazione del rischio (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), il CVMP era del parere che, in pratica, l'applicazione di tale misura non sarà fattibile dove non è possibile applicare letame trattato su zone di terreno diverse o dove si verifica commercio di letame. È anche possibile che letame contenente alte concentrazioni di ossido di zinco venga applicato a terreni suscettibili. Per quanto riguarda la possibile riduzione del rischio per la conformità alla normativa locale o nazionale relativa alla distanza minima dalle acque libere alla quale deve essere sparso il letame, il CVMP ha ritenuto che essa sia applicabile solo per limitare l'ingresso diretto nei corsi d'acqua mentre non impedirebbe allo zinco di raggiungere l'acqua di superficie attraverso processi di lisciviazione e deflusso. Di conseguenza, il CVMP ritiene che le misure di mitigazione del rischio precedentemente raccomandate nell'ambito della procedura di cui all'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82 per Gotal (EMA/V/A/108), non farebbero che ritardare l'emergere dei rischi individuati in tutti i comparti ambientali se il letame di suini trattati con medicinali veterinari contenenti ossido di zinco fosse applicato al terreno.

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

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno informato l'EMA che non avevano ricevuto la notifica ufficiale dell'inclusione dei loro prodotti (Pigzin e ZincoTec) in questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35. Pertanto le informazioni presentate da questi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in fase di riesame sono state prese in considerazione per salvaguardare i loro diritti.

Le motivazioni scientifiche per il riesame presentate da DSM Nutritional Products e Provimi si incentravano sull'efficacia dell'ossido di zinco, sui rischi di (co-)selezione di geni di resistenza e sui rischi per l'ambiente.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno presentato dati di proprietà originali o studi clinici a supporto delle indicazioni e del dosaggio. La maggior parte del testo si incentrava sui benefici dell'ossido di zinco per la salute e la crescita. Le uniche indicazioni autorizzate, tuttavia, sono il trattamento e il controllo della diarrea nei suinetti. Diverse delle pubblicazioni presentate a supporto del dosaggio non erano pertinenti in quanto le indagini o si incentravano sui benefici dell'ossido di zinco per la crescita o erano sperimentazioni cliniche che combinavano ossido di zinco e antimicrobici. Questo limita la trattazione ai risultati di Poulsen (1995) e Holm (1990)²⁷. In alcuni degli altri studi, non è stata osservata diarrea nei gruppi di suinetti. In generale, i riferimenti bibliografici forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio presentavano problemi per quanto riguardava il disegno degli studi che precludevano le argomentazioni a supporto di 2500 ppm di ossido di zinco nel mangime per 14 giorni post-svezzamento come descritto nelle indicazioni approvate. Non sono stati presentati studi a supporto dell'indicazione «trattamento». Per concludere su questo punto, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno fornito dati aggiuntivi che potrebbero modificare le conclusioni originarie del CVMP riguardo all'efficacia. Nonostante la carenza di dati presentati, si ritiene che l'efficacia dei medicinali veterinari contenenti ossido di zinco sia dimostrata per la prevenzione della diarrea post-svezzamento nei suinetti.

Il CVMP riconosce che LA-MRSA è una causa rara di infezione nei suini ma rappresenta un timore emergente per la salute pubblica in quanto i suini sono portatori di MRSA ed essi possono essere trasferiti ai prodotti alimentari e alle persone che vi entrano a contatto (allevatori di suini, veterinari,

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

impiegati dei macelli). Il fatto che LA-MRSA CC398 abbia attualmente un basso impatto sulle popolazioni umane non riduce i timori per la salute pubblica.

