

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, pareiškėjų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Bulgarija	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Kipras	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Kipras	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Kipras	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	Per os

Čekija	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	Cinko oksidas	600 mg/g	Premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Čekija	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Cinko oksidas	622 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Čekija	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Cinko oksidas	622 mg/g	Premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Čekija	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Cinko oksidas	492 mg/g	Premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Čekija	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	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Danija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Danija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Cinko oksidas	1000 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Danija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os
Danija	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės (paršeliai)	Per os

Danija	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Danija	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Cinko oksidas	1000 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Danija	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Danija	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Cinko oksidas	1000 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Danija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Estija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Suomija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Prancūzija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MÉDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Vokietija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Cinko oksidas Kolistino sulfatas	480 mg/g 25 mg/g	Vaistinis premixsas	Kiaulēs (paršeliai)	<i>Per os</i>

Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Cinko oksidas Kolistino sulfatas	480 mg/g 25 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Vengrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Vengrija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógyppremix sertések számára A.U.V.	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Vengrija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyppremix sertések részére A.U.V.	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Vengrija	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyppremix sertések részére A.U.V.	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Islandija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Airija	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.	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Airija	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premkas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>

Airija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Italija	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Italija	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Italija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Italija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Lietuva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiškas paršeliams	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Nyderlandai	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>

Norvegija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Lenkija	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premišk (30 g + 18,45 g)/100 g premišk do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Cinko oksidas Sulfaguanidinas	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Vaistinis premišk	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Lenkija	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premišk do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premišk	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Lenkija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premišk do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premišk	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Lenkija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premišk	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Lenkija	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Cinko oksidas Sulfaguanidinas	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Geriamieji milteliai	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Portugalija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premišk	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Portugalija	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	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premišk	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>

Portugalija	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)	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Portugalija	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinco 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Rumunija	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	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Rumunija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Rumunija	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 după intarcare	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Slovakija	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	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Slovakija	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Cinko oksidas	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Geriamieji milteliai	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Slovakija	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Cinko oksidas	622mg/g (500 mg zinc/g)	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>

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

Ispanija	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Ispanija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Ispanija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Švedija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Švedija	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	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	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>

Jungtinė Karalystė	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Cinko oksidas	1000 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės (paršeliai)	<i>Per os</i>
-----------------------	---	---	---------------	-----------	------------------------	------------------------	---------------

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti registracijos pažymėjimo bei panaikinti esamus registracijos pažymėjimus

Maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

1. Įžanga

Nujunkymo laikotarpiu paršeliai netenka paršavedės pieno užtikrinamo pasyvaus imuniteto teikiamos naudos ir, keičiantis mitybai, patiria įvairius virškinimo pokyčius, dėl kurių jie patiria tam tikrą stresą ir pasidaro jautrūs antrinėms infekcijoms. Nujunkymo laikotarpiu paršelių patiriamas stresas priklauso nuo amžiaus, kai jie atjunkomi (jaunesni paršeliai patiria didesnę stresą), ir nuo ūkininkavimo sąlygų; jis gali turėti įtakos nujunkytų paršelių viduriavimo sunkumui.

Gydant nujunkytų paršelių viduriavimą ir (arba) siekiant jo išvengti bei kontroliuojant šią ligą, naudojami veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra cinko oksido. Šiuo metu šiuos vaistus rekomenduojama naudoti pagal skirtingas indikacijas ir taikant skirtingus dozavimo režimus, bet cinko oksidas daugiau naudojamas jį įmaišant į pašarus po 100 mg/kg kūno svorio (KS) per parą 14 dienų iš eilės, t. y. po 2500 ppm cinko pašare.

2015 m., užbaigus Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą (EMA/V/A/108) dėl Gutar 1000 g/kg vaistinio premikso paršeliams (toliau – Gutar)¹, buvo nustatyta, kad cinko kaupimasis žemės ir vandens komponentuose (įskaitant nuosėdas) kelia pavojų aplinkai, ir kad rūgštūs, smėliniai ir gerai drenuojami dirvožemiai yra jautriausi šiems procesams. Minėtos procedūros metu Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) laikėsi nuomonės, kad yra tam tikrų neaiškumų dėl apskaičiuotos rizikos kai kuriuose aplinkos komponentuose, kadangi prognozuojamos cinko koncentracijos aplinkoje (PEC) dėl jo, kaip veterinarinio vaisto, naudojimo nepavyko patvirtinti, o apskaičiuojant prognozuojamą poveikio nesukeliančią koncentraciją (PNEC) ne visais atvejais atsižvelgta į cinko biologinį įsisavinamumą (būtent nuosėdų komponente). Nors buvo tam tikrų neaiškumų tiek dėl PEC, tiek dėl PNEC aplinkos komponentuose skaičiavimų, apskritai rizikos vertinimas buvo įvertintas kaip konservatyvus, ir dėl to buvo pasiūlytos įvairios rizikos mažinimo priemonės cinko kaupimuisi aplinkoje mažinti.

2016 m. vasario 1 d. Nyderlandai ir Prancūzija Europos vaistų agentūrai pateikė pranešimą dėl kreipimosi pagal Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnį dėl maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, iškilus abejonėms dėl pavojaus aplinkai ir galimo antibiotikams atsparių bakterijų skaičiaus padidėjimo naudojant vaistus, kurių sudėtyje yra cinko oksido. CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus duomenis ir įvertinti bendrą atitinkamų vaistų naudos ir rizikos santykį, kad būtų galima nustatyti, kokią naudą teikia maistiniams gyvūnams naudojamas cinko oksidas, taip pat kokią riziką aplinkai ir atsparumo genų selekcijos (bendros selekcijos) riziką tai kelia.

2. Turimų duomenų aptarimas

Cinko oksido naudojimo maistiniams gyvūnams galimos naudos vertinimas

Kai cinkas oksidas yra vienintelė veiklioji medžiaga

Keli registruotojai pateikė savo bendrovių atliktus veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tik veikliosios medžiagos cinko oksido, tyrimus. Apie tyrimus buvo pateikta labai nedaug informacijos, t. y., tik tyrimų rezultatų suvestinės ir labai nedaug duomenų apie tyrimų metodus (nepateikta nei tyrimų protokolų, nei neapdorotų duomenų, nei statistinės analizės).

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

Buvo pateikta 2007 m. *Johansen et al.* Danijoje atlikto tyrimo², kurio metu buvo vertinamas cinko oksido poveikis nujunkytų paršelių viduriavimui, rezultatų suvestinė. Šis tyrimas buvo gerąją klinikinę praktiką (GKP) nepagrįstas viename ūkyje su 3200 paršelių atliktas palyginamasis tyrimas. Nesant atitinkamų diagnostinių duomenų, nebuvo galimybės nustatyti ligą sukėlusių mikroorganizmų. Atlikus tyrimą, nustatyta, kad pirmas 14 dienų po nujunkymo į pašarą įmaišant 2,5 proc. rūgšties kartu su 2500 ppm cinko, paršelių viduriavimo atvejų reikšmingai sumažėja, taip pat reikšmingai sumažėja jų mirtingumas.

Iš paskelbtų *Hu et al.* (*Hu et al.*, 2013a³; *Hu et al.*, 2013b⁴) atliktų dviejų skirtingų GKP nepagrįstų tyrimų duomenų matyti, kad, palyginti su neigiamos kontrolės grupe, 14 dienų į nujunkytų paršelių (21 dienos amžiaus) pašarą po 2250 ppm įmaišomas cinkas turėjo statistiškai reikšmingą poveikį išmatų konsistencijai (vertinama balais nuo 1 iki 5).

Trckova et al. (2015)⁵ atlikto tyrimo metu nujunkytų paršelių, kurie buvo dirbtinai užkręsti enterotoksiškomis *E. coli* bakterijomis, klinikiniai stebėjimai parodė, kad viduriavimo atvejų skaičius gydytų gyvūnų (jie buvo šeriami pašaru, į kurį buvo įmaišyta 2500 ppm cinko oksido) grupėje ir jų viduriavimo stiprumo vertinimo balas buvo mažesnis, nei kontrolinių gyvūnų (negydytų kiaulių) grupėje. Į paršelių pašarą cinko oksido buvo dedama tris savaites po nujunkymo, o provokacinis tyrimas buvo atliktas praėjus keturioms dienoms po nujunkymo.

Atsižvelgdamas į didelių cinko kiekių (nuo 2500 iki 3000 ppm cinko) naudojimo nujunkytų paršelių pašare trukmę, *Hollis* (2000)⁶ pataria pašaru, į kurį įmaišomas didelis cinko kiekis, paršelius šerti ne ilgiau kaip dvi savaites po nujunkymo ir cinką naudoti cinko oksido forma. Palyginti su kontroliniais gyvūnais, gyvūnai, kurie pirmas 21 dieną po nujunkymo buvo gydomi 3000 ppm cinko, priaugo daugiau svorio, tačiau cinku gydytiems gyvūnams per kitas tris savaites pasireiškė toksinio poveikio požymiai. Be to, pagal *Mateos et al.*, 1998⁷ cinko papildu nereikėtų naudoti ilgiau, nei trunka nujunkymo laikotarpis.

Atliekant tyrimą, kurio metu cinko oksidu buvo gydomi nujunkyti paršeliai (*Poulsen*, 1995)⁸, dideliais kiekiais cinko oksido forma 1, 2 arba 3 savaites po nujunkymo naudotas cinkas turėjo įtakos, be kita ko, ir nujunkytų paršelių viduriavimo atvejų skaičiui. Tyrimas buvo atliekamas su 260 paršelių iš 36 vadų, kurie buvo nujunkyti 28 gyvenimo dieną ir pagal pirminį kūno svorį ir vadą buvo priskirti prie vienos iš šešių gydymo grupių: 0 ppm, 100 ppm, 200 ppm, 1000 ppm, 2500 ppm ir 4000 ppm cinko. Viduriavimas pasireiškė tik pirmas dvi savaites po nujunkymo. Viduriuojančių paršelių procentinei daliai reikšmingą įtaką turėjo pašare naudotas cinkas. Remiantis tyrimo rezultatais, paršelių, kurie buvo šeriami pašaru su 2500 arba 4000 ppm cinko, grupėje nuo viduriavimo reikėjo gydyti reikšmingai mažiau paršelių. Tačiau šiuo požiūriu skirtumo tarp 2500 ir 4000 ppm grupių nenustatyta. Kai dideli cinko kiekiai buvo naudojami tik vieną savaitę, skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta, o didelius cinko kiekius naudojant dvi arba tris savaites, viduriavimo dienų skaičius vienam paršeliui reikšmingai sumažėjo.

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.

