

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi tal-annimali, mnejn jingħata, l-applikanti u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri

Stat Membru EU/EEA	L-Applikant / Id-Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mnejn jingħata
L-Awstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Belġju	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Bulgarija	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ċipru	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ċipru	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ċipru	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

Ir-Repubblika Ċeka	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	Ossidu taž- žingu	600 mg/g	Taħlita lesta minn qabel	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Ossidu taž- žingu	622 mg/g	Trab orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Ossidu taž- žingu	622 mg/g	Taħlita lesta minn qabel	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Ossidu taž- žingu	492 mg/g	Taħlita lesta minn qabel	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Trab orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

Id-Danimarka	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Trab orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Trab orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Id-Danimarka	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Estonja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Finlandja	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Franza	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Ġermanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Ġermanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Ossidu taż- żingu Colistin sulfate	480 mg/g 25 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

II-Ġermanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Ossidu taż- żingu Colistin sulfate	480 mg/g 25 mg/g	Trab għal għoti orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Ungerija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Ungerija	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógyypremix sertések számára A.U.V.	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Ungerija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Ungerija	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Iżlanda	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Irlanda	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for medicated feeding stuff.	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Irlanda	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

L-Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Italja	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Italja	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Italja	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Italja	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Italja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Latvja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Litwanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
In-Netherlands	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

In-Norveġja	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Polonja	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Ossidu taż- żingu Sulfaguanidin um	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Polonja	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Polonja	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Polonja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Polonja	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Ossidu taż- żingu Sulfaguanidin e	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Trab orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Portugall	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
II-Portugall	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	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

Il-Portugall	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)	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Il-Portugall	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinc 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Rumanija	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	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Rumanija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Rumanija	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. 2 Intrarea Vagonetului, Bl. 101, Ap. 47 sector 6, Bucharest Romania	Colistop premix 1000 mg/g premix medicamentat pentru purcei dupa intarcare	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Is-Slovakkja	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	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Repubblika Slovakka	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Ossidu taż- żingu	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Pulvis għal użu orali	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Repubblika Slovakka	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Ossidu taż- żingu	622mg/g (500 mg zinc/g)	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

Ir-Repubblika Slovakka	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Ossidu taž- žingu	600 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Is-Slovenja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	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	Ossidu taž- žingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

Spanja	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Spanja	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Iżvezja	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
L-Iżvezja	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Renju Unit	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
Ir-Renju Unit	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	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali

Ir-Renju Unit	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Ossidu taż- żingu	1000 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer (qżieqeż)	Orali
---------------	---	---	----------------------	-----------	---	----------------------	-------

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rifjut tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u għall-irtirar ta' awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Matul il-perjodu tal-ftim, il-qżieqeż jitlef l-benefiċċju ta' immunità passiva mill-ħalib tal-ħanzira u jesperjenzaw tibdil gastrointestinali li jakkumpanja l-bidla fid-dieta, li jikkawżalhom grad ta' stress u jhalli hom vulnerabbli għal infezzjonijiet sekondarji. Il-grad ta' stress esperjenzat matul il-perjodu tal-ftim fil-qżieqeż iwarja skont l-età tal-ftim (aktar stress fi qżieqeż iżgħar) u l-kondizzjonijiet tat-trobbija, u jista' jinfluwenza s-severità ta' dijarea wara l-ftim.

Prodotti mediċinali veterinarji li fihom ossidu taż-żingu jintużaw għall-kura u/jew għall-prevenzjoni u għall-kontroll ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqeż. Bħalissa huma rakkomandati indikazzjonijiet u dożaġġi differenti, iżda l-ossidu taż-żingu jintuża prinċipalment fl-għalf f'dożaġġ ta' 100 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem (bw, body weight) kull jum għal 14-il jum konsekuttiv, li jiġi 2500 ppm ta' żingu fl-għalf.

FI-2015, wara proċedura (EMA/V/A/108) skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE, għal Gutal 1000g/kg taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat għall-qżieqeż (minn hawn 'il quddiem imsejja "Gutal")¹, ġie identifikat riskju għall-ambjent minħabba akkumulazzjoni ta' żingu, fil-kompartiment terrestri u akkwatiku (inkluż is-sediment), b'ħamrija aċiduża, ramlija u li minnha l-ilma jiskula sew li huma l-aktar vulnerabbli. Fil-qafas tal-proċedura msemmija qabel, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP) ikkunsidra li hemm xi incertezza assoċjata mar-riskji kkalkulati għal xi kompartimenti ambjentali peress li l-konċentrazzjoni ambjentali prevista (PEC) minħabba l-użu taż-żingu bħala prodott mediċinali veterinarju ma setgħetx tiġi validata, u l-konċentrazzjoni ta' bla effett prevista (PNEC) mhux dejjem kienet tammonta għal bijodisponibbiltà taż-żingu (speċjalment għall-kompartiment tas-sediment). Għalkemm kien hemm incertezzi kemm fil-kalkoli PEC kif ukoll f'dawk PNEC dwar il-kompartimenti ambjentali, il-valutazzjoni tar-riskji globali tqieset bħala waħda konservattiva u għalhekk, il-riskju għall-ambjent ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari, minħabba tħassib relatat mar-riskju għall-ambjent u ż-żieda potenzjali ta' prevalenza ta' batterji reżistenti għall-antibijotiċi mill-użu ta' prodotti li fihom l-ossidu taż-żingu. Is-CVMP intalab biex jirrieżamina d-data kollha disponibbli u biex jevalwa l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti kkonċernati sabiex jiddetermina l-benefiċċji assoċjati mal-użu tal-ossidu taż-żingu fi speċi ta' produzzjoni alimentari u wkoll ir-riskji għall-ambjent u r-riskji ta' (ko)selezzjoni ta' ġeni ta' reżistenza.

FI-1 ta' Frar 2016, in-Netherlands u Franza ppreżentaw notifika ta' riferiment lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini f'konformità mal-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari, minħabba tħassib relatat mar-riskju għall-ambjent u ż-żieda potenzjali ta' prevalenza ta' batterji reżistenti għall-antibijotiċi mill-użu ta' prodotti li fihom l-ossidu taż-żingu. Is-CVMP intalab biex jirrieżamina d-data kollha disponibbli u biex jevalwa l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti kkonċernati sabiex jiddetermina l-benefiċċji assoċjati mal-użu tal-ossidu taż-żingu fi speċi ta' produzzjoni alimentari u wkoll ir-riskji għall-ambjent u r-riskji ta' (ko)selezzjoni ta' ġeni ta' reżistenza.

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

2. Diskussjoni dwar id-data disponibbli

Valutazzjoni tal-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-użu tal-ossidu taż-żingu f'annimali li jipproduċu l-ikel

Ossidu taż-żingu bħala sustanza attiva unika

Diversi detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdew studji proprjetarji għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu bħala sustanza attiva unika. Ġiet sottomessa informazzjoni skarsa b'sommarji tar-riżultati tal-istudju biss u l-metodi ta' studju ma ġewx irrappurtati sew (l-ebda protokoll ta' studju, l-ebda data mhux ipproċessata, l-ebda analiżi statistika).

Ġie pprovdut sommarju ta' riżultati minn studju li sar minn Johansen *et al.* fid-Danimarka fl-2007² li jqis l-effetti tal-ossidu taż-żingu fuq dijarea ta' wara l-ftim fil-qżieq. L-istudju kien studju komparattiv ta' razzett wieħed li ma kienx Prassi Klinika Tajba (PKT) u li sar bi 3200 qażquż. Fin-nuqqas ta' data dijanjostika rilevanti ma kienx possibbli li jiġu identifikati l-patoġeni involuti. L-istudju wera li l-għalf li żdiedlu 2.5 % aċidu flimkien ma' 2500 ppm żingu matul l-ewwel 14-il jum wara l-ftim naqqas b'mod sinifikanti l-prevalenza ta' dijarea u l-mortalità tal-qżieq.