Per quanto riguarda i rischi ambientali, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritengono che la valutazione iniziale del CVMP non abbia utilizzato la metodologia di valutazione del rischio applicata durante la EU RAR sullo zinco e affermano che non sono stati presi in considerazione gli sviluppi pubblicati nella letteratura scientifica dopo la EU RAR sullo zinco, relativi alla modalità d'inclusione della biodisponibilità di un metallo nella valutazione del rischio.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato una valutazione del rischio ambientale a) trattando le concentrazioni misurate di zinco in terreni (danesi) ma non tenendo in considerazione il contributo del carico ripetuto (annuale) di zinco dovuto a liquami suini non invecchiati; e b) combinando due metodi per includere la biodisponibilità (il cosiddetto «approccio basato sul rischio incrementale» e l'«approccio corretto per la biodisponibilità»), ma la loro combinazione non è accettata dal CVMP. Il CVMP ha calcolato la PEC_{suolo} tenendo conto dei due approcci sopra indicati, separatamente. I risultati indicano che sia per i terreni argillosi sia per quelli sabbiosi viene identificato un rischio usando l'approccio basato sul rischio incrementale, con valori di PEC superiori alla $PNEC_{suolo}$ di 26 mg/kg. D'altra parte, usando l'approccio corretto per la biodisponibilità, e considerando in questo approccio che la biodisponibilità dipende dal tipo di terreno e dal momento in cui lo zinco vi è stato incorporato (ovvero dall'invecchiamento dello zinco), la frazione biodisponibile per i terreni argillosi e sabbiosi era al di sotto della $PNEC_{suolo}$ di 26 mg/kg (rispettivamente 16,3 e 14,4 mg/kg per i terreni sabbiosi e argillosi).

Indipendentemente dall'approccio presentato, i dati indicano che se l'uso dell'ossido di zinco come medicinale veterinario nell'allevamento suino e l'applicazione di letame al terreno proseguiranno al ritmo degli ultimi anni, lo zinco continuerà ad accumularsi nella matrice del terreno, portando a un aumento della frazione biodisponibile nel terreno, fino a livelli superiori alla PNEC.

Il CVMP ha concluso che quando si usa l'approccio basato sul rischio incrementale:

- nei terreni argillosi è già presente un rischio dovuto allo zinco per le specie che popolano il suolo;
- nei terreni sabbiosi è già presente un rischio dovuto allo zinco per le specie che popolano il suolo.

Quando si usa la correzione per la biodisponibilità:

- nei terreni argillosi, verrà raggiunto in circa 55 anni un rischio dovuto allo zinco per le specie che popolano il suolo;
- nei terreni sabbiosi, verrà raggiunto in circa 31 anni un rischio dovuto allo zinco per le specie che popolano il suolo.

Per gestire i rischi e determinare misure adeguate di mitigazione degli stessi i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio suggeriscono di aggiungere alcune affermazioni nelle informazioni sul prodotto relative alla miscelazione e/o allo spargimento del letame sul terreno. Come sopra riportato, tuttavia, le misure di mitigazione del rischio precedentemente suggerite rallenterebbero l'accumulo di zinco in ogni comparto, non facendo così che ritardare l'accumulo di zinco totale nell'ambiente (*ossia* il momento in cui la PEC supererà le PNEC) e, vista la natura dello zinco, non possono garantire l'eliminazione efficace dei rischi ambientali imminenti e futuri identificati nella valutazione del rischio.

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. e Vetpharma Animal Health S.L.

Le motivazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la richiesta del riesame del parere del CVMP si incentravano sui rischi di (co-)selezione di geni di resistenza e sui rischi per l'ambiente.

Anche se i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio riconoscono i possibili legami tra i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco, i batteri multiresistenti (ad es. LA-MRSA, *E. coli*) e l'ambiente, essi ritengono che i benefici dei loro prodotti superino i rischi. Dichiarano inoltre che i loro prodotti contribuiscono a ridurre il consumo di antimicrobici nei suini e che i rischi individuati non sarebbero mitigati eliminando dal mercato i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, pur riconoscendo che all'accumulo di zinco è correlato un rischio ambientale, propongono di raccogliere dati sulla vendita e sul consumo di medicinali veterinari contenenti ossido di zinco nel quadro dell'attività dell'ESVAC, come già effettuato per gli antibiotici, in quanto tali dati aiuterebbero a studiare ulteriormente l'uso e il conseguente impatto ambientale dell'ossido di zinco usato come medicinale veterinario. Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritengono che un gruppo di esperti ad hoc insieme all'EFSA potrebbe permettere di trattare i rischi ambientali da un punto di vista più ampio.