Į tyrimą, kuriuo siekta įvertinti į nujunkytų paršelių pašarą dedamų didelių cinko kiekių poveikį (Lima et al., 1994)⁹, buvo įtraukti 162 paršeliai iš ūkio, kuriame praeityje buvo nustatyta *E. coli* sukulto viduriavimo atvejų. Gydomiems paršeliams buvo duodama bazinio pašaro su 100 ppm cinko (cinko oksido forma) arba tokio pat pašaro, papildyto 2400 ppm cinko (cinko oksido forma). Į pašarą cinko buvo dedama 14 arba 21 dieną po nujunkymo. Gyvūnų, kurie buvo šeriami pašaru su dideliais cinko kiekiais, grupėje viduriavimo atvejų reikšmingai sumažėjo ($p < 0,02$), nors reikšmingų skirtumų tarp šių dviejų gydymo laikotarpių nenustatyta. Atlikus šį tyrimą, prieita prie išvados, kad 14 dienų po nujunkymo paršelių pašarą papildant 2400 ppm cinko (cinko oksido forma), viduriavimo atvejų sumažėja.

Atsižvelgiant į konkrečias sąlygas, kuriomis šie vaistai turėtų būti rekomenduojami, reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nebuvo galimybės nustatyti konkretaus cinko oksido taikinio, ir į tai, kad paskelbtoje literatūroje cinko oksido naudojimui pritariama tik tais atvejais, kai laikotarpiu po nujunkymo paršeliams pasireiškia fiziologinis viduriavimas.

Nėra farmacijos bendrovių atliktų arba paskelbtų tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti cinko oksido veiksmingumą gydant nujunkytų paršelių viduriavimą.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, nepaisydamas to, kad nebuvo atlikta GKP pagrįstų tyrimų, CVMP laikėsi nuomonės, kad pašaro papildymo cinko oksidu poveikis siekiant sumažinti nujunkytų paršelių viduriavimo atvejų skaičių yra pakankamai pagrįstas įrodymais. Šis poveikis pasireiškia tik siekiant išvengti nespecifinio viduriavimo, kuris pasireiškia paršeliams laikotarpiu po nujunkymo. Iš turimų duomenų matyti, kad po 100 mg/kg KS per parą (tai atitinka 2500 ppm į pašarą dedamo cinko) 12–14 dienų į pašarą įmaišomas cinko oksidas turi teigiamą poveikį. Laikytasi nuomonės, kad duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti trumpesnę arba ilgesnę gydymo trukmę, nepakanka.

Kalbant apie retesnę antibiotikų naudojimą naudojant cinko oksidą, nuspręsta, kad klinikinių tyrimų duomenų per mažai, kad būtų galima padaryti išvadą dėl šio galimo poveikio. Informacijos, kuria remiantis būtų galima nustatyti poveikio trukmę nutraukus gydymą cinko oksidu, nepateikta.

Kolistino ir cinko oksido derinys

Vienas kolistinas yra pakankamai veiksmingas gydant neinvazinių *E. coli* bakterijų sukeltas virškinamojo trakto infekcijas ir taikant jų metafilaktiką (žr. procedūrą Nr. EMEA/V/A/106)¹⁰. Turint omeny, kad rekomenduojama kolistino naudojimo kiaulėms trukmė yra septynios dienos, to paties vaisto sudėtyje esantis cinko oksidas taip pat bus naudojamas septynias dienas. Ši gydymo trukmė skiriasi nuo gydymo visais kitais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, trukmės (t. y. 14 dienų iš eilės).

Registruotojas teigia, kad šio derinio naudojimas yra pagrįstas dėl papildomo dvejo poveikio: baktericidinio kolistino poveikio ir neapibrėžto apsauginio cinko oksido poveikio laikotarpiu po nujunkymo.

CVMP gairėse dėl sudėtinių fiksuotų dozių vaistų (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ nurodyta: „Bet kurio fiksuotų dozių sudėtinio vaisto naudojimas gali būti pagrįstas tik jeigu kartu naudojamos jo veikliosios medžiagos yra pranašesnės už atskirai naudojamas tokias medžiagas. Fiksuotų dozių sudėtinių vaistų naudojimas negali būti pagrįstas, jeigu nenustatyta tiksli diagnozė. Kiekviena fiksuotų dozių sudėtinio vaisto sudėtyje esanti veiklioji medžiaga turėtų būti skirta naudoti esant gydymo momentu nustatytai indikacijai ir turėtų būti naudojama tinkamomis dozėmis.“

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

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

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

Šių veikliųjų medžiagų sinergija neįrodyta, o galimas jų antagonizmas – neištirtas. Be to, pateikti duomenys susiję tik su atskirai naudojamais kolistinu ir cinko oksidu, o ne su jų derinio naudojimu klinikinėmis sąlygomis. Pagal pasiūlytą indikaciją naudojamo šio derinio tyrimų neatlikta, todėl jo klinikinė nauda neįrodyta.

Šį sudėtinį vaistą siūlyta naudoti pagal gydymo indikaciją, bet klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti cinko oksido naudojimą gydant viduriavimą (t. y. gydymas cinko oksidu būtų pradedamas pasireiškus ligos simptomams, kai bandoje jau patvirtinta infekcija), nepateikta. Visi pateikti duomenys apie cinko oksidą susiję tik su siūloma prevencijos indikacija.

Taigi, kolistino ir cinko oksido derinio naudojimas septynias dienas pagal patvirtintą indikaciją (kolistinui jautrių neinvazinių *E. coli* bakterijų sukeliamų virškinamojo trakto infekcijų gydymas ir metafilaktika) nepagrįstas.

Sulfaguanidino ir cinko oksido derinys

Tyrimų, kurių duomenimis būtų galima įrodyti šio derinio veiksmingumą gydant nujunkytų paršelių viduriavimą, nepateikta. Dozės nustatymo tyrimų arba duomenų, kuriais buvo pagrįsta pasirinkta dozė, nepateikta; patvirtinamųjų duomenų, kuriais pagrįsta optimali 14 dienų naudojimo trukmė, taip pat nepateikta.

Fiksuotų dozių sudėtinio vaisto naudojimas gali būti pagrįstas tik jeigu kartu naudojamos jo veikliosios medžiagos yra pranašesnės už atskirai naudojamas tokias medžiagas. Duomenų apie sulfaguanidino ir cinko oksido derinio pranašumus prieš atskirai naudojamas šias medžiagas nepateikta.

Klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti paraiškoje nurodytą indikaciją „nujunkius pasireiškančio įvairių rūšių viduriavimo prevencija ir gydymas“, nenustatyta. Be to, atrodo, kad cinko oksidas yra naudingas siekiant sumažinti nujunkytų paršelių viduriavimo atvejų skaičių, bet ne gydant viduriavimą, ir kad neįmanoma aiškiai nustatyti cinko oksido veikimo mechanizmo, o kartu ir konkretaus jo taikinio. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad nėra pagrindo siekti antimikrobinę medžiagą (pagal apibrėžtį tinkamą naudoti tik gydant infekcijas, kurias sukėlė tam tikras (-i) tikslinis (-iai) patogenas (-ai), taip pat gydymui ir metafilaktikai) su cinko oksidu, nes juo nenumatyta gydyti konkretaus patogeno sukeliamų ligų ir neįrodytas gydymo juo veiksmingumas. Taigi, cinko oksido ir sulfaguanidino derinio naudojimas nepagrįstas.

Rizika aplinkai

Šios kreipimosi procedūros metu CVMP buvo pateikti iš viso penki skirtingi 2–6 savaites paršeliams *per os* naudojamų vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido (po 2500–3100 ppm cinko oksido kartu su pašaru), keliamos rizikos aplinkai vertinimai.

CVMP laikosi nuomonės, kad keturi iš penkių rizikos aplinkai vertinimų turi daug trūkumų, susijusių su rizikos vertinimu, todėl jų negalima naudoti naudos ir rizikos santykio vertinimui pagrįsti. Vis dėlto CVMP norėtų atkreipti dėmesį į tai, kad, nors šie vertinimai toliau neaptariami, dviejų iš jų rezultatai taip pat patvirtina riziką ($PEC/PNEC \geq 1$) vieninteliams aplinkos komponentams, kuriems keliama rizika buvo vertinama (dirvožemiui ir paviršiniam vandeniui). Dėl kitų dviejų komponentų II fazės tyrimų duomenų nepateikta.

Dėl šios priežasties CVMP laikosi nuomonės, kad Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros dėl Gutal (EMA/V/A/108) metu pateiktas rizikos aplinkai vertinimas yra moksliskai pagrįstas ir turėtų būti naudojamas atliekant maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, naudos ir rizikos vertinimą.

Poveikio vertinimas

Savo atliktuose poveikio vertinimuose daugelis registruotojų rėmėsi Europos Sąjungos rizikos vertinimo ataskaita (EU RAR) dėl cinko (2010 m.)¹². Šioje ataskaitoje pateiktos PNEC vertės laikomos patikimomis ir todėl yra tinkamos naudoti apibūdinant maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, keliamą riziką. Tačiau, kadangi rengiant EU RAR (2010) atlikta duomenų paieška buvo užbaigta, vėliau atsirado daugiau duomenų ir kai kurie registruotojai juos panaudojo, kad nustatytų (patikslintų) PNEC vertes atitinkamuose aplinkos komponentuose. Ne visi registruotojai pateikė informaciją, kuri buvo būtina siekiant patvirtinti šių papildomų tyrimų tinkamumą PNEC vertėms patikslinti. Tačiau registruotojas, bendrovė „Huvepharma“, pateikė išsamias specialistų recenzuojamų papildomų tyrimų, kuriais remiantis buvo vertinamas poveikis, bet kurie nebuvo įtraukti į EU RAR (2010), santraukas su išvadomis apie kiekvieno tyrimo patikimumą ir mokslinį pagrįstumą. Todėl CVMP laikėsi nuomonės, kad registruotojo „Huvepharma“ pateiktas PNEC vertes galima naudoti apibūdinant maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, keliamą riziką (apskaičiuojant rizikos koeficientus (RK)).

Ekspozicija: kaupimasis, biologinis įsisavinamumas ir pavyzdinis cinko koncentracijos aplinkoje apskaičiavimo metodas

Pripažįstama, kad, jeigu pagal intensyviosios kiaulininkystės praktiką žemė bus nuolat tręšiama gydytų gyvūnų mėšlu, dėl fizikinių ir cheminių cinko savybių (nelakumo ir neskaidumo) palaipsniui padidės jo koncentracija viršutiniame dirvožemio sluoksnyje, o laikui bėgant ji padidės ir kituose susijusiuose aplinkos komponentuose. Todėl akivaizdu, kad anksčiau ar vėliau cinko PNEC vertės šiuose komponentuose bus viršytos.

Vertinant metalų aplinkai keliamą riziką, itin svarbu nustatyti jų biologinį įsisavinamumą. Kiekviename aplinkos komponente (dirvožemyje, vandenyje ir nuosėdose) cinko biologinis įsisavinamumas priklauso nuo įvairių biotinių ir abiotinių veiksnių. Kalbant apie vandens komponentą, cinko biologinis įsisavinamumas vandenyje prognozuojamas naudojant metalų biologinio įsisavinamumo vertinimo priemonę (angl. *Metal Bioavailability Assessment Tool*) (Jungtinės Karalystės aplinkos agentūra)¹³, vartotojui patogią biotinių ligandų modelio (angl. *Biotic Ligand Model*) versiją; pagal šį modelį prognozuojamas skirtingų metalų biologinis įsisavinamumas įvairių rūšių vandens organizmuose (dumbliuose, dafnijose ir žuvyse); jis naudotas ir išsamiai aprašytas daugelyje specialistų recenzuojamų cinko tyrimų, o taikant šį modelį gauti duomenys buvo panaudoti rengiant cinko EU RAR (2010). Naudojant metalų biologinio įsisavinamumo vertinimo priemonę, cinko biologiniam įsisavinamumui vandenyje numatyti reikia mažiau įvesties duomenų, nei taikant biotinių ligandų modelį, be to, galima apskaičiuoti konkrečioms vietoms taikytinas PNEC vertes. Metalų biologinio įsisavinamumo vertinimo priemonė grindžiama rezultatais, gautais taikant cinko biotinių ligandų modelius, ir duomenų aibe, kuri naudota nustatant cinko aplinkos kokybės standartą; naudojant šią priemonę, reikia įvesti tik vandens pH, ištirpusios organinės anglies ir ištirpusio kalcio koncentracijos duomenis, tačiau neatsižvelgiama į vandenyje esančius kitus jonus, kurie gali turėti įtakos cinko formoms, taigi, ir cinko biologiniam įsisavinamumui.

Kalbant apie dirvožemį, biologinį įsisavinamumą žemės komponente lemia tokios savybės kaip pH, organinės anglies dalis dirvožemyje, katijonų mainų geba ir molio dalis dirvožemyje. Dirvožemiuose biologiškai įsisavinama nedidelė cinko dalis (<1 %). Svarbiausi veiksniai nustatant biologinį cinko įsisavinamumą (o kartu ir ekotoksiškumą) dirvožemiuose yra dirvožemio tipas ir laikas nuo cinko patekimo į dirvožemį iki toksiškumo tyrimo (vadinamojo senėjimo laikas). Pavyzdžiui, dirvožemiuose, kurie teršiami ilgą laiką, nustatomas toksiškumas yra mažesnis nei neseniai užterštuose

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

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

dirvožemiuose. Dėl šios priežasties buvo nustatytas senėjimo faktorius 3, kuris naudojamas apskaičiuojant konkrečioms vietoms taikytinas PNEC vertes. Konkrečioms vietoms taikytinos Gutal PNEC vertės buvo apskaičiuotos naudojant *Excel* formato PNEC dirvožemyje skaičiuoklę (ją sukūrė „Arche Consulting“) ¹⁴, kuri apima nustatant cinko biologinį įsisavinamumą dirvožemyje svarbius parametrus, t. y. pH, organinės anglies ir molio dalį dirvožemyje bei katijonų mainų gebą.

Kalbant apie nuosėdų sistemas, po to, kai buvo nustatyta nuosėdoms taikytina prognozuojama cinko koncentracija aplinkoje (PEC) (EU RAR, 2010), koncentracijos nuosėdose nustatymo būdas labai pasikeitė. Manoma, kad metalų biologinį įsisavinamumą nuosėdose galima numatyti išmatuojant rūgštyje lakių sulfidų (angl. *acid volatile sulphide*, AVS) ir tuo pat metu ekstrahuotų metalų (angl. *simultaneously extracted metal*, SEM) dalį nuosėdose. Kiti cinko biologinį įsisavinamumą nuosėdose veikiantys (mažinantys) parametrai yra nusėdusių mineralinių fazių, pvz., geležies (oksi)hidroksidų ir mangano oksidų, buvimas ir organinių kietųjų dalelių dalis nuosėdose. Cinkas stipriai jungiasi su AVS ir tampa biologiškai neįsisavinamas, o tai leistų pakoreguoti ekspozicijos vertinimą siekiant nustatyti metalų biologinį įsisavinamumą nuosėdų sistemose (ECHA, 2014) ¹⁵. AVS gamina bakterijos bedeguonėse nuosėdose. Rengiant cinko EU RAR (2010), poveikio arba ekspozicijos duomenų buvo pernelyg mažai, kad būtų galima atsižvelgti į šių dviejų parametrų (AVS ir SEM) įtaką cinko biologiniam įsisavinamumui nuosėdose. Todėl, apskaičiuojant ekspoziciją (nustatant PEC vertes), į biologinį įsisavinamumą nebuvo atsižvelgta, taigi, vertinant riziką, buvo atsižvelgta ne į biologiškai įsisavinamą cinko dalį, o į bendrą cinko koncentraciją (ir biologiškai įsisavinamo, ir biologiškai neįsisavinamo cinko). Taigi, ten, kur yra AVS perteklius ir formuojasi cinko sulfidai, iki pastebint nepageidaujamą poveikį, PNEC gali būti gerokai viršytas. Kalbant apie PNEC konkrečioje vietoje, nuosėdose cinko biologinį įsisavinamumą galima pakoreguoti pagal AVS ir SEM dalį nuosėdose, jeigu turima tam būtinų duomenų; tačiau tokių duomenų yra labai nedaug. Todėl, nors biologinį įsisavinamumą ir dirvožemiuose, ir paviršiniuose vandenyse galima pakoreguoti, apskaičiuojant PEC vertes nuosėdose šiame rizikos aplinkai įvertinime, to padaryti nebuvo galimybės.

Atsižvelgiant į tai, kad VICH ir CVMP gairės ^{16,17,18} dėl veterinarinių vaistų keliamos rizikos aplinkai II fazės įvertinimo visų pirma parengtos ne neorganinėms molekulėms, daugelis šiose gairėse aprašytų prielaidų ir ekspozicijos modelių yra netinkami tokiai medžiagai kaip cinkas. Komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad dirvožemio savybių skirtumai (t. y. skirtingi dirvožemio tipai) lemia cinko likimo ir elgsenos dirvožemyje skirtumus. Idealiu atveju ekspozicijos vertinime turėjo būti atsižvelgta į šį aspektą ir aptarta realistiška blogiausio atvejo situacija atitinkamuose aplinkos komponentuose, į kuriuos cinkas patenka. CVMP laikėsi nuomonės, kad likimo modeliai, kurie buvo naudojami atliekant daugumą pateiktų atitinkamų vaistų keliamos rizikos vertinimų, turėjo tam tikrų trūkumų. Registruotojas „Huvepharma“ pristatė pragmatišką požiūrį į savo atliktą Gutal ekspozicijos vertinimą ir aptarė rezultatus, gautus taikant modelį ¹⁹ (Monteiro *et al.* (2010) sukurtą metalų vidutinio sudėtingumo dinaminį modelį, angl. *Intermediate Dynamic Model for Metal*, IDMM), kurį naudoja Europos maisto saugos tarnyba (EFSA), siekdama įvertinti cinko oksido ekspoziciją aplinkoje, kai jis naudojamas kaip pašarų priedas.

Taikant IDMM, numatomas ilgalaikis metalų masės balansas su apibrėžtais įvesties duomenimis (pvz., veterinarinio vaisto naudojimas) ir rezultatais (pvz., derliaus nuėmimas, senėjimas) ir daroma išvada,

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

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

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

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

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

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

kad cinkas kaupsis dirvožemyje, jeigu ant jo bus nuolat pilamas gydytų gyvūnų mėšlas, ir šiuo požiūriu rūgštūs smėliniai dirvožemiai yra pažeidžiamiausi, nes paprastai tokiuose dirvožemiuose cinkas kaupiasi greičiau nei kitų tipų dirvožemiuose, be to, per tokį dirvožemį į paviršinį vandenį nubėgs ir nutekės daugiau cinko. Yra keletas neaiškumų, susijusių IDMM naudojimu, siekiant numatyti cinko poveikį aplinkai naudojant veterinarinius vaistus, pvz., neaiškumai dėl hidrologinių veiksnių poveikio, ištirpusios organinės anglies ir metalų senėjimo. Be to, kadangi šis modelis nebuvo pateiktas CVMP, komitetas negalėjo įvertinti numatytųjų pradinių parametrų tinkamumo ir išbandyti modelio taikant konkrečius cinko naudojimo rodiklius. Todėl cinko ekspozicija pagal naudojimo rodiklius, kurie atitinka veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko, naudojimą, apskaičiuota naudojant iš anksto nustatytas apkrovos vertes iš IDMM. Vis dėlto, esant didesniems naudojimo rodikliams, nei nurodyta pagal IDMM (EFSA, 2012)²⁰, reikia taikyti ekstrapoliaciją, o ryšys tarp cinko apkrovos vertės ir PEC verčių, apskaičiuotų pagal IDMM, yra netiesinis, ir tai gali kelti abejonių dėl esant didžiausiems cinko naudojimo rodikliams ekstrapoliuotų PEC verčių patikimumo. Nepaisant šių neaiškumų ir nesant geresnės alternatyvos, laikomasi nuomonės, kad IDMM galima naudoti siekiant tinkamai įvertinti Gutal arba bet kurio kito veterinarinio vaisto, kurio sudėtyje yra cinko, naudojimo keliamą riziką aplinkai. Be to, IDMM patikimumas buvo patvirtintas pavyzdines prognozes palyginus su publikuotais cinko naudojimo stebėjimo duomenimis. Nors turimi duomenys buvo negausūs, iš rezultatų matyti, kad cinko koncentracija dirvožemiuose numatyta tiksliai, tačiau prognozuojama cinko koncentracija paviršiniuose vandenyse ir nuosėdose apskaičiuota ne taip tiksliai. Be to, kadangi EFSA cinko ekspozicijos vertinime buvo atsižvelgta į IDMM, šį modelį taip pat galima laikyti svarbiu vertinant veterinarinių vaistų ekspoziciją aplinkoje.

Rizikos vertinimas

Remiantis Gutal duomenimis, siekiant įvertinti riziką kiekvienam aplinkos komponentui po ilgalaikio žemės tręšimo mėšlu, PEC ir PNEC vertės pagal kiekvieną FOCUS²¹ scenarijų buvo lyginamos trimis laiko momentais (2020, 2040, 2060 metais), taikant du cinko naudojimo rodiklius – naudojimo rodiklį 7 kg cinko ha⁻¹ a⁻¹ ir mažesnį naudojimo rodiklį 4 kg cinko ha⁻¹ a⁻¹. Šie naudojimo rodikliai buvo pasirinkti todėl, kad jie buvo nurodyti *Monteiro et al.* (2010) tyrime dėl pašarų priedų, kuriuose yra cinko oksido, ir tai nėra blogiausio atvejo scenarijus naudojant veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra cinko oksido, kurio atveju jis siektų maždaug 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Žemės ir vandens komponentuose, taikant atitinkamai blogiausio atvejo ir mažesnį cinko naudojimo rodiklius, rizika (RK >1) buvo nustatyta pagal 4 iš 19 scenarijų ir pagal 5 iš 15 scenarijų nuo 2060 m. Pagal du iš FOCUS scenarijų (rūgštūs, smėliniai dirvožemiai) rizikos koeficientai, esant abiem apkrovos vertėms, visais laiko momentais buvo >1. Rizika buvo nustatyta pagal visus FOCUS nuosėdų scenarijus, esant abiem apkrovos vertėms visais laiko momentais. Gutal keliamos rizikos aplinkai įvertinimo rezultatai atspindi EFSA išvadą dėl cinko, t. y. šios medžiagos naudojimas kelia nerimą dėl galimo poveikio aplinkos vandens komponentui (įskaitant nuosėdas), o rūgštūs, smėliniai ir gerai drenuojami dirvožemiai yra jautriausi šiems procesams.

Siekiant tiksliau apibrėžti riziką, kylančią esant naudojimo rodikliams, kurie ypač svarbūs naudojant Gutal (8,2 kg cinko ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg cinko ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg cinko ha⁻¹ a⁻¹ ir 2,8 kg cinko ha⁻¹ a⁻¹), rizikos koeficientai buvo ekstrapoliuoti (tiesiškai) iš 4 ir 7 kg cinko ha⁻¹ a⁻¹ naudojimo rodiklių. Tokia tiesinė ekstrapoliacija kelia abejonių, nes susiję procesai nėra tiesiniai. Iš pateiktos informacijos matyti, kad esama paklaidų ir kad rizikos nuosėdų komponentui vertinime bei esant nedidelėms apkrovos vertėms, jos yra didesnės. Nepaisant šių neaiškumų, atsižvelgiant į veikliosios medžiagos, kaip neorganinės molekulės, pobūdį ir sunkumus, kurių iškilo vertinant junginio, kuris neištrauktas į šiuo metu patvirtintas CVMP ir VICH gaires, keliamą riziką aplinkai, galima sutikti, kad apytikrės PEC vertės,

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](#)

ekstrapoliuotos iš rezultatų, gautų taikant IDMM, pagrįstai atspindi Gutar naudojimo poveikį aplinkai, vertinant šio vaisto keliamą riziką.

Kadangi, nepateikus IDMM, PEC verčių kiekviename komponente negalima patikrinti, jos atrodo pakankamai konservatyvios, nes vertinamas pagrįstas blogiausio atvejo poveikio scenarijus, t. y. jei neatmieštas mėšlas būtų nuolat naudojamas iki 2060 m. Kalbant apie PEC vertes nuosėdose, kadangi į kaupimosi faktorius (pvz., cinko nusodinimą, pakartotinį suspendavimą ir palaidojimą) neatsižvelgiama, daroma prielaida, kad suspenduotos nuosėdos yra nusėdusios nuosėdos, ir neatsižvelgiama į rūgštyje lakių sulfidų kiekius. Rūgštyje lakių sulfidų kiekiai gali sumažinti cinko biologinį įsisavinamumą ir, nors tie kiekiai yra kintami, jei susidaro cinko sulfidai, iki pastebint nepageidaujamą poveikį, PNEC vertės gali būti gerokai viršytos.

Dėl konservatyvios PNEC (neatsižvelgiant į biologinį įsisavinamumą) ir PEC derinio nuosėdose esančio cinko, keliamą riziką gali būti pervertinta. Mažiausiai abejojama dėl pagal IDMM nustatytų PEC verčių dirvožemio komponente, šiek labiau abejojama dėl PEC verčių paviršiniuose vandenyse ir dar labiau – dėl PEC verčių nuosėdose. Vis dėlto, akivaizdu, kad visuose komponentuose arba tuo pat (nuosėdose), arba galiausiai (dirvožemyje, požeminiame ir paviršiniame vandenyje) rizikos koeficientai bus viršyti, ir šią riziką būtina mažinti. Kadangi cinkas yra metalas, įprastos bendro pobūdžio prielaidos dėl skilimo šiuo atveju netaikytinos, todėl, viršijus kritines koncentracijos ribas, šią riziką bus sunku sumažinti.

Apskritai, akivaizdu, kad ilgą laiką, nuolat naudojant veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra cinko, dalis cinko palaipsniui pateks į aplinką. Nesvarbu, koks modelis ir naudojimo rodikliai naudojami, rizika aplinkai yra numatyta ($RK \geq 1$) ir tai tik laiko klausimas, kada ši rizika kils visuose aplinkos komponentuose, jeigu veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, gydytų kiaulių mėšlu bus tręšiama žemė.

Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros dėl Gutar (EMA/V/A/108) metu patvirtinamųjų cinko kaupimosi dirvožemiuose lauko tyrimų nepateikta. Šios kreipimosi procedūros tikslais ir siekdamas pagrįsti cinko, kuris kaip veterinarinis vaistas *per os* naudojamas maistiniams gyvūnams, keliamos rizikos vertinimą, Bak et al (2015 m.)²² 28 metus tyrė dirvos tręšimo kiaulių srutomis poveikį. Iš duomenų buvo matyti, kad kiaulių srutomis laistant dirvą, dirvožemyje reikšmingai padidėjo cinko koncentracija, ypač paskutiniu stebėjimo laikotarpiu (1998–2014 m.). 45 proc. visų dirvožemio ėminių PNEC vertės jau buvo viršytos. Smėliniuose dirvožemiuose PNEC vertės buvo viršytos 66 proc. visų atvejų. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad į biologinį įsisavinamumą nebuvo atsižvelgta, bet šiame tyrime naudotos PNEC vertės buvo didesnės (ne toks blogas atvejis, angl. *less worst case*) už nurodytas EU RAR ir kad kasmet į dirvą išberiamo mėšlo kiekis buvo apskaičiuotas remiantis 140 kg/N/ha per metus, o tai yra „ne toks blogas atvejis“, kaip ES jautriems dirvožemiams nustatyta 170 kg/N/ha per metus riba. Be to, autoriai priėjo prie išvados, kad dėl šiuo metu Danijos kaulininkystės sektoriuje naudojamo cinko iš laukų, kurie tręšiami kiaulių srutomis, cinkas gali patekti į vandens komponentus tokios koncentracijos, kuri gali kelti pavojų vandens organizmams. Šis Danijos nacionalinis stebėsenos tyrimas patvirtina taikant IDMM ir CVMP gaires gautus rezultatus, iš kurių matyti, kad naudojant veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra cinko oksido, dirvožemyje reikšmingai padidėja cinko koncentracija (ir tai galiausiai turi įtakos cinko koncentracijai vandenyje). Faktiškai maždaug 30 proc. viso mėšle esančio cinko kiekio jame atsiranda dėl naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido. Vien dėl šių 30 proc. Danijos dirvožemiams kylanti rizika jau patvirtinta.

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](#)

Rizikos mažinimo priemonės

Nors esama neaiškumų dėl taikant IDMM gautų rezultatų tiesinės ekstrapoliacijos, PEC vertės, ekstrapoliuotos iš rezultatų, gautų taikant IDMM, pagrįstai atspindi veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, naudojimo maistiniams gyvūnams poveikį aplinkai vertinant šių vaistų keliamą riziką. Šiuo metu neaišku, koks mėšlo naudojimo rodiklis būtų pagrįstas blogiausio atvejo poveikio scenarijus. Nepaisant to, visuose komponentuose pagal kai kuriuos scenarijus rizika buvo nustatyta esant kiekvienam tirtam naudojimo rodikliui. Vertinant šių vaistų naudojimą, šiuo metu galiojančias ES taisykles dėl tręšimo mėšlu ir gerąją žemės ūkio praktiką šiuo klausimu, taip pat į tai, kaip paskirties gyvūnai laikomi ir kaip tvarkomas mėšlas, pasiūlytomis rizikos mažinimo priemonėmis (praskiesti mėšlą ir laikytis tam tikro atstumo iki paviršinio vandens telkinių) – nors jos atitinka CVMP/VICH gaires (CVMP/VICH/790/03) ir buvo rekomenduotos Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros dėl Gutal (EMA/V/A/108) metu, siekiant sumažinti cinko kaupimąsi kiekviename komponente – nepavyks užtikrinti, kad jau neišvengiama ir būsima rizika aplinkai, kuri buvo nustatyta atlikus rizikos vertinimą, būtų veiksmingai pašalinta, ir jos tik pristabdys aplinkoje susikaupusio bendro cinko kiekio didėjimą (t. y. pailgės laikas, per kurį PEC viršys PNEC vertės). Tai taikytina ne tik tiems ūkiams, kuriuose neįmanoma skiesti mėšlo, bet ir tiems ūkiams, kuriuose mėšlą skiesti galima. Nors pirmiau minėtos kreipimosi procedūros dėl Gutal metu galimybė mėšlu netręšti to paties žemės ploto kelis metus iš eilės siekiant sulėtinti cinko kaupimąsi buvo vertinama kaip galima rizikos mažinimo priemonė ir nepaisant to, kad ji atitiko CVMP svarstymų dokumente dėl rizikos mažinimo priemonių²³ nustatytus kriterijus, ją gali būti sunku įgyvendinti – ne tik tais atvejais, kai gali nebūti galimybės apdorotą mėšlą išberti skirtinguose žemės plotuose, bet ir dėl prekybos mėšlu tarp valstybių narių ir dėl to, kad mėšlas, kuriame yra didelė cinko oksido koncentracija, gali būti išbertas į jautrius dirvožemius.

Dėl rizikos mažinimo priemonės – laikytis vietos arba nacionalinių taisyklių dėl mažiausio atstumo nuo atviro vandens telkinio, kurio reikia laikytis beriant mėšlą į dirvą, CVMP nusprendė, kad ši priemonė užkirstų kelią tik tiesioginiam cinko patekimui į vandens kanalus, bet neužtikrintų, kad, išplovus dirvožemį ir įvykus nuotėkiui, cinkas nepasiektų paviršinio ir geriamojo vandens.

Dėl šių priežasčių CVMP laikosi nuomonės, kad, atsižvelgiant į visus turimus duomenis, pirmiau minėtų dviejų rizikos mažinimo priemonių nepakanka, siekiant veiksmingai kontroliuoti riziką aplinkai, kuri buvo nustatyta pagal nuolat per metus dėl žemės ūkio paskirties žemės tręšimo mėšlu dirvožemyje susikaupiantį cinko kiekį. Jeigu veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, gydytų kiaulių mėšlas bus beriamas į dirvą, minėtos rizikos mažinimo priemonės tik pristabdys nustatytą visiems aplinkos komponentams kylančią riziką.

Atsparių bakterijų selekcijos (bendros selekcijos) rizika

Remiantis neseniai paskelbtais duomenimis, gyvulininkystėje naudojamas cinkas dėl susietojo atsparumo gali skatinti atsparumo antibiotikams plitimą. Keli paskelbti tyrimai patvirtino (atlikus bandymus *in vivo* arba ištyrus aplinkoje rastus izoliatus) pašaro papildymo didelėmis cinko dozėmis sąsają su atsparumo antimikrobinėms medžiagoms paplitimu. Tačiau dėl turimų žinių spragų šių nustatytų faktų svarba gyvūnų ir visuomenės sveikatai tebėra neaiški.

Rečiau naudojant antimikrobines medžiagas nujunkytų paršelių viduriavimui gydyti, selekcinis spaudimas atsparumui antimikrobinėms medžiagoms atsirasti veikiausiai bus mažesnis. Tačiau galimo retesnio antimikrobinų medžiagų naudojimo dėl cinko oksido naudojimo šiuo atveju negalima vertinti kaip „papildomos naudos“. Cinko oksido naudojimas gali paskatinti bakterijų, kurios ekspresuoja atsparumo cinkui genus, selekciją. Nustatyta, kad atsparumo cinkui genas *czrC* aptinkamas meticilinui atsparaus auksinio stafilokoko (MRSA) kasetėje *Staphylococcus spp.* chromosomoje (angl. *SCCmec*) ir

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

nustatyta, kad cinko naudojimas lemia šį geną turinčio MRSA bendrą selekciją (Cavaco *et al.*, 2010 m.)²⁴. Tačiau atrodo, kad MRSA paplitimo padidėjimas cinko oksidą naudojant paršeliams yra iš dalies praeinantis reiškinys (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Remiantis *E. coli* tyrimu (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶ pašaro papildymas cinku taip pat gali turėti tiesioginės įtakos bakterijų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms charakteristikoms, veikiant kitiems mechanizms. Tačiau reikia atlikti daugiau tyrimų, kad būtų galima užpildyti likusias duomenų spragas šioje srityje ir patvirtinti tokį poveikį.

Šiuo metu išsamus rizikos vertinimas, kuriame būtų analizuojama rizika, siejama su atsparumo antimikrobinėms medžiagoms bendra- selekcija panaudojus cinko oksidą, neatliktas. Todėl nesant išsamesnių duomenų, nėra galimybės išsamiau įvertinti nei visuomenės, nei gyvūnų sveikatai keliamos rizikos. Pateikti duomenys rodo pavojų žmonių ir gyvūnų sveikatai, bet šiuo metu kiekybiškai įvertinti šios rizikos neįmanoma.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Naudos vertinimas

Tiesioginė terapinė nauda

Pateikti duomenys patvirtina, kad veterinarinį vaistą, kurio sudėtyje yra cinko oksido, galima naudoti siekiant išvengti nujunkytų paršelių viduriavimo, jį naudojant 14 dienų po 100 mg/kg KS per parą (tai atitinka 2500 ppm į pašarą dedamo cinko). Tarp turimų duomenų nebuvo daugiacentrio GKP pagrįsto lauko tyrimo, kuris būtų atliktas kelyje Europos geografinėse vietovėse ir su gyvūnais, kurie būtų auginami taikant įvairią ūkininkavimo praktiką.

Rekomenduojama naudojimo trukmė

Remiantis turima informacija, 12–14 dienų vaisto naudojimo trukmė, siekiant išvengti nujunkytų paršelių viduriavimo, yra pagrįsta. Atrodo, kad vieną savaitę naudojamas vaistas nepakankamai veiksmingas, o ilgesnė nei 14 dienų jo naudojimo trukmė taip pat nepagrįsta.

Apsauginio poveikio trukmė

Apsauginio poveikio trukmė buvo tiriama atliekant tik vieną tyrimą (Johansen *et al.*, 2007 m.), kurio metu kontrolinis stebėjimas buvo tęsiamas maždaug 41 dieną. Tačiau nuo 14-os dienos, kai cinko oksido nebebuvo dedama į pašarą, jį pradėta papildyti rūgštimis, dėl šios priežasties kontrolinio stebėjimo laikotarpiu nebuvo galimybės įvertinti kiekvieno iš šių komponentų poveikio. Todėl tebėra neaišku, ar, nutraukus gydymą, teigiamas cinko oksido poveikis išlieka.

Konkrečių sąlygų nustatymas

- Atliekant daugumą tyrimų, kurie buvo pateikti, pasireiškusio viduriavimo etiologija nebuvo nustatyta. Todėl specifinis poveikis (kai kuriems patogenams) arba nespecifinis poveikis (vietinis poveikis virškinamajam traktui) nėra visiškai ištirtas. Taigi, atrodo, kad indikacija turėtų apsiriboti nespecifinio viduriavimo po nujunkymo, t. y. tam tikromis veisimo sąlygomis taikomos nujunkymo praktikos sukkelto viduriavimo, prevencija. Vis dėlto, kadangi neįmanoma numatyti, kurie gyvūnai pradės viduriuoti, o kurie ne, išlieka galimas per dažno cinko oksido naudojimo pavojus, nes kai

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.

kuriais atvejais paršelių viduriavimas jų nujunkymo laikotarpiu yra laikinas reiškinys ir tas viduriavimas yra nestiprus ir neturi poveikio bendrai gyvūnų sveikatos būklei.

- Remiantis pateiktais tyrimais, didelėmis dozėmis į pašarą įmaišomo cinko oksido veiksmingumas buvo įrodytas su nujunkytais 3–4 savaičių paršeliais, laikomais tam tikromis veisimo sąlygomis (intensyvus veisimas, laikymas uždaruose pastatuose, grupėmis garduose kartu su skirtingų vadų (skirtingos kilmės) paršeliais, ankstyvas atskyrimas nuo paršavedės, staigus perėjimas nuo pieno prie šėrimo grūdiniu pašaru). Veiksmingumas su vėliau nujunkytais paršeliais ne tokio intensyvaus veisimo sąlygomis taip pat nepatvirtintas dokumentais.
- Kadangi nebuvo pateiktas daugiacentris lauko tyrimas, kuris būtų atliktas įvairiose Europos šalyse vadovaujantis GKP, siekiant ištirti tokių vaistų veiksmingumą įvairiomis lauko sąlygomis, indikacijos „viduriavimas po nujunkymo“ negalima sukonkretinti ir negalima padaryti išvadų dėl šių vaistų veiksmingumo, kai žinoma, kad viduriavimą sukėlė konkretus (-ūs) patogenas (-ai), arba kai jis pasireiškia kitomis aplinkybėmis, pvz., ne 3–4 savaičių nujunkytiems paršeliams. Šiuo metu vis dar sunku apibrėžti aplinkybes, kuriomis vaistai, kurių sudėtyje yra cinko oksido, būtų naudingi arba nenaudingi.

Nujunkytų paršelių viduriavimo gydymas

Nesant duomenų, indikacija „nujunkytų paršelių viduriavimo gydymas“ yra nepagrįsta.

Cinko oksido ir kolistino arba sulfaquanidino derinys

Remiantis pateiktais duomenimis, atsižvelgiant į tai, kad gydant tikslinio (-ių) patogeno (-ų) sukeltą viduriavimą ir taikant jo metafilaktiką, rekomenduojama naudoti antimikrobinę medžiagą, derinių su cinko oksidu, kuriuos rekomenduota naudoti siekiant išvengti laikotarpiu po nujunkymo pasireiškiančio nespecifinio viduriavimo, naudojimas yra nepagrįstas.

Papildoma nauda

Visuotinio antibiotikų naudojimo mažinimas

Cinko oksidas ne vienus metus įregistruotas daugelyje ES valstybių narių, ir kai kuriose iš šių šalių sukaupta patirtis leidžia manyti, kad cinko oksido naudojimą galima susieti su mažiau nei anksčiau tikėtasi sumažėjusiu kolistino naudojimu; be to, gali būti, kad gyvulininkystėje naudojamas cinkas turi įtakos dėl susietojo atsparumo didėjančiam atsparumo antibiotikams paplitimui.

Pateikta labai nedaug duomenų apie galimą cinko oksido naudojimo įtaką mažėjančiam antibiotikų naudojimui, todėl šiuo klausimu negalima padaryti jokių išvadų.

Rizikos vertinimas

Atsparumas antimikrobinėms medžiagoms

Remiantis neseniai paskelbtais duomenimis, gyvulininkystėje naudojamas cinkas dėl susietojo atsparumo gali skatinti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms (MRSA) plitimą. Keli paskelbti tyrimai patvirtino (atlikus bandymus *in vivo* arba ištyrus aplinkoje rastus izoliatus) stiprią pašaro papildymo didelėmis cinko dozėmis sąsają su antimikrobinėms medžiagoms atsparių bakterijų paplitimo padidėjimu. Atrodo, kad didelėmis dozėmis naudojamas cinko oksidas gali lemti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms bendrą selekciją – reiškinį, kuris buvo nustatytas *in vivo* tiriant su galvijais siejamą ST398 padermės MRSA (angl. LA-MRSA ST398). Tačiau toks poveikis buvo nustatytas tik ankstyvame gydymo etape.

Šiuo metu išsamus rizikos vertinimas, kuriame būtų analizuojama rizika, siejama su atsparumo antimikrobinėms medžiagoms bendra selekcija panaudojus cinko oksidą, neatliktas. Todėl nesant išsamesnių duomenų, nėra galimybės išsamiau įvertinti nei visuomenės, nei gyvūnų sveikatai keliamos

rizikos. Pateikti duomenys rodo pavojų žmonių ir gyvūnų sveikatai, bet šiuo metu kiekybiškai įvertinti šios rizikos neįmanoma.

Toleravimas

Saugumo paskirties gyvūnams tyrimas buvo atliekamas naudojant rekomenduojamą dozę (14 dienų po 100 mg/kg KS per parą), tačiau reikšmingų šalutinių reiškinių nenustatyta. Naudojant didesnę dozę (x3, 28 dienas), gyvūnams nustatyti reikšmingi šalutiniai reiškiniai (poveikis augimo greičiui, klinikiniai požymiai). Saugumo riba galima laikyti 3 kartus rekomenduojamos dozės neviršijančią dozę.

Aplinka

Iš duomenų matyti, kad kasmet dirvą tręšiant mėšlu iš ūkių, kuriuose gyvūnai gydomi veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, cinkas palaipsniui nuolat kaupiasi dirvožemio, vandens ir nuosėdų sistemose. Dėl esminių cinko savybių (nelakumo ir neskaidumo), tai, kad gydytų gyvūnų mėšlu nuolat tręšiant žemę, ilgainiui gali būti viršytos PNEC vertės, yra svarbus nerimą dėl poveikio aplinkai, ypač pažeidžiamiausių tipų dirvožemiams (rūgštiems, lengvai drenuojamiems, smėliniams) ir vandens komponentų organizmams, keliantis klausimas. Cinko koncentracijos dirvožemyje padidėjimas ir dėl to iškilęs pavojus pasirinktiems aplinkos komponentams šiame vertinime nustatytas atsižvelgiant tik į tą cinko ekspoziciją, kurią lemia veterinarinių vaistų naudojimas. Šiame rizikos aplinkai vertinime neatsižvelgta į galimą papildomą ekspoziciją, kurią lemia, pvz., naudojami maisto priedai su cinku ar kiti pramoniniai šaltiniai. Šiuo metu būtų sunku esamomis technologijomis išvalyti sunkiaisiais metalais, kaip antai cinku, užterštas dirvožemio ir vandens sistemas. CVMP pripažįsta, kad cinko, kuris patenka į dirvožemį kartu su mėšlu, dalį įsisavins augalai ir jis gali mineralizuotis ir pavirsti į patvarius kompleksus dirvožemio dalelėse, taigi, jis neįsisavinamas.

Jeigu artimiausioje ateityje šiuo metu taikoma praktika nepasikeis ir dirva toliau bus nuolat tręšiama gydytų gyvūnų mėšlu, iki 2060 m. rizika aplinkai (kai RK vertės >1) bus nustatyta pagal 4 iš 19 dirvožemio scenarijų, pagal 5 iš 15 paviršinio vandens scenarijų ir pagal visus 15 nuosėdų scenarijų. Ankstesniame etape (2020 m.) rizika aplinkai bus nustatyta pagal du iš 15 paviršinio vandens scenarijų (rūgštūs, smėliniai dirvožemiai) ir pagal visus 15 nuosėdų scenarijų. Vis dėlto, atkreipiamas dėmesys į tai, kad rizikos nuosėdų komponentui vertinimas kelia daug daugiau neišskumų, nei dirvožemio ar paviršinio vandens komponentams, kadangi buvo sunkiau įvertinti biologinio įsisavinamumo įtaką.

Informaciją apie šią cinko kaupimosi žemės ūkio tikslais naudojamame dirvožemyje dėl veterinarijoje naudojamo cinko oksido tendenciją neseniai pateikė *Bak et al.* (2015). Iš šioje ataskaitoje pateiktų dirvožemio stebėsenos Danijoje duomenų buvo matyti, kad kiaulių srutomis laistant dirvą, dirvožemyje reikšmingai padidėjo bendra cinko koncentracija, ypač paskutiniu stebėjimo laikotarpiu nuo 1998 iki 2014 m. 45 proc. visų dirvožemio ėminių PNEC vertės jau buvo viršytos. Smėliniuose dirvožemiuose PNEC vertės buvo viršytos 66 proc. visų atvejų. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad šiame tyrime naudotos PNEC vertės pritaikytos atsižvelgiant į Danijos aplinkybes ir kitose Europos dalyse, kuriose vyrauja kitų rūšių dirvožemiai, jos gali būti mažesnės (dar blogesnis atvejis, angl. *more worst-case*). Šio ataskaitos autoriai taip pat priėjo prie išvados, kad dėl šiuo metu Danijos kiaulininkystės sektoriuje naudojamo cinko iš laukų, kurie tręšiami kiaulių srutomis, cinkas gali patekti į vandens komponentus tokios koncentracijos, kuri gali kelti pavojų vandens organizmams.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Visuose komponentuose pagal kai kuriuos scenarijus rizika buvo nustatyta esant kiekvienam tirtam naudojimui rodikliui. Atsižvelgiant į šių vaistų naudojimą, šiuo metu galiojančias ES taisykles dėl tręšimo mėšlu ir gerąją žemės ūkio praktiką (GŽŪP) šiuo klausimu, taip pat į tai, kaip paskirties gyvūnai laikomi ir kaip tvarkomas mėšlas, pasiūlytomis rizikos mažinimo priemonėmis – nors jos atitinka CVMP/VICH gaires (CVMP/VICH/790/03) ir buvo pasiūlytos Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros dėl Gutal (EMEA/V/A/108) metu, siekiant

sumažinti cinko kaupimąsi kiekviename komponente – nepavyks užtikrinti, kad jau neišvengiama ir būsima rizika aplinkai, kuri buvo nustatyta atlikus rizikos vertinimą, būtų veiksmingai pašalinta, ir jos tik pristabdys aplinkoje susikaupusio bendro cinko kiekio didėjimą (t. y. pailgės laikas, per kurį PEC viršys PNEC vertes). Tai taikytina ne tik tiems ūkiams, kuriuose neįmanoma skiesti mėšlo, bet ir tiems ūkiams, kuriuose mėšlą skiesti galima. Minėtos procedūros dėl Gutal metu galimybė mėšlu netręšti to paties žemės ploto kelis metus iš eilės siekiant sulėtinti cinko kaupimąsi buvo vertinama kaip galima rizikos mažinimo priemonė. Nors ši priemonė atitinka CVMP svarstymų dokumente dėl rizikos mažinimo priemonių nustatytus kriterijus, ją gali būti sunku įgyvendinti – ne tik tais atvejais, kai gali nebūti galimybės apdorotą mėšlą išberti skirtinguose žemės plotuose, bet ir dėl prekybos mėšlu tarp ES valstybių narių ir dėl to, kad mėšlas, kuriame didelė cinko oksido koncentracija, gali būti išbertas į jautrius dirvožemius.

Dėl rizikos mažinimo priemonės – laikytis vietos arba nacionalinių taisyklių dėl mažiausio atstumo nuo atviro vandens telkinio, kurio reikia laikytis beriant mėšlą į dirvą, CVMP nusprendė, kad ši priemonė užkirstų kelią tik tiesioginiam cinko patekimui į vandens kanalą, bet neužtikrintų, kad, išplovus dirvožemį ir įvykus nuotėkiui, cinkas nepasiektų paviršinio vandens ir geriamojo vandens.

Dėl šios priežasties CVMP laikosi nuomonės, kad vien minėtų rizikos mažinimo priemonių nepakanka, siekiant kontroliuoti riziką aplinkai, kuri buvo nustatyta pagal kasmet dėl žemės ūkio paskirties žemės tręšimo mėšlu dirvožemyje susikaupiantį cinko kiekį. Jeigu veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, gydytų kiaulių mėšlas bus beriamas į dirvą, net jei bus taikomos pirmiau minėtos rizikos mažinimo priemonės, tai tik laiko klausimas, kada ši rizika bus nustatyta visuose aplinkos komponentuose.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Laikomasi nuomonės, kad cinko oksidas yra naudingas siekiant išvengti nujunkytų paršelių viduriavimo (t. y. sumažinti laikotarpį po nujunkymo pasireiškiančio viduriavimo atvejų skaičių). Šis teigiamas cinko oksido poveikis buvo įrodytas, kai šis vaistas buvo naudojamas 12–14 dienų po nujunkymo po 100 mg/kg KS per parą (tai atitinka 2500 ppm į pašarą dedamo cinko).

Pateiktais duomenimis negalima pagrįsti nujunkytų paršelių viduriavimo gydymo indikacijos.

Saugumo paskirties gyvūnams riba naudojant minėtą dozę yra palyginti nedidelė, bet priimtina.

Remiantis neseniai paskelbtais duomenimis, gyvulininkystėje naudojant cinką, dėl atsparumo antimikrobinėms medžiagoms genų bendros selekcijos gali padidėti antibiotikams atsparių bakterijų paplitimas. Keli paskelbti tyrimai, kurių metu buvo atlikti bandymai *in vivo* arba tirti aplinkoje rasti izoliatai, patvirtino pašaro papildymo didelėmis cinko dozėmis sąsają su antimikrobinėms medžiagoms atsparių bakterijų (LA-MRSA) arba daugeliui vaistų atsparių bakterijų klonų (*E. coli*) paplitimu. Šiuo metu išsamus rizikos vertinimas, kuriame būtų analizuojama rizika, siejama su atsparumo antimikrobinėms medžiagoms bendra selekcija panaudojus cinko oksidą, neatliktas. Todėl nesant išsamesnių duomenų, nėra galimybės išsamiau įvertinti nei visuomenės, nei gyvūnų sveikatai keliamos rizikos. Pateikti duomenys rodo pavojų žmonių ir gyvūnų sveikatai, bet šiuo metu kiekybiškai įvertinti šios rizikos neįmanoma.

Dėl cinko kaupimosi kylanti rizika nustatyta visuose aplinkos komponentuose – iš karto tokia rizika kyla nuosėdų komponentui, taip pat kai kurių rūšių dirvožemio ir paviršinio vandens komponentams, vėliau – kitų rūšių dirvožemio ir gruntinio bei paviršinio vandens komponentams. Cinkas neskyja aplinkoje ir aplinkoje susidariusią cinko apkrovą sunku sumažinti taikant esamas technologijas.

CVMP laikosi nuomonės, kad rizikos mažinimo priemonių nepakanka, siekiant kontroliuoti riziką aplinkai, kuri buvo nustatyta pagal kasmet dėl žemės ūkio paskirties žemės tręšimo mėšlu dirvožemyje susikaupiantį cinko kiekį.

Todėl 2016 m. gruodžio mėn. įvykusiame posėdyje CVMP nusprendė, kad bendras maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, kadangi cinko oksido nauda siekiant išvengti kiaulių viduriavimo nėra didesnė už aplinkai keliamą riziką. Komitetas pripažino, kad cinko naudojimas siejamas su atsparumo bendros selekcijos rizika, bet šiuo metu kiekybiškai įvertinti šios rizikos neįmanoma.

4. Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2016 m. gruodžio 8 d. paskelbus CVMP nuomonę dėl šios kreipimosi procedūros, keli registruotojai (bendrovės „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.“ ir „Vetpharma Animal Health S.L.“) paprašė pakartotinai išnagrinėti priimtą CVMP nuomonę.

Argumentai, kuriais pagrįstas registruotojų prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, buvo pateikti iki 2017 m. vasario 6 d.

Kai kurios registruotojų nurodytos prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastys buvo susijusios su procedūrinėmis ir teisinėmis aplinkybėmis. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad CVMP yra mokslinis komitetas ir, kadangi jis veikia vadovaudamasis Sąjungos teisės aktais, kuriais reglamentuojami veterinariniai vaistai, jis negali aptarti konkrečių teisės aktuose nustatytų administracinių procedūrų procedūrinių ir teisinių aspektų privalumų. Taigi, procedūrinės ir teisinės aplinkybės nėra CVMP kompetencijos sritis, todėl šios kreipimosi procedūros metu, pakartotinai svarstydamas priimtą nuomonę, CVMP aptarė tik mokslinius argumentus, kuriais registruotojai pagrindė savo prašymą pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę.

Komiteto išvados dėl klausimų, iškeltų registruotojų prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę moksliniame pagrinde, pateikiamos toliau.

„aniMedica GmbH“

Moksliniuose argumentuose, kuriais remdamasi bendrovė „aniMedica“ prašė pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, visas dėmesys buvo sutelktas į naudą, siejamą su jų gaminamų produktų (veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra kolistino sulfato ir cinko oksido) naudojimu, atsparumo genų selekcijos (bendros selekcijos) riziką ir su jų produktų naudojimu siejamą riziką aplinkai.

Atsižvelgiant į „aniMedica“ veterinarinių vaistų dozavimą (1 g produkto/5 kg KS per parą ir tai atitinka 5 mg kolistino sulfato ir 96 mg cinko oksido/kg KS, 5–7 dienas), cinko koncentracija pašare bus 3000 ppm (maždaug 2400 ppm cinko). CVMP patvirtino, kad tokia koncentracija naudojamo cinko oksido negalima laikyti tik pagalbine medžiaga ir kad, be kita ko, atsižvelgiant į minėtuose vaistuose (Enteroxid N AMV aniMedica ir aniMedica Enteroxid N) esantį didelį cinko oksido kiekį, net nereikia svarstyti, ar ši medžiaga turėtų būti laikoma pagalbine arba veikliąja medžiaga. Be to, paršeliai nujunkomi 3–4 savaičių amžiaus (t. y. kai jie sveria 7–8 kg), tačiau paraiškoje dėl minėtų veterinarinių vaistų nurodytos kiaulės iki 40 kg KS. Klinikinė cinko oksido svarba siekiant sumažinti *E. coli* sukeliama viduriavimo atvejų skaičių šių sunkesnių kiaulių populiacijoje neištirta. Komitetas laikėsi nuomonės, kad vienkomponenčio kolistino preparato pakaktų siekiant sumažinti klinikinio viduriavimo atvejų skaičių, vaistą naudojant septynias dienas maždaug tuo laiku, kai paršeliai yra nujunkomi ir kai *E. coli* sukeltas viduriavimas yra pirminė viduriavimo priežastis. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nepateikta jokios informacijos, kuria remiantis būtų galima pagrįsti septynių dienų cinko oksido naudojimo trukmę. Atliekant tyrimus, kurių metu rekomenduojama cinko oksido doze paršelių pašaras buvo papildomas tik septynias dienas, reikšmingo poveikio nenustatyta.

CVMP laikėsi nuomonės, jog, atsižvelgiant į tai, kad gydant tikslinio (-ių) patogeno (-ų) sukeltą viduriavimą ir taikant jo metafilaktiką, rekomenduojama naudoti antimikrobinę medžiagą, derinių su cinko oksidu, kuriuos rekomenduota naudoti siekiant išvengti laikotarpiu po nujunkymo pasireiškiančio nespecifinio viduriavimo, naudojimas yra nepagrįstas.

Registruotojas teigia, kad su didelėmis dozėmis vartojamu cinku susijusios abejonės dėl atsparumo antimikrobinėms medžiagoms neaktualios jų gaminamų vaistų atveju ir kad dauguma abejonių yra hipotetinės. CVMP nesutinka su šiais argumentais, kadangi naudojant registruotojo gaminamus vaistus, proporcingoji antimikrobinėms medžiagoms atsparių bakterijų selekcijos rizika yra tokia pati, kaip naudojant vienkomponenčius vaistus su cinko oksidu.

CVMP negali pritarti registruotojo teiginiui, kad vertinant aplinkai keliamą riziką, turėtų būti atsižvelgiama tik į Vokietijoje esančias sąlygas, kadangi, vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, šie vaistai įregistruoti tik šioje valstybėje narėje. CVMP laikosi nuomonės, kad kadangi vaistai Enteroxid įtraukti į šią Direktyvos 2001/82/EC 35 straipsnyje numatytą procedūrą dėl maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, toks argumentas nepriimtinas. Registruotojas daro išvadą, kad naudojant šiuos vaistus Vokietijoje į aplinką patenkančio cinko oksido kiekis yra gerokai mažesnis, nei naudojant kitus susijusius vaistus, ir jis neviršija nustatyto cinko kiekio, kurį kasmet Vokietijoje leidžiama išleisti į aplinką. Vis dėlto, nors registruotojas teigia, kad naudojant jų gaminamus vaistus, cinko ekspozicija aplinkoje ir į aplinką kasmet patenkantis jo kiekis yra mažesnis, palyginti su kitais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, jis nepateikė duomenų, kuriais pagrįstas kiekybinis rizikos vertinimas, ir neatsižvelgė į tai, kad jų išvada dėl nedidelio į aplinką patenkančio cinko oksido kiekio pagrįsta šių vaistų naudojimu 3–4 savaičių (7–8 kg) paršeliams, o paraiškoje dėl šio registruotojo gaminamų vaistų nurodytos kiaulės iki 40 kg/KS, todėl, gydant daugiau sveriančias kiaules, cinko apkrova aplinkoje taip pat būtų didesnė. Taigi, CVMP laikosi nuomonės, kad remiantis pirmiau pateiktu visų vienkomponenčių vaistų su cinko oksidu keliamos rizikos aplinkai vertinimu, galima numatyti ir vaistų Enteroxid naudojimo ES keliamą riziką aplinkai.

„Huvepharma N.V.“

Moksliniuose argumentuose, kuriais remdamasi bendrovė „Huvepharma“ prašė pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, visas dėmesys buvo sutelktas į aplinkai keliamą riziką. CVMP nepritaria registruotojo teiginiui, kad Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos procedūros dėl Gutal (EMA/V/A/108) metu atliktas pirminis naudos ir rizikos santykio vertinimas buvo teigiamas. Minėtos kreipimosi procedūros metu CVMP neatliko išsamaus naudos ir rizikos santykio vertinimo ir, nors į terapinę Gutal naudą nebuvo atsižvelgta, nes tai yra generinis vaistas, ir pritarta, kad jis yra biologiškai ekvivalentiškas referenciniam vaistui, pirminės kreipimosi procedūros metu jo kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, naudotojo saugumas, poveikis atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymuisi ir liekanos nebuvo vertinamos (atsižvelgiant į tos kreipimosi procedūros taikymo sritį).

Kalbant apie prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, registruotojas sutelkia dėmesį į tai, kas, jo nuomone, yra neįtikinami neseniai atlikto Danijos dirvožemio stebėsenos tyrimo rezultatai. CVMP sutinka, kad vien šio tyrimo nepakanka kaip įrodymo, kad kiaulininkystėje naudojamas cinko oksidas kelia riziką aplinkai. Vis dėlto šis tyrimas patvirtina daugybę įrodymų, kad cinko oksidą naudojant kiaulininkystėje kaip veterinarinį vaistą, jis palaipsniui kaupsis žemės ūkio paskirties žemės dirvožemiuose, kol galiausiai saugi cinko koncentracija bus viršyta ne tik dirvožemyje, bet ir nuosėdų bei vandens sistemose. Registruotojas taip pat nusprendė aptarti biologinio įsisavinamumo dirvožemyje aspektus ir, naudodamas „Arche“ PNEC dirvožemyje skaičiuoklį, apskaičiavo biologiškai įsisavinamą PNEC (angl. PNEC_{bioavailable}) 19 Europos dirvožemių. Tačiau CVMP negalėjo patvirtinti PNEC verčių, kurias registruotojas pateikė kaip naudojant „Arche“ PNEC dirvožemyje skaičiuoklį apskaičiuotus rezultatus, pagrįstumo; be to, pirminio vertinimo metu CVMP

nebuvo pateikti atitinkami įvesties parametrai. CVMP pripažįsta biologinio įsisavinamumo svarbą vertinant metalų toksiškumą ir laikosi nuomonės, kad, nors taikant kitus modelius, gali būti atsižvelgta į biologiškai įsisavinamą cinko oksido dalį ir gali būti nustatytas šiek tiek kitoks terminas, kada (t. y. kuriais metais) rizika aplinkai turėtų pasireikšti, nė vienas modelis nepatvirtintų, kad kaip veterinarinis vaistas naudojamas cinko oksidas nekelia jokios rizikos aplinkai arba kad dirvožemyje esantis cinkas netaps biologiškai įsisavinamas dirvožemyje, vandenyje ar vandens florai ir faunai.

Registruotojas taip pat teigia, kad Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos procedūros dėl Gutal (EMA/V/A/108) metu pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės buvo nepagrįstai atmestos. CVMP atkreipia dėmesį į tai, kad, išsamiau apsvarsčius aplinkybes, susijusias su šiuo metu galiojančiomis ES taisyklėmis dėl tręšimo mėšlu ir gerąją žemės ūkio praktiką šiuo klausimu, taip pat tai, kaip laikomi paskirties gyvūnai ir kaip tvarkomas mėšlas, iš pradžių pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės sulėtintų cinko kaupimąsi kiekviename komponente. Vis dėlto tai tik pristabdytų aplinkoje susikaupusio bendro cinko kiekio didėjimą (t. y. pailgintų laiką, per kurį PEC viršytų PNEC vertes), bet, atsižvelgiant į esmines cinko savybes, rizikos mažinimo priemonėmis nepavyktų užtikrinti, kad atlikus rizikos vertinimą nustatyta trumpalaikė (2020 m.) rizika būtų veiksmingai pašalinta. Minėtos kreipimosi procedūros dėl Gutal metu galimybė mėšlu netręšti to paties žemės ploto kelis metus iš eilės siekiant sulėtinti cinko kaupimąsi buvo vertinama kaip galima rizikos mažinimo priemonė. Nors šią rizikos valdymo priemonę būtų galima laikyti atitinkančia CVMP svarstymų dokumente dėl rizikos mažinimo priemonių (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) nustatytus kriterijus, CVMP laikėsi nuomonės, kad praktiškai įgyvendinti šią rizikos mažinimo priemonę bus neįmanoma – tais atvejais, kai nebus galimybės apdorotą mėšlą išberti skirtinguose žemės plotuose arba ten, kur prekiaujama mėšlu. Be to, mėšlas, kuriame yra didelė cinko oksido koncentracija, gali būti išbertas į jautrius dirvožemius. Kalbant apie galimybę sumažinti riziką laikantis vietos arba nacionalinių taisyklių dėl mažiausio atstumo nuo atviro vandens telkinio, kurio reikia laikytis beriant mėšlą į dirvą, CVMP nusprendė, kad ši priemonė apribotų tik tiesioginį cinko patekimą į vandens kanalus, bet neužtikrintų, kad, išplovus dirvožemį ir įvykus nuotėkiui, cinkas nepasiektų paviršinio vandens. Dėl šių priežasčių CVMP laikosi nuomonės, kad, jeigu veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra cinko oksido, gydytų kiaulių mėšlas bus beriamas į dirvą, anksčiau Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatytos procedūros dėl Gutal (EMA/V/A/108) metu rekomenduotos rizikos mažinimo priemonės tik pristabdys nustatytą visiems aplinkos komponentams kylančią riziką.

„DSM Nutritional Products (UK) Ltd.“ ir „Provimi Ltd.“

Registruotojai informavo EMA, kad jie negavo oficialaus pranešimo apie jų gaminamų produktų (Pigzin ir ZincoTec) įtraukimą į šią 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą. Todėl, siekdamas apsaugoti šių registruotojų teises, CVMP atsižvelgė į pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu jų pateiktą informaciją.

Moksliniuose argumentuose, kuriais remdamosi bendrovės „MDSM Nutritional Products“ ir „Provimi“ prašė pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, visas dėmesys buvo sutelktas į cinko oksido veiksmingumą, atsparumo genų selekcijos (bendros selekcijos) riziką ir riziką aplinkai.

Registruotojai nepateikė pirminių savo bendrovių atliktų tyrimų ar klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti vaistų indikacijas ir dozę. Didžioji dalis teksto buvo susijusi su cinko oksido nauda sveikatai ir augimui. Tačiau vienintelės įregistruotos indikacijos yra paršelių viduriavimo gydymas ir kontrolė. Keli iš pateiktų mokslinių straipsnių, kurie buvo skirti vaisto dozei pagrįsti, buvo neaktualūs, nes juose buvo analizuojama arba cinko oksido nauda augimui, arba klinikiniai tyrimai, kurių metu buvo naudojamas ir cinko oksidas, ir antimikrobinės medžiagos. Todėl dėmesys sutelkiamas į *Poulsen* (1995 m.) ir *Holm* (1990 m.) atliktų tyrimų rezultatus²⁷. Atliekant kai kuriuos kitus tyrimus, paršelių

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

grupėje viduriavimo atvejų nenustatyta. Apskritai, kalbant apie registruotojų pateiktus bibliografinius šaltinius, nustatyta trūkumų, susijusių su taikytais tyrimo modeliais, dėl to šiais duomenimis negalima pagrįsti 2500 ppm cinko oksido dozės, kai vaisto dedama į pašarą 14 dienų po nujunkymo, kaip aprašyta patvirtintose indikacijose. Nepateikta nė vieno tyrimo gydymo indikacijai pagrįsti. Taigi, šiuo klausimu registruotojai nepateikė jokių papildomų duomenų, kurie pakeistų pirminę CVMP išvadą dėl veiksmingumo, t. y., nepaisant pateiktų duomenų trūkumų, laikomasi nuomonės, kad veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, veiksmingumas siekiant išvengti nujunkytų paršelių viduriavimo yra įrodytas.

CVMP pripažįsta, kad LA-MRSA reta infekcijų, kuriomis serga kiaulės, priežastis, bet tai yra nauja nerimą kelianti visuomenės sveikatos problema, nes kiaulės yra svarbios užkrato nešiotojos, o MRSA gali patekti į maisto produktus ir ja gali užsikrėsti su kiaulėmis kontaktuojantys žmonės (pvz., kiaulių augintojai, veterinarijos gydytojai, skerdyklų darbuotojai). Tai, kad LA-MRSA CC398 šiuo metu neturi didelio poveikio žmonių populiacijoms, nereiškia, kad neverta nerimauti dėl šio patogeno grėsmės visuomenės sveikatai.

Kalbant apie riziką aplinkai, registruotojai laikosi nuomonės, kad atlikdamas pirminį vertinimą, CVMP nenaudojo rizikos vertinimo metodikos, kuri buvo taikoma rengiant EU RAR dėl cinko, ir teigia, kad CVMP neatsižvelgė į mokslinėje literatūroje, kuri buvo paskelbta po EU RAR dėl cinko paskelbimo, pateiktus naujus duomenis apie tai, kaip metalų biologinio įsisavinamumo duomenis reikėtų įtraukti į rizikos vertinimą.

Registruotojai pateikė rizikos aplinkai vertinimą, kuriame a) aptartos nustatytos cinko koncentracijos (Danijos) dirvožemiuose vertės, bet neatsižvelgta į pakartotinai (kasmet) iš nebrandintų kiaulių srutų į dirvą patenkančią papildomą cinko kiekį, ir b) taikyti du biologinio įsisavinamumo duomenų įtraukimo į rizikos vertinimą metodai (vadinamasis papildomos rizikos metodas (angl. *added risk approach*) ir biologinio įsisavinamumo korekcijos metodas (angl. *bioavailability correction approach*)), nors CVMP nepritaria abiejų metodų derinimui. CVMP apskaičiavo $PEC_{dirvožemiuose}$, atsižvelgdamas į kiekvieną iš minėtų dviejų metodų atskirai. Iš gautų rezultatų matyti, kad taikant papildomos rizikos metodą, rizika nustatyta tiek moliniuose, tiek smėliniuose dirvožemiuose, PEC vertėms viršijant 26 mg/kg $PNEC_{dirvožemyje}$. Kita vertus, pagal biologinio įsisavinamumo korekcijos metodą ir taikant šį metodą bei turint omeny, kad biologinis įsisavinamumas priklauso nuo dirvožemio rūšies ir nuo laiko, kada cinkas pateko į dirvožemį (t. y. cinko senėjimo), tiek moliniuose, tiek smėliniuose dirvožemiuose biologiškai įsisavinama cinko dalis buvo mažesnė už 26 mg/kg $PNEC_{dirvožemyje}$ (16,3 mg/kg smėliniuose dirvožemiuose, 14,4 mg/kg – moliniuose dirvožemiuose).

Nepaisant čia aprašyto metodo, iš turimų duomenų matyti, kad jeigu cinko oksidas ir toliau kaip veterinarinis vaistas bus naudojamas kiaulininkystėje ir žemė bus toliau tręšiama mėšlu taip, kaip tai buvo daroma pastaraisiais metais, cinkas toliau kaupsis dirvožemio matricoje, todėl biologiškai įsisavinama cinko dalis dirvožemiuose didės ir galiausiai viršys $PNEC$.

CVMP priėjo prie išvados, kad taikant papildomos rizikos modelį:

- moliniuose dirvožemiuose cinkas jau kelia pavojų dirvožemiuose tarpstantiems organizmams;
- smėliniuose dirvožemiuose cinkas jau kelia pavojų dirvožemiuose tarpstantiems organizmams.

O taikant biologinio įsisavinamumo korekcijos metodą:

- moliniuose dirvožemiuose pavojų dirvožemyje tarpstantiems organizmams cinkas kels po maždaug 55 metų;
- smėliniuose dirvožemiuose pavojų dirvožemyje tarpstantiems organizmams cinkas kels po maždaug 31 metų.

Siekiant kontroliuoti šią riziką ir nustatyti atitinkamas rizikos mažinimo priemonės, registruotojai siūlo vaistų informacinius dokumentus papildyti keliais sakiniais apie mėšlo maišymą ir (arba) žemės tręšimą mėšlu. Tačiau, kaip minėta pirmiau, pirmiau pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės sulėtintų cinko kaupimąsi kiekviename aplinkos komponente, tačiau tai tik pristabdytų bendro aplinkoje susikaupusio cinko kiekio didėjimą (t. y. pailgintų laiką, per kurį PEC viršytų PNEC vertes), bet dėl esminių cinko savybių tokiomis priemonėmis nepavyktų užtikrinti, kad jau neišvengiama ir būsima rizika aplinkai, kuri buvo nustatyta atlikus rizikos vertinimą, būtų veiksmingai pašalinta.

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

Argumentuose, kuriais remdamiesi registruotojai prašė pakartotinai išnagrinėti priimtą CVMP nuomonę, visas dėmesys buvo sutelktas į atsparumo genų selekcijos (bendros selekcijos) riziką ir riziką aplinkai.

Nors registruotojai pripažįsta galimas veterinarinių vaistų su cinko oksidu sąsajas su daugeliui vaistų atspariomis bakterijomis (pvz., LA-MRSA, *E. coli*) ir aplinka, registruotojai laikosi nuomonės, kad jų gaminamų produktų nauda yra didesnė už jų keliamą riziką. Jie taip pat teigia, kad jų gaminami produktai padeda užtikrinti mažesnę antimikrobinių medžiagų naudojimo kiaušinių klastojimo mastą ir kad nustatytos rizikos nepavyks sumažinti iš rinkos pašalinant veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra cinko oksido. Registruotojai, nors ir pripažįsta, kad cinko kaupimasis kelia pavojų aplinkai, įgyvendinant Europos antimikrobinių medžiagų suvartojimo veterinariniais tikslais stebėsenos (ESVAC) projektą, siūlo surinkti duomenis apie veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, pardavimą ir naudojimą taip, kaip tai jau padaryta vertinant antibiotikų poveikį, nes tokie duomenys padėtų išsamiau ištirti cinko oksido, kaip jis naudojamas kaip veterinarinis vaistas, naudojimą ir dėl to aplinkai daromą poveikį. Be to, registruotojai laikosi nuomonės, kad *ad hoc* ekspertų grupė kartu su EFSA galėtų, plačiau vertindamos šią problemą, padėti išspręsti šią rizikos aplinkai klausimą.

Komitetas, nors ir pritaria, kad cinko oksido, kai jis naudojamas kaip veterinarinis vaistas, suvartojimo stebėseną gali būti naudinga, laikosi nuomonės, jog rizika aplinkai nustatyta ir šiuo metu cinko oksido, kuris naudojamas kaip veterinarinis vaistas, keliamą riziką yra didesnė už jo teikiamą naudą. Apskritai, yra pavydžių, patvirtinančių, kad kai kurios ES valstybės narės jau vykdo veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, naudojimo (pvz., Danija, Čekija) ir cinko koncentracijos dirvožemyje (pvz., Danija) stebėseną.

Registruotojai pritaria, kad, remiantis CVMP vertinimu, pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės tik sulėtins bendro į aplinką patenkančio cinko kiekio didėjimą, bet jo nesustabdys ir kad tai tik laiko klausimas, kada cinko keliamą riziką pasireikš visuose aplinkos komponentuose. Vis dėlto registruotojai teigia, kad būtų galima apsvastyti papildomas rizikos mažinimo priemones, kuriomis būtų galima sumažinti arba apriboti cinko oksido patekimą į aplinką naudojant kiaulių mėšlą, tačiau jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių jie nepasiūlė.

Be to, CVMP atkreipia dėmesį į tai, kad cinkas iš kitų aplinkoje esančių šaltinių taip pat didins kasmet didėjantį žemės ūkio paskirties žemėje susikaupusį cinko oksido kiekį.

CVMP bendrosios išvados pakartotinai išnagrinėjus priimtą nuomonę

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, įskaitant informaciją, pateiktą pirminio vertinimo procedūros metu, ir registruotojų pateiktus išsamius mokslinius argumentus, kuriais remdamiesi jie prašė pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, CVMP priėjo prie išvados, kad pateiktų mokslinių argumentų nepakanka, kad komitetas galėtų pakeisti savo ankstesnes 2016 m. gruodžio 8 d. nuomonę

išdėstytas išvadas, kad maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, bendras naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Pagrindas nesuteikti registracijos pažymėjimo ir panaikinti esamus registracijos pažymėjimus

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais duomenimis, veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, veiksmingumas siekiant išvengti nujunkytų paršelių viduriavimo, yra įrodytas;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, veiksmingumas gydant nujunkytų paršelių viduriavimą yra nepagrįstas duomenimis ir negali būti įrodytas;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais duomenimis, veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra kolistino sulfato ir cinko oksido, klinikinės naudos negalima įrodyti;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad remiantis turimais duomenimis, pagal laikotarpį po nujunkimo pasireiškiančio nespecifinio viduriavimo prevencijos indikaciją naudojamo cinko oksido derinio su sulfaguanidinu naudojimas gydant tikslinio (-ių) patogeno (-ų) sukeltą viduriavimą ir taikant jo metafilaktiką yra nepagrįstas;
- CVMP pripažino, kad cinko naudojimas siejamas su atsparumo bendros selekcijos rizika, bet šiuo metu kiekybiškai įvertinti šios rizikos neįmanoma.
- CVMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais duomenimis, dėl cinko kaupimosi kylanti rizika aplinkai nustatyta pagal visus scenarijus – iš karto tokia rizika kyla nuosėdų komponentui, taip pat kai kurių rūšių dirvožemio ir paviršinio vandens komponentams, vėliau – kitų rūšių dirvožemio ir gruntinio bei paviršinio vandens komponentams; CVMP pripažino, kad taikant visus prognozinčius modelius, naudojami parametrai gali kelti tam tikrų neaiškumų, o gauti rezultatai (t. y. laiko įverčiai) yra grindžiami negausiais įvesties duomenimis ir tai veikiausiai turi įtakos pagal atitinkamą modelį gautiems rezultatams;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad rizikos mažinimo priemonės tik sulėtins bendro į aplinką patenkančio cinko kiekio didėjimą, bet jo nesustabdys ir kad tai tik laiko klausimas, kada cinko keliamą riziką pasireikš visuose aplinkos komponentuose;
- CVMP nusprendė, kad bendras maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, kadangi cinko oksido nauda siekiant išvengti kiaulių viduriavimo nėra didesnė už aplinkai keliamą riziką;

CVMP rekomendavo nesuteikti I priede nurodytų maistiniams gyvūnams skirtų geriamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra cinko oksido, registracijos pažymėjimų ir panaikinti esamus šių vaistų registracijos pažymėjimus.