Id-data ppubblikata minn Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴), f'żewġ studji differenti mhux PKT, uriet effett statistikament sinifikanti ta' konsistenza tal-ippurgar (li kellu punteġġ ta' minn 1 sa 5) tas-supplimentazzjoni tal-għalf b'2250 ppm żingu fi qżieq miftuma (li kellhom 21 jum) għal 14-il jum, meta mqabbel ma' kontroll negattiv.

Fl-istudju minn Trckova *et al.* (2015)⁵, osservazzjoni klinika ta' qżieq miftuma kkontestata b'*E. coli* enterotossika wriet punteġġ ta' dijarea u incidenza ta' dijarea aktar baxxi fl-annimali kkurati (mgħallfin b'dieta li fiha 2500 ppm ossidu taż-żingu fl-għalf) milli fl-annimali ta' kontroll (hnieżer mhux ikkurati). Is-supplimentazzjoni tal-ossidu taż-żingu ngħatat għal tliet ġimgħat mill-ftim u l-isfida twettqet erbat ijiem wara l-ftim.

Meta titqies id-durata tal-għoti ta' ammonti għoljin ta' żingu fl-għalf ta' qżieq miftuma (bejn 2500 u 3000 ppm ta' żingu), Hollis (2000)⁶ jirrakkomanda li l-għoti ta' għalf ta' kontenut għoli ta' żingu m'għandux jittawwal għal aktar minn ġimgħtejn wara l-ftim, u li ż-żingu li jintuża għandu jkun fil-forma ta' ossidu taż-żingu. Ġew deskritti rendimenti oġhla f'annimali kkurati bi 3000 ppm żingu fl-ewwel 21 jum wara l-ftim milli f'annimali ta' kontroll, iżda l-annimali kkurati biż-żingu wrew sinjali ta' tossiċità fit-tliet ġimgħat ta' wara. Ukoll, skont Mateos *et al.*, 1998⁷ is-suppliment taż-żingu m'għandux jittawwal aktar mill-perjodu tal-ftim.

Fi studju dwar l-għoti tal-ossidu taż-żingu fi qżieq miftuma (Poulsen, 1995)⁸, l-għoti ta' ammonti għoljin ta' żingu bħala ossidu taż-żingu għal durata ta' ġimgħa, ġimgħtejn jew 3 ġimgħat wara l-ftim affettwa l-incidenza ta' dijarea wara l-ftim, fost parametri oħrajn. L-istudju sar f'260 qażquż minn 36 grupp miftuma fl-età ta' 28 jum u ġew assenjati skont l-piż tal-ġisem inizjali u l-grupp ta' oriġini, għal wieħed minn sitt gruppi ta' kura: 0 ppm żingu, 100 ppm żingu; 200 ppm żingu; 1000 ppm żingu;

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.

2500 ppm żingu u 4000 ppm żingu. Id-dijarea ġiet osservata biss matul l-ewwel ġimagħtejn wara l-ftim. Il-perċentwal ta' qżieqeż b'dijarea ġie influwenzat b'mod sinifikanti mill-ġhoti ta' żingu fl-ġhalf. Ir-riżultati wrew li, fost il-qżieqeż mġhallfin b'2500 ppm jew b'4000 ppm żingu, numru ferm aktar baxx ta' qżieqeż kien jeħtieġ kura kontra d-dijarea. Madankollu, f'dan ir-rigward ma ġewx osservati differenzi bejn il-gruppi ta' 2500 ppm u 4000 ppm. Jekk ammonti għoljin ta' żingu ngħataw biss għal ġimgħa, ma ġiet osservata l-ebda differenza bejn il-kuri, waqt li l-ġhoti ta' livelli għoljin ta' żingu matul ġimagħtejn jew tliet ġimgħat naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' ġiem b'dijarea għal kull qazquż.

Studju biex jiġu vvalutati l-effetti taż-żieda ta' ammonti għoljin ta' żingu fid-dieti ta' ħnieżer miftuma (Lima *et al.*, 1994)⁹ inkluda 162 qazquż minn razzett bi storja preċedenti ta' dijarea minħabba *E. coli*. Il-kuri kienu jikkonsistu f'dieta tal-linja bażi ta' 100 ppm żingu fil-forma ta' ossidu taż-żingu jew l-istess dieta ssupplimentata b'2400 ppm żingu (bħala ossidu taż-żingu). Il-perjodu tal-ġhoti kien ta' 14 jew 21 jum immedjatament wara l-ftim. Ġie osservat tnaqqis sinifikanti ta' dijarea ($p < 0.02$) f'animali kkurati b'dieti ta' żingu għoli, għalkemm ma ġewx osservati differenzi sinifikanti bejn iż-żewġ perjodi ta' kura. Il-konklużjoni ta' dan l-istudju kienet li ż-żieda ta' 2400 ppm żingu (bħala ossidu taż-żingu) għal 14-il jum wara l-ftim tnaqqas l-inċidenza ta' dijarea.

Meta jitqiesu l-kondizzjonijiet speċifiċi meta l-prodotti għandhom jiġu rakkomandati, għandu jiġi nnutat li ma kienx possibbli li jiġi identifikat patoġenu fil-mira speċifiku għall-ossidu taż-żingu u li l-letteratura ppubblikata tappoġġja biss l-użu tal-ossidu taż-żingu f'kondizzjonijiet ta' dijarea fiżjoloġika tal-perjodu wara l-ftim fil-qżieqeż.

M'hemm l-ebda data disponibbli mill-istudji proprjetarji jew ippubblikati biex tappoġġja l-effikaċja tal-ossidu taż-żingu għall-kura ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqeż.

Meta titqies id-data disponibbli globali, minkejja n-nuqqas ta' studji PKT, is-CVMP ikkunsidra li l-effett tas-supplimentazzjoni tal-ossidu taż-żingu fuq it-tnaqqis ta' dijarea wara l-ftim ġie ikkunsidrat bħala sostanzjat biżżejjed. Dan l-effett huwa limitat għall-prevenzjoni ta' dijarea mhux speċifika li sseħħ fil-perjodu ta' wara l-ftim fil-qżieqeż. Id-data disponibbli turi effett ta' benefiċċju tal-ossidu taż-żingu bid-doża ta' 100 mg/kg kull jum (ekwivalenti għal 2500 ppm żingu fl-ġhalf), li tingħata fl-ġhalf għal 12-14-il jum. Durati ta' kuri iqsar jew itwal ġew ikkunsidrati bħala li mhumie x appoġġjati minn data suffiċjenti.

Rigward it-tnaqqis tal-użu ta' antibijotiċi mill-użu tal-ossidu taż-żingu, huwa kkunsidrat li d-data klinika kienet skarsa wisq biex ikun hemm konklużjoni dwar dan l-effett potenzjali. Ma kien hemm l-ebda informazzjoni disponibbli biex tiġi stabbilita d-durata tal-effett wara tmien l-ġhoti tal-ossidu taż-żingu.

It-taħlita ta' colistin u ossidu taż-żingu

Colistin waħdu hu effettiv biżżejjed għall-metafilassi u l-kura ta' infezzjonijiet gastrointestinali kkawżati minn *E. coli* mhux invażiva (ara l-proċedura EMEA/V/A/106)¹⁰. Meta jitqies li d-durata rakkomandata għall-ġhoti ta' colistin fil-ħnieżer hija ta' sebat ijiem, l-ġhoti fl-istess ħin tal-ossidu taż-żingu inkluż fil-prodott se jkun ukoll għal sebat ijiem. Din id-durata ta' kura hija differenti mill-prodotti l-oħrajn kollha li fihom l-ossidu taż-żingu (jiġifieri, 14-il jum konsekuttiv).

Il-ġustifikazzjoni tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tat-taħlita hija bbażata fuq iż-żieda taż-żewġ effetti: attività batteriċida ta' colistin u effett protettiv mhux speċifiku tal-ossidu taż-żingu matul il-perjodu ta' wara l-ftim.

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](#)

Il-linja gwida tas-CVMP dwar prodotti farmaċewtiċi ta' taħlita fissa (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ tindika: "Kwalunkwe prodott ta' taħlita fissa jista' jkun iġġustifikat biss, jekk tali taħlita toffri vantaġġ fuq is-sustanzi attivi tagħhom, meta jintuża bħala prodott ta' sustanza unika. Il-prodotti ta' taħlita fissa ma jistgħux jiġu iġġustifikati għal raġunijiet ta' dijanjozi mhux adegwata ta' kumpens. Kull sustanza attiva f'taħlita fissa għandha tiġi indikata għall-użu fil-ħin tal-kura u għandha tingħata fid-doża korretta."

Ma ntweriet l-ebda sinerġija u l-antagoniżmu potenzjali ma ġiex ittestjat. Barra minn hekk, id-data pprovdiet biss tħassib dwar l-użu separat ta' colistin u tal-ossidu taż-żingu u mhux l-użu kliniku tat-taħlita. Ma sar l-ebda studju bit-taħlita fl-indikazzjoni proposta u għalhekk ma ntweriex il-benefiċċju kliniku tal-assocjazzjoni.

L-indikazzjoni proposta tal-prodott imħallat hija għall-kura, iżda ma kien hemm disponibbli l-ebda data klinika biex tappoġġja l-użu tal-ossidu taż-żingu fil-kura ta' dijarea (jiġifieri, fil-preżenza tal-marda fil-bidu tal-ġoti tal-ossidu taż-żingu - meta l-infezzjoni tkun diġà kkonfermata fil-merħla). Id-data kollha pprovduta għall-ossidu taż-żingu tirreferi biss għal talba ta' prevenzjoni.

B'konklużjoni, it-taħlita ta' colistin u l-ossidu taż-żingu għall-indikazzjoni approvata (metafilassi u kura ta' infezzjonijiet gastrointestinali kkawżati minn *E. coli* mhux invażiva sensittiva għal colistin) għal amministrazzjoni ta' durata ta' sebat ijiem mhijiex iġġustifikata.

It-taħlita ta' sulfaguanidine u ossidu taż-żingu

Ma ġie pprovdut l-ebda studju biex tintwera l-effikaċja għall-kura ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieq. Ma jingħata l-ebda studju li jiddetermina d-doża jew il-ġustifikazzjoni tad-doża magħżula, u lanqas data konfirmatorja li tappoġġja l-aħjar durata ta' ġoti ta' 14-il jum.

Prodott ta' taħlita fissa jista' jkun iġġustifikat biss jekk tali taħlita toffri vantaġġ fuq is-sustanzi attivi tagħhom, meta jintużaw bħala prodotti ta' sustanzi waħda. Ma ġewx ipprovduti vantaġġi tat-taħlita ta' sulfaguanidine u l-ossidu taż-żingu kontra l-użu tas-sustanzi individwali.

Ma ġiet identifikata l-ebda data klinika biex tappoġġja l-indikazzjoni li saret "prevenzjoni u kura ta' diversi tipi ta' dijarea li jseħħu waqt il-ftim". Barra minn hekk, jidher li l-ossidu taż-żingu huwa utli biex inaqqas l-inċidenza ta' dijarea wara l-ftim iżda mhux biex jikkura d-dijarea u li mhuwiex possibbli li jiġi identifikat b'mod ċar il-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-ossidu taż-żingu u għalhekk kwalunkwe mira speċifika. Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li mhuwiex iġġustifikat li sustanza antimikrobjali (b'definizzjoni, xierqa biss għal mard infettuż li jinvolvi patoġen(i) fil-mira u għall-kura u l-metafilassi) tiġi assocjata mal-ossidu taż-żingu peress li mhijiex immirata speċifika għall-patoġen u ma wrietx effikaċja għall-kura. B'konklużjoni, it-taħlita tal-ossidu taż-żingu u sulfaguanidine mhijiex ġustifikata.

Riskji għall-ambjent

Matul din il-proċedura ta' valutazzjoni, il-Kumitat tassewwa l-impatt ambjentali għall-prodotti li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lill-qżieq għal 2-6 ġimgħat, f'koncentrazzjonijiet li jvarjaw bejn 2500 sa 3100 pmm ossidu taż-żingu fl-ġhalf.

Is-CVMP jikkunsidra li erbġha minn ħames valutazzjonijiet tar-riskju ambjentali għandhom għadd ta' defiċjenzi dwar il-valutazzjoni tar-riskji tagħhom u konsegwentament ma jistgħux jintużaw biex jappoġġjaw il-valutazzjoni benefiċċji/riskji. Madankollu, is-CVMP jixtieq jinnota li għalkemm dawn il-valutazzjonijiet ma jittqisux aktar, ir-riżultat tat-tnejn li huma jindika wkoll riskju (PEC/PNEC≥1) għall-kompartimenti vvalutati biss (ħamrija u ilma tal-wiċċ). Għat-tnejn l-oħra ma ġiet ipprovduta l-ebda data ta' Fażi II.

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

Konsegwentament, is-CVMP jikkunsidra li l-valutazzjoni tar-riskju ambjentali li giet ipprovduta waqt il-proċess ta' adegwazzjoni ta' l-Regolament (KE) 2001/82/KE għal Għal (EMA/V/A/108) hija xjentifikament soda u għandha tintuża fil-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għal prodotti li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari.

Valutazzjoni tal-effett

Fil-valutazzjoni tal-effett tagħhom, numru ta' detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq irreferew għar-Rapport ta' Valutazzjoni tar-Riskju tal-Unjoni Ewropea (UE RAR) dwar iż-żingu (2010)¹². Il-valuri PNEC f'dan ir-rapport jitqiesu bħala affidabbli, u għalhekk, huma xierqa għall-użu fil-karatterizzazzjoni ta' riskju/tar-riskji ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li jingħataw mill-ħalq lil annimali li jipproduċu l-ikel. Madankollu, sa minn meta tlestiet it-tfittxija tad-data għall-UE RAR (2010), saret disponibbli aktar data u ntużat minn xi detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biex jistabbilixxu (jirfinaw) l-PNECs għall-kompartimenti ambjentali rilevanti. Mhux id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kollha ssottomettew l-informazzjoni li kienet meħtieġa biex tiġi vvalidata l-adekwatezza ta' dawn l-istudji addizzjonali għar-raffinamenti PNEC. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq Huvepharma pprova sommarji robusti tal-istudji addizzjonali b'rieżami bejn il-pari li ntużaw fil-valutazzjoni tal-effett, li ma kinux inklużi fl-UE RAR (2010), inkluż konkluzzjoni dwar l-affidabbiltà u l-validità ta' kull studju. Konsegwentament, is-CVMP ikkunsidra li l-PNECs proposti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq Huvepharma jistgħu jintużaw għall-karatterizzazzjoni tar-riskji (kalkolu tal-kwozjenti ta' riskju (RQs, risk quotients)) ta' prodotti veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jintużaw b'mod orali f'annimali li jipproduċu l-ikel.

Espozizzjoni: akkumulazzjoni, bijodisponibbiltà u kalkolu tal-mudell ta' konċentrazzjonijiet ta' żingu fl-ambjent

Huwa rikkonoxxut li minħabba l-proprjetajiet fiżikokimiċi taż-żingu (mhux volatili u mhux degradabbli), l-applikazzjoni kontinwa ta' demel minn annimali kkurati fuq art bi prattiki ta' trobbija intensivi tal-ħnieżer maż-żmien ser tikkawża żieda gradwali fil-konċentrazzjoni taż-żingu fil-ħamrija tal-wieċċ, segwita minn żieda f'kompartimenti rilevanti oħra. Għalhekk, ser tkun biss kwistjoni ta' żmien qabel ma jinqabżu xi PNECs f'dawn il-kompartimenti.

Kunsiderazzjoni kritika fir-rigward tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tal-metalli hija d-determinazzjoni tal-bijodisponibbiltà tagħhom. Għal kull kompartiment (ħamrija, ilma u sediment), il-bijodisponibbiltà taż-żingu tiddependi minn diversi fatturi bijotiċi u abijotiċi. Fil-kompartiment akkwatiku, il-bijodisponibbiltà taż-żingu fl-ilma tbassret permezz tal-Għodda ta' Valutazzjoni tal-Bijodisponibbiltà tal-Metall (l-Aġenzija tal-Ambjent tar-Renju Unit)¹³, verżjoni faċli għall-utent tal-Mudell Biotic Ligand, mudell li jintuża biex jitbassru l-metalli bijodisponibbli għal speċi akkwatiċi differenti (alka, Daphnia u ħut) u ntuża u ġie rrapportat sew f'numru kbir ta' studji b'rieżami bejn il-pari għaž-żingu, u d-data użata fl-UE RAR dwar iż-żingu (2010). L-Għodda ta' Valutazzjoni tal-Bijodisponibbiltà tal-Metall teħtieġ inqas inputs ta' data biex titbassar il-bijodisponibbiltà taż-żingu fl-ilma mill-Mudell Biotic Ligand, u tista' tintuża biex jiġu kkalkulati PNECs speċifiċi għas-sit. L-Għodda ta' Valutazzjoni tal-Bijodisponibbiltà tal-Metall hija bbażata fuq ir-riżultati mill-Mudell Biotic Ligand u s-sett ta' data użat fid-derivazzjoni tal-Istandard tal-Kwalità Ambjentali għaž-żingu, u teħtieġ biss data ta' input għall-pH tal-ilma, il-karbonju organiku dissolt u l-konċentrazzjoni ta' kalċju dissolt, iżda ma tqisx il-preżenza ta' jonji oħra li jistgħu jaffettaw l-ispeċjazzjoni taż-żingu u, għalhekk, il-bijodisponibbiltà.

Fil-ħamrija, proprjetajiet bħall-pH, il-kontenut ta' karbonju organiku, il-kapaċità ta' skambju katjoniku, u l-kontenut ta' tafal jiddeterminaw il-bijodisponibbiltà fil-kompartiment terrestri. Il-frazzjoni bijodisponibbli taż-żingu fil-ħamrija hija żgħira (<1 %). Il-fatturi l-aktar importanti fid-

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

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

determinazzjoni tal-bijodisponibbiltà (u, b'hekk, l-ekotossicità) fil-ħamrija huma t-tip ta' ħamrija u l-ħin bejn iż-żieda taż-żingu fil-ħamrija u l-ittestjar tat-tossicità ("tiqdim"). Pereżempju, il-ħamrija kkontaminata fuq perjodu estiż ta' żmien turi tossicità mnaqqsa meta mqabbel ma' ħamrija li tkun għadha kif tinħarat. Konsegwentement għe stabbilit fattur ta' "tiqdim" ta' 3 u jintuża fil-kalkolu ta' PNECs speċifiċi għas-sit. Il-kalkolu ta' PNECs speċifiċi għas-sit għal Gutal twettaq permezz ta' kalkulator tal-PNEC tal-ħamrija b'għodda tal-Excel (żviluppata minn Arche Consulting)¹⁴ li jinkorpora parametri rilevanti biex tiġi ddeterminata l-bijodisponibbiltà taż-żingu fil-ħamrija, bħall-pH, il-kontenut organiku u tat-tafal, u l-kapaċità ta' skambju ta' katjoni medja.

Għas-sistemi tas-sediment, minn meta l-konċentrazzjoni ambjentali prevista (PEC) tas-sediment għet idderivata (UE RAR, 2010) kien hemm bidliet sinifikanti fil-mod li bih jiġu ddeterminati l-konċentrazzjonijiet tas-sediment. Huwa maħsub li l-bijodisponibbiltà tal-metalli fis-sediment tista' tiġi prevista billi jitkejjel is-sulfur volatili tal-aċidu (AVS, acid volatile sulphide) u l-kontenuti ta' metall estratt simultanament (SEM, simultaneously extracted metal) tas-sedimenti. Parametri oħrajn li jaffettwaw (it-tnaqqis tal-) il-bijodisponibbiltà taż-żingu fis-sedimenti huma l-preżenza ta' fażijiet minerali preċipitati, eż. (ossi)idrossidi tal-ħadid u ossidi tal-manganiż, kif ukoll il-kontenut ta' materja organika fis-sedimenti. Iż-żingu jeħel sew mal-AVS u ma jibqax bijodisponibbli, u dan jippermetti korrezzjoni tal-valutazzjoni tal-esponiment għall-bijodisponibbiltà tal-metalli fis-sistemi tas-sedimenti (ECHA 2014)¹⁵. L-AVS huwa prodott ukoll minn batterji f'sedimenti anossiċi. Meta sar l-UE RAR taż-żingu (2010) kien hemm ftit wisq effetti jew data ta' esponiment sabiex jitqies l-effett ta' dawn iż-żewġ parametri (AVS/SEM) dwar il-bijodisponibbiltà taż-żingu fis-sedimenti. Konsegwentement, il-bijodisponibbiltà ma għetx ikkunsidrata għall-kalkoli tal-esponiment (li jistabbilixxu l-PECs), u għalhekk dan wassal għal valutazzjoni tar-riskji li ma kkunsidratx il-frazzjoni bijodisponibbli taż-żingu iżda pjuttost il-konċentrazzjonijiet totali taż-żingu (bijodisponibbli u mhux bijodisponibbli). Għalhekk, fejn jeżisti eċċess ta' AVS u jiġu ffurmati sulfuri taż-żingu, il-PNEC tista' tinqabeż b'mod konsiderevoli qabel ma jiġi osservat xi effett avvers. F'livell speċifiku għas-sit, jistgħu jsiru korrezzjonijiet tal-bijodisponibbiltà tal-PNEC fis-sediment bħala riżultat tal-kontenut ta' AVS/SEM fis-sediment jekk tkun disponibbli d-data meħtieġa; madankollu data bħal din hija skarsa. Għalhekk, filwaqt li l-ħamrija u l-ilma tal-wiċċ jistgħu t-tnejn jiġu korretti għall-bijodisponibbiltà, ma kinitx possibbli li ssir korrezzjoni għall-kalkolu tal-PECs tas-sedimenti f'din il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali.

Peress li l-linji gwida tal-VICH u s-CVMP^{16,17,18} dwar il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tal-Fażi II ta' prodotti mediċinali veterinarji mhumie xviluppati primarjament għal molekuli inorganici, ħafna mill-assunzjonijiet u l-mudelli ta' esponiment deskritti fil-linji gwida mhumie xierqa għal sustanza bħaż-żingu. Il-Kumitat ikkunsidra wkoll li l-varjabbiltà fil-karatteristiċi tal-ħamrija (jiġifieri, tipi ta' ħamrija) tikkawża varjazzjoni fid-destin u l-imġiba taż-żingu. Il-valutazzjoni tal-esponiment għandha idealment tindirizza dan u tikkunsidra l-aġar sitwazzjoni possibbli realistika fir-rigward tal-kompartimenti ambjentali riċevuti rispettivi. Is-CVMP ikkunsidra li l-maġġoranza tal-valutazzjonijiet tar-riskji pprovduti għall-prodotti kkonċernati wrew defiċjenzi fil-mudelli ta' destin li ntużaw. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq Huvepharma ppreżenta approċċ pragmatiku dwar il-valutazzjoni tal-esponiment tagħhom għal Gutal u kkunsidra r-riżultati minn mudell li jintuża mill-EFSA (il-Mudell

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](#)

Dinamiku Intermedju għall-Metall (IDMM, Intermediate Dynamic Model for Metal) minn Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ għall-istima tal-esponiment ambjentali mill-użu tal-ossidu taż-żingu bħala addittiv fl-għalf.

L-IDMM jipprevedi l-bilanċ fit-tul tal-massa tal-metalli, b'inputs (eż. l-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji) u outputs (eż. il-qtugħ tal-uċuħ tar-raba', it-tiqdim) definiti, u jikkonkludi li ż-żingu ser jakkumula fil-ħamrija wara applikazzjoni kontinwa ta' demel ittrattat b'ħamrija ramlija aċiduża li tkun l-aktar vulnerabbli peress li din il-ħamrija għandha t-tendenza li takkumula ż-żingu aktar malajr minn tipi ta' ħamrija oħra u ser ikollha wkoll tixrib u skol oghla taż-żingu lejn l-ilma tal-wiċċ. Hemm numru ta' incertezzi assoċjati mal-użu tal-IDMM biex jiġi previst l-esponiment ambjentali taż-żingu mill-użu fi prodotti mediċinali veterinarji, bħall-effetti tal-idroloġija, il-karbonju organiku dissolt u t-tiqdim tal-metall. Barra minn hekk, peress li l-mudell ma kienx disponibbli għas-CVMP, ir-rilevanza tal-parametri ta' input predefiniti ma setgħetx tiġi vvalutata u l-mudell ma setax jithaddem permezz ta' data dwar ir-rati ta' applikazzjoni speċifiċi għaž-żingu. Għalhekk, ir-rati ta' esponiment bl-użu tal-applikazzjoni li huma kkunsidrati rilevanti mill-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom iż-żingu jiġu kkalkulati mir-rati ta' tagħbija definiti minn qabel tal-IDMM. Madankollu, għal rati ta' applikazzjoni oghla minn dawk irrappurtati permezz tal-IDMM (EFSA, 2012)²⁰ hija meħtieġa estrapolazzjoni, u r-relazzjoni bejn ir-rata ta' tagħbija taż-żingu u l-valuri PEC ikkalkulati mill-IDMM mhijiex lineari, u dan jista' jqajjem dubji dwar il-validità tal-PECs estrapolati fl-ogħla rati ta' applikazzjoni taż-żingu. Minkejja dawn l-incertezzi, u fin-nuqqas ta' alternattiva aħjar, huwa kkunsidrat li l-IDMM jista' jintuża biex tinkiseb valutazzjoni raġjonevoli tar-riskju għall-ambjent li jinħoloq mill-użu ta' Gutal jew minn kwalunkwe prodott veterinarju ieħor li fih iż-żingu. Barra minn hekk, twettqet validazzjoni tal-IDMM bit-tqabbil ta' previzjonijiet tal-mudell mad-data ta' monitoraġġ ippubblikata għall-applikazzjonijiet taż-żingu. Għalkemm kienet disponibbli data limitata, ir-riżultati juru li l-koncentrazzjonijiet taż-żingu jiġu previsti b'mod preċiż fil-ħamrija iżda dan iseħh inqas fl-ilma tal-wiċċ u fis-sediment. Barra minn hekk, peress li l-IDMM gie kkunsidrat għall-valutazzjoni tal-EFSA tal-esponiment taż-żingu, jaf jiġi kkunsidrat rilevanti wkoll għall-valutazzjoni tal-prodotti mediċinali veterinarji f'termini ta' valutazzjoni tal-esponiment ambjentali.

Valutazzjoni tar-riskji

Abbażi tad-data dwar Gutal, biex jiġi vvalutat ir-riskju għal kull kompartiment wara applikazzjoni estiża ta' demel lill-art, il-valuri PECs u PNEC għal kull xenarju FOCUS²¹ tqabblu fi tliet punti ta' żmien (snin: 2020, 2040, 2060), bl-użu ta' żewġ rati ta' applikazzjoni: rata ta' applikazzjoni ta' 7 kg żingu ha⁻¹ a⁻¹ u rata ta' applikazzjoni aktar baxxa ta' 4 kg żingu ha⁻¹ a⁻¹. Dawn ir-rati ta' applikazzjoni ntgħažlu peress li kienu dawk irrappurtati fl-istudju Monteiro *et al.* (2010) għal addittivi fl-għalf li jkun fihom l-ossidu taż-żingu u ma jirrapprezentawx l-agħar xenarju possibbli għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li kieku jkun fil-medda ta' 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Fil-kompartimenti terrestri u akkwatiċi nstab riskju (RQ >1) f'

4 minn 19-il xenarju u f'5 minn 15-il xenarju mill-2060 'il quddiem, għall-agħar xenarju u għar-rata ta' applikazzjoni aktar baxxa, rispettivament. Għal żewġ xenarji minn dawk FOCUS (ħamrija aċiduża, ramlija) l-RQs huma >1 għaž-żewġ rati ta' tagħbija fil-punti ta' żmien kollha. Gie identifikat riskju għax-xenarji tas-sedimenti FOCUS kollha, fiż-żewġ rati ta' tagħbija u f'kull punt ta' żmien. Ir-riżultati tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għal Gutal jirriflettu l-konkluzjoni mill-EFSA dwar iż-żingu jiġifieri hemm tħassib ambjentali potenzjali relatat mal-kompartiment akkwatiku (inkluż is-sediment), b'ħamrija aċiduża, ramlija, li minnha l-ilma jiskula sew li tkun l-aktar vulnerabbli għal dawn il-proċessi.

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

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

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

Sabiex jiġu indikati aħjar ir-riskji maħluqin fir-rati ta' applikazzjoni kkunsidrati partikolarment rilevanti bl-użu ta' Gutar ta' 8.2 kg žingu ha⁻¹ y⁻¹, 7.2 kg žingu ha⁻¹ a⁻¹, 3.3 kg žingu ha⁻¹ a⁻¹ u 2.8 kg žingu ha⁻¹ a⁻¹, I-RQs ġew estrapolati (b'mod lineari) mir-rati ta' applikazzjoni ta' 4 u 7 kg žingu ha⁻¹ a⁻¹. Din l-estrapolazzjoni lineari hija dubjuża, peress li l-proċessi involuti mhumiex lineari. L-informazzjoni pprovduta tindika li hemm żbalji u dawn huma aktar evidenti għall-kompartiment tas-sediment u f'tagħbijiet baxxi. Minkejja dawn l-inċertezzi, meta titqies in-natura tas-sustanza attiva, bħala molekula inorganika, u d-diffikultajiet identifikati matul il-proċedura ta' applikazzjoni f'termini ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali għal kompost li "jaqa barra" l-gwida CVMP/VICH attwali, jista' jiġi aċċettat li l-valuri PEC stmati estrapolati mill-outputs tal-IDMM joffru riflessjoni raġjonevoli tal-esponiment ambjentali għall-użu fil-karatterizzazzjoni tar-riskju/tar-riskji għal Gutar.

Għalkemm il-valuri PEC għal kull kompartiment ma jistgħux jiġu vverifikati peress li m'hemmx IDMM ipprovdut, b'mod globali jidhru pjuttost konservattivi peress li huwa kkunsidrat l-aħjar xenarju possibbli fl-esponiment, jiġifieri applikazzjoni kontinwa ta' demel mhux dilwit sal-2060. Fir-rigward ta' PECs tas-sediment speċifikament, il-fatturi ta' akkumulazzjoni mhumiex ikkunsidrati (eż. id-depożizzjoni, is-sospensjoni mill-ġdid u t-tirdim ta' žingu), huwa preżunt li sedimenti sospiżi huma rappreżentattivi tas-sediment depożitat, u ma jiġux ikkunsidrati l-livelli ta' sulfuri volatili tal-aċidu. Dawn tal-aħħar jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà taż-žingu u, għalkemm il-livelli huma varjabbli, fejn jiġu ffurmati s-sulfuri taż-žingu, il-PNECs jistgħu jinqabżu sew qabel ma jiġu osservati effetti avversi.

It-taħlita ta' PNEC konservattiva (li ma tikkunsidrax il-bijodisponibbiltà) u l-PEC tista' tirriżulta fi stima eċċessiva tar-riskju minhabba žingu fis-sedimenti. L-akbar ċertezza fil-PECs tal-IDMM hija għall-kompartiment tal-ħamrija, b'ċertezza aktar baxxa għall-ilma tal-wiċċ u mbagħad għas-sedimenti. Madankollu, huwa evidenti li, għall-kompartimenti kollha, I-RQs ser jinqabżu jew immedjatament (sediment) jew eventwalment (ħamrija, ilma tal-art, u ilma tal-wiċċ), u dawn ir-riskji għandhom jiġu indirizzati. Peress li ż-žingu huwa metall, l-assunzjonijiet ġenerali li jsiru s-soltu dwar id-degradazzjoni mhumiex applikabbli, għalhekk, ladarba jinqabżu l-koncentrazzjonijiet kritiċi, ir-riskju ser ikun diffiċli biex jitranġa.

B'mod globali, huwa evidenti li l-użu fit-tul, kontinwu ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom iż-žingu ser jirriżulta f'input nett gradwali ta' žingu fl-ambjent. Irrilevanti minn liema mudell jew rata ta' applikazzjoni li jintużaw, huwa previst riskju għall-ambjent ($RQ \geq 1$), u din se tkun biss kwistjoni ta' żmien qabel ir-riskji jkun preżenti fil-kompartimenti ambjentali kollha jekk id-demel minn ħnieżer ikkurati bi prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-žingu jiġi applikat lir-raba'.

Studji fuq il-post li jappoġġjaw l-akkumulazzjoni taż-žingu fil-ħamrija ma kinux disponibbli waqt il-pro

Adulka ta 33 (iferride Dtrskona 2001/82/KE għal Gutar (EMA/V/A/108).

Għal din il-pro ċaproggja l-fertilizzjoni sabiex dikji dwar iż-žingu mill-użu orali tiegħu bħala prodott mediċinali veterinarju f'annimali li jipproduċu, Bak *et al.* (2015)²² analizza perjodu ta' 28 sena wara applikazzjoni ta' demel likwidu tal-ħnieżer. Id-data wriet li l-użu ta' demel likwidu tal-ħnieżer fil-ħamrija wassal għal żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet taż-žingu fil-ħamrija, speċjalment fl-aħħar perjodu mmonitorjat (1998 sal-2014). F'45 % tal-kampjuni kollha tal-ħamrija, il-PNECs diġà kienu nqabżu. F'ħamrija ramlija, il-PNECs inqabżu f'66 % tal-każijiet kollha. Għandu jiġi nnotat li l-bijodisponibbiltà ma ġietx ikkunsidrata iżda l-PNECs li ntuzaw f'dan l-istudju kienu oġġla (anqas mill-aħjar każ) minn dawk irrappurtati fl-UE RAR u li l-applikazzjoni annwali tad-demel kienet ibbażata fuq 140 kg/N/ha/sena li hija anqas mill-aħjar każ milli fil-limitu Ewropew għal ħamrija sensittiva ta' 170 kg/N/ha/sena. Minbarra dan, l-awturi kkonkludew li l-użu attwali taż-žingu fil-produzzjoni tal-ħnieżer fid-Danimarka jista' jwassal għal lissija taż-žingu minn għelieqi ffertilizzati b'demel likwidu tal-ħnieżer f'kompartimenti tal-ilma, f'koncentrazzjonijiet li jistgħu joħolqu riskju għal

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](#)

Mizuri ta' mitigazzjoni tar-riskji

Riskji ta' (ko)selezzjoni ta' batterji rezistenti

21/32

importanza ta' dawn is-sejbiet għas-saħħa tal-annimali u tal-pubbliku tibqa lakuni fl-għarfien disponibbli.

' mhux ċara minnha

Tnaqqis fl-użu ta' antimikrobiċi fil-kura ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqez aktarx tnaqqas il-pressure selettiva għal żvilupp ta' rezistenza antimikrobika. Madankollu, it-tnaqqis potenzjali fl-użu antimikrobiku sekondarju għall-użu tal-ossidu taż-żingu mhuwiex ikkunsidrat biex jiġi kkwalifikat bħala "benefiċċju addizzjonali" f'dan il-każ. L-użu tal-ossidu taż-żingu jista' jippromwovi s-selezzjoni ta' batterji li jesprimu rezistenza għaž-żingu. Il-gene tar-rezistenza għaž-żingu *czrC* intwera li jseħħ fuq SCCmec ta' *Staphylococcus aureus* rezistenti għall-metiċillina (MRSA, meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*) u l-użu taż-żingu ntweraw li jirriżulta f'koselezzjoni għal MRSA li jgħorr dan il-gene (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Madankollu, żidiet fil-prevalenza tal-MRSA waqt l-għoti tal-ossidu taż-żingu lill-qżieqez jidher xi ftit tranżitorju (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Is-supplimentazzjoni taż-żingu tista' wkoll tinfuwna direttament il-profilu ta' rezistenza antimikrobika ta' batterji permezz ta' mekkanizmi oħra abbażi ta' xogħol f'*E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Madankollu, huma meħtieġa aktar studji biex jimlew il-lakuni li għad baqa' fid-dejta f'dan il-qasam u biex jikkonfermaw dawn l-effetti.

B

riskju(i) assogġat(i) disponibbli valur

mal-ko-selezzjoni għar-rezistenza antimikrobika wara l-użu tal-ossidu taż-żingu. Għalhekk, fin-nuqqas ta' aktar data, mhuwiex possibbli li jiġi kkaratterizzat aktar ir-riskju maħluq, kemm għas-saħħa pubblika kif ukoll għal dik tal-annimali. Id-data ppreżentata tidentifika periklu għas-saħħa tal-bniedem u tal-annimali iżda, bħalissa, dak ir-riskju mhuwiex kwantifikabbli.

3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Benefiċċji terapewtiċi diretti

Id-data ppreżentata tappoġġja l-użu ta' prodott mediċinali veterinarju li fih l-ossidu taż-żingu għall-prevenzjoni ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqez bid-doża ta' 100 mg/kg bw kull jum (ekwivalenti għal 2500 ppm żingu fl-għalf), għal durata ta' 14-il jum. Id-data disponibbli ma nkludietx studju GCP multiċentriku fuq il-post li sar f'diversi żoni ġeografiċi fl-Ewropa u dwar annimali li jirrappreżentaw il-medda ta' diversi Prattiki ta' trobbija.

Durata rakkomandata tal-għoti

L-informazzjoni disponibbli tappoġġja d-durata ta' 12 sa 14-il jum għall-prevenzzjoni ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqez. Jidher li l-għoti ta' ġimġha mhuwiex effikaċi biżżejjed u lanqas mhi ġustifikata durata itwal minn 14-il jum.

Durata tal-effett protettiv

Id-durata tal-effett protettiv ġiet investigata fi studju wieħed biss (Johansen *et al.* (2007), li fih il-perjodu ta' segwitu kien madwar 41 jum. Madankollu, wara l-waqfien tas-supplimentazzjoni tal-ossidu taż-żingu f'jum 14, żdiedu l-aċidi fl-għalf u konsegwentement l-effetti ta' kull komponent ma setgħux jiġu vvalutati waqt il-perjodu ta' segwitu. Għalhekk, l-effett ta' benefiċċju kontwinu tal-ossidu taż-żingu wara l-waqfien tal-kura jibqa ' mhux ċar.

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 Bednorz 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.

Determinazzjoni ta' kondizzjonijiet speċifiċi

- L-etjoloġija tad-dijarea osservata ma gietx stabbilita f'hafta mill-istudji sottomessi. Għalhekk, l-azzjoni speċifika (fuq xi patoġeni) jew l-azzjoni mhux speċifika (azzjoni lokali fuq is-sistema diġestiva) għadha mhijiex mifhuma għal kollox. Għalhekk, jidher li l-indikazzjoni għandha tiġi limitata għall-prevenzjoni ta' dijarea mhux speċifika wara l-ftim, jiġifieri, indotta mill-prattika tal-ftim f'ċerti kondizzjonijiet ta' tnissil. Madankollu jibqa' riskju potenzjali ta' użu żejjed tal-ossidu taż-żingu peress li mhuwiex possibbli li jiġi previst liema annimali se jiżviluppaw dijarea, peress li xi każijiet ta' dijarea fil-ftim huma biss tranżitorji u f'tit u mingħajr impatt fuq is-saħħa ġenerali tal-annimali.
- Abbażi tal-istudji pprovduti, l-effikaċja ta' kontenut għoli ta' ossidu taż-żingu fl-għalf intweriet fi qżieqez miftuma li kellhom 3-4 ġimgħat b'mod partikolari f'kondizzjonijiet ta' tnissil (tnissil intensiv, residenza f'bini, raggruppament fi stalel bi qżieqez ta' gruppi/oriġini differenti, separazzjoni qabel iż-żmien mill-ħanżira, tranżizzjoni tal-għalf f'daqqa minn ħalib għal għalf ibbażat fuq iċ-ċereali). L-effikaċja fi qżieqez miftuma aktar tard lanqas mhi dokumentata f'kondizzjonijiet ta' tnissil inqas intensiv.
- In-nuqqas ta' studju multiċentriku fuq il-post li jsir fl-Ewropa skont il-PKT biex jittestja l-effikaċja ta' tali prodotti f'diversi kondizzjonijiet tal-post ma jippermettix li tiġi definita l-indikazzjoni aktar preċiża minn "dijarea wara l-ftim", la biex tintlaħaq konkluzjoni dwar l-effikaċja tal-prodotti f'sitwazzjonijiet fejn ikun(u) involut(i) patoġen(i) speċifiku(ċi) u lanqas f'sitwazzjonijiet oħra barra minn eż. qżieqez li qed jinfatmu meta jkollhom 3-4 ġimgħat. Bħalissa għadu diffiċli li jiġu definiti s-sitwazzjonijiet li fihom il-prodotti li fihom l-ossidu taż-żingu se jkunu ta' benefiċċju jew le.

Kura ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqez

Fin-nuqqas ta' data, l-indikazzjoni "kura ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqez" mhijiex appoġġjata.

Taħlita tal-ossidu taż-żingu u colistin jew sulfaguanidine

Abbażi tad-data ppreżentata, it-taħlitiet tal-ossidu taż-żingu, rakkomandati għall-prevenzjoni ta' dijarea mhux speċifika matul il-perjodu ta' wara l-ftim, ma

' kwalunkwe sustanza

rakkomandata għall-kura u l-metafilassi ta' dijarea indotta minn patoġen(i) fil-mira, mhumieks iġġustifikati.

Benefiċċji addizzjonali

Tnaqqis fl-użu globali ta' antibijotiċi

L-ossidu taż-żingu gie awtorizzat għal diversi snin f'numru ta' Stati Membri tal-UE u l-esperjenza f'xi wħud minn dawn il-pajjiżi tissuggerixxi li l-użu tal-ossidu taż-żingu jista' jkun korrelatat ma' daqs iżgħar ta' tnaqqis fl-użu ta' colistin milli kien mistenni preċedentement, barra minn hekk, iż-żingu li jintuża fil-biedja tal-annimali jista' jkollu rwol fiż-żieda tal-prevalenza ta' reżistenza antibijotika minħabba l-koreżistenza.

Ġiet ippreżentata data skarsa dwar l-effett potenzjali tal-użu tal-ossidu taż-żingu fit-tnaqqis tal-użu tal-antibijotiċi u għalhekk ma jistgħux isiru konkluzjonijiet f'dan ir-rigward.

Valutazzjoni tar-riskji

Reżistenza antimikrobika

Skont data ppubblikata riċentement, iż-żingu li jintuża fit-trobbija tal-annimali jista' jippromwovi l-firxa ta' reżistenza antibijotika (MRSA) minħabba l-koreżistenza. Diversi studji ppubblikati wrew (waqt esperimenti *in vivo* jew permezz ta' investigazzjoni ta' izolati ambjentali) korrelazzjoni qawwija bejn dożi għoljin ta' supplimentazzjoni taż-żingu fl-ikel u l-prevalenza ta' batterji reżistenti għall-antimikrobiċi. Jidher li l-ossidu taż-żingu li jingħata f'dożi għoljin jista' jikko-selezzjona għal reżistenza

antimikrobika, fenomenu li ntwerwa *in vivo* għal LA-MRSA ST398. Madankollu, dawn l-effetti ġew osservati biss waqt kura bikrija.

Bħalissa mhemmx disponibbli valutazzjoni tar-riskji ddettaljata biex teżamina r-riskju(i) assoċjat(i) mal-ko-selezzjoni għar-reżistenza antimikrobika wara l-użu tal-ossidu taż-żingu. Għalhekk, fin-nuqqas ta' aktar data, mhuwiex possibbli li jiġi kkaratterizzat aktar ir-riskju maħluq, kemm għas-saħħa pubblika kif ukoll għal dik tal-annimali. Id-data ppreżentata tidentifika periklu għas-saħħa tal-bniedem u tal-annimali iżda, bħalissa, dak ir-riskju mhuwiex kwantifikabbli.

Tolleranza

Sar studju ta' sigurtà tal-annimali fil-mira bid-doża rakkomandata (100 mg/kg bw kull jum għal 14-il jum) u ma ġie osservat l-ebda effett sekondarju sinifikanti. B'doża oġġla (x3 matul 28 jum), ġew osservati effetti sekondarji sinifikanti (impatt fuq ir-rata ta' tkabbir, sinjali kliniċi). Il-marġini tas-sigurtà jista' jittqies bħala aktar baxx minn 3 darbiet tad-doża rakkomandata.

Ambjent

Id-data tindika li l-applikazzjoni annwali ta' demel li jiġi minn irziezet fejn l-annimali jiġu kkurati bi prodotti veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu, tirriżulta f'żieda gradwali u kontinwa taż-żingu fis-sistemi tal-ħamrija, tal-ilma u tas-sediment. Minħabba n-natura intrinsika taż-żingu (mhux volatil u mhux degradabbli), il-potenzjal għall-PNECs li eventwalment għandhom jinqabżu bħala riżultat ta' applikazzjoni kontinwa ta' demel minn annimali kkurati lill-art għal perjodu estiż, huwa ta' tħassib ambjentali sinifikanti, b'mod partikolari fir-rigward tat-tipi ta' ħamrija l-aktar vulnerabbli (ħamrija aċiduża, li minnha l-ilma jiskula b'mod liberu, ramlija) u organiżmi tal-kompartimenti akkwatiċi. Din iż-żieda fil-koncentrazzjonijiet taż-żingu fil-ħamrija u r-riskji konsegwenti identifikati għall-kompartimenti magħżula hija stabbilita f'din il-valutazzjoni meta jittqies biss l-esponiment taż-żingu li jkun ġej minn prodotti veterinarji. Għal din il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali, ma ġewx ikkunsidrati konċentrazzjonijiet ta' esponiment addizzjonali potenzjali, eż., minn addittivi fl-għalf li jkun fih iż-żingu jew minn sorsi industrijali oħra. Bħalissa, il-kontaminazzjoni tas-sistemi tal-ħamrija u tal-ilma minn metalli tqal, bħaż-żingu, hija diffiċli biex titranġa bit-teknoloġiji eżistenti. Is-CVMP jirrikonoxxi li frazzjoni taż-żingu miżjuda fil-ħamrija permezz ta' applikazzjonijiet tad-demel se tittiehed mill-pjanti u tista' tiġi mineralizzata u tiġi sekwestrata f'partikoli tal-ħamrija u għalhekk ma tkunx disponibbli.

Jekk il-prattiki attwali jibqgħu ma jinbidlux fil-futur qarib, l-applikazzjoni kontinwa ta' demel minn annimali kkurati, sal-2060, se tirriżulta f'riskji (definiti mill-valuri RQ >1) li huma stabbiliti f'4 minn 19-il xenarju tal-ħamrija, f'5 minn 15-il xenarju tal-ilma tal-wiċċ u f'kull wiehied mill-15-il xenarju tas-sediment. Fi żmien aktar bikri (is-sena 2020), ġie identifikat riskju għal żewġ xenarji minn 15-il xenarju tal-ilma tal-wiċċ (ħamrija aċiduża, ramlija) u għall-15-il xenarju tas-sediment kollha. Madankollu, huwa nnutat li l-livell ta' incertezza fil-karatterizzazzjoni tar-riskji għas-sediment huwa ferm akbar milli għall-ħamrija jew għall-ilma tal-wiċċ meta jittqies li l-kunsiderazzjonijiet tal-bijodisponibbiltà huma aktar diffiċli li jiġu ikkunsidrati.

Din it-tendenza ta' akkumulazzjoni taż-żingu f'ħamrija agrikola mill-użu veterinarju tal-ossidu taż-żingu ġiet irrappurtata riċentement minn Bak *et al.* (2015). F'dan ir-rapport, il-monitoraġġ tad-data fil-ħamrija mid-Danimarka wera li l-użu ta' demel likwidu tal-ħnieżer fil-ħamrija wassal għal żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet totali taż-żingu fil-ħamrija, speċjalment fl-aħħar perjodu ta' monitoraġġ mill-1998 sal-2014. F'45 % tal-kampjuni kollha tal-ħamrija, il-PNECs diġà kienu nqabżu. F'ħamrija ramlija, il-PNECs inqabżu f'66 % tal-każijiet kollha. Għandu jiġi nnutat li l-PNECs li ntuzaw f'dan l-istudju huma adatti għal sitwazzjonijiet Daniżi u jistgħu jkunu aktar baxxi (aktar minn l-aġħar xenarju) f'partijiet oħra tal-Ewropa b'tipi differenti ta' ħamrija. L-awturi tar-rapport ikkonkludew ukoll li l-użu attwali taż-żingu fil-produzzjoni tal-ħnieżer fid-Danimarka jista' jwassal għal lissija taż-żingu minn

għelieqi ffertilizzati bid-demel likwidu tal-ħnieżer fil-kompartimenti tal-ilma, f'konċentrazzjonijiet li jistgħu joħolqu riskju għal speċijiet akkwatiċi.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Madankollu, għal kull kompartiment, ġew identifikati riskji għal xi xenarji fir-rati ta' applikazzjoni investigati. Meta jitqies l-użu ta' dawn il-prodotti, ir-regoli tal-UE u l-Prattika Agrikola Tajba (GAP, Good Agricultural Practice) attwali dwar it-tixrid tad-demel, kif jinżammu l-annimali fil-mira u kif jiġi ġestit id-demel, il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji proposti hawn fuq, għalkemm huma konformi mal-linja gwida CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) u ġew proposti għall-pro

ċedura ta' riferim

Għal skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE (EMEA/V/A/108) sabiex titnaqqas l-akkumulazzjoni taż-żingu f'kull kompartiment, ma jistgħux jiggarantixxu li dawn jistgħu jeliminaw b'mod effettiv ir-riskji ambjentali imminenti u futuri identifikati fil-valutazzjoni tar-riskji, iżda sempliċiment se jdedmu l-akkumulazzjoni totali taż-żingu fl-ambjent, (jiġifieri iż-żmien meta l-PEC se jaqbez l-PNECs). Dan mhuwiex applikabbli biss għall-irziezet fejn ma tkunx possibbli d-dilwizzjoni tad-demel, iżda wkoll għal irziezet li jistgħu jiddilwaw id-demel. Matul il-proċedura msemija hawn fuq għal Għal, il-possibbiltà li ma jinxteridx demel fl-istess zona ta' art fi snin suċċessivi sabiex tmajna l-akkumulazzjoni taż-żingu giet ikkunsidrata bħala miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji possibbli. Minkejja li dan huwa konformi mal-kriterji stabbiliti mid-dokument ta' riflessjoni tas-CVMP dwar miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji, dan jista' jkun diffiċli mhux biss f'każijiet fejn jista' ma jkunx hemm il-possibbiltà li jiġi applikat demel ittrattat f'żoni differenti tal-art, iżda wkoll minħabba l-kummerċ dwar id-demel bejn l-Istati Membri u l-possibbiltà li jintuża demel li fih konċentrazzjonijiet għolja ta' ossidu taż-żingu li jintuża f'tipi ta' ħamrija suxxettibbli.

Rigward il-miżura ta' mitigazzjoni tar-riskji għal konformità mar-regoli lokali jew nazzjonali għad-distanza minima minn ilma miftuħ li fih għandu jinxtered id-demel, is-CVMP ikkunsidra li dan ikun applikabbli biss biex jipprevjeni dħul dirett f'kanali tal-ilma, iżda ma jaffettwax iż-żingu li jilħaq l-ilma tal-wiċċ u l-ilma tax-xorb permezz ta' proċessi ta' lissija u ta' skol.

Konsegwentement, is-CVMP jikkunsidra li r-riskji ambjentali