Il comitato riconosce che, sebbene il monitoraggio del consumo di ossido di zinco come medicinale veterinario possa essere utile, è stato identificato un rischio per l'ambiente e, attualmente, si ritiene che i rischi superino i benefici dell'ossido di zinco come medicinale veterinario. Infatti, vi sono esempi di alcuni Stati membri dell'UE che monitorano già il consumo di medicinali veterinari contenenti ossido di zinco (ad es. Danimarca, Repubblica ceca), oltre alle concentrazioni di zinco nel suolo (ad es. Danimarca).

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio riconoscono che, secondo la valutazione del CVMP, le misure di mitigazione del rischio proposte diluiranno solo e non ridurranno l'emissione totale di zinco nell'ambiente per cui sarà solo una questione di tempo prima che i rischi siano presenti in tutti i comparti. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tuttavia, sostengono che potrebbero essere prese in considerazione misure aggiuntive di mitigazione del rischio per ridurre o limitare l'emissione di ossido di zinco nell'ambiente dovuta all'uso di letame suino; tuttavia, non hanno proposto alcuna misura di mitigazione del rischio aggiuntiva.

Il CVMP nota anche che altre fonti di zinco presenti nell'ambiente contribuiranno all'aumento annuale dell'ossido di zinco nei terreni agricoli.

Conclusioni generali del CVMP dopo il riesame

In base alla totalità dei dati disponibili, incluse le informazioni presentate durante la procedura di valutazione originale e le motivazioni scientifiche dettagliate per la richiesta del riesame presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP ha concluso che non vi fossero motivazioni scientifiche sufficienti a modificare le proprie precedenti conclusioni di cui al parere dell'8 dicembre 2016. Tale parere concludeva che il rapporto rischi/benefici globale per i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare fosse negativo.

Motivi del rifiuto delle autorizzazioni all'immissione in commercio e del ritiro delle attuali autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il CVMP ha ritenuto che, in base ai dati disponibili, è dimostrata l'efficacia dei medicinali veterinari contenenti ossido di zinco per la prevenzione della diarrea post-svezzamento nei suinetti;
- il CVMP ha ritenuto che l'efficacia dei medicinali veterinari contenenti ossido di zinco per il trattamento della diarrea post-svezzamento nei suinetti non è supportata da dati e non può essere dimostrata;
- il CVMP ha ritenuto che, in base ai dati disponibili, non può essere dimostrato un beneficio clinico dei medicinali veterinari contenenti colistina solfato e ossido di zinco;
- il CVMP ha ritenuto che, in base ai dati disponibili, la combinazione di ossido di zinco, per la prevenzione della diarrea aspecifica durante il periodo post-svezzamento, con sulfaguanidina, per il trattamento e la metafilassi della diarrea indotta dal/i patogeno/i target, non è giustificata;
- il CVMP ha riconosciuto che vi è il rischio di co-selezione di resistenze associato all'uso di ossido di zinco ma, attualmente, tale rischio non è quantificabile;
- il CVMP ha ritenuto che, in base ai dati disponibili, sono stati individuati rischi per l'ambiente dovuti all'accumulo di zinco in tutti gli scenari, sia immediati (sedimenti, alcuni tipi di terreno e acque superficiali) sia ritardati (altri tipi di terreno, acque sotterranee e di superficie); il CVMP ha riconosciuto che tutti i modelli predittivi presentano un grado intrinseco di incertezza nella loro parametrizzazione e che i risultati generati (ossia, le stime temporali) si basano su un numero limitato di dati che è probabile influenzino il modello;
- il CVMP ha ritenuto che le misure di mitigazione del rischio diluiranno solo e non ridurranno l'emissione totale di zinco nell'ambiente per cui sarà solo una questione di tempo prima che i rischi siano presenti in tutti i comparti;
- il CVMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici globale dei medicinali veterinari contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare sia negativo, in quanto i benefici dell'ossido di zinco per la prevenzione della diarrea nei suini non superano i rischi per l'ambiente;

il CVMP ha raccomandato il rifiuto del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti per i medicinali veterinari contenenti ossido di zinco da somministrare per via orale alle specie destinate alla produzione alimentare a cui si fa riferimento nell'Allegato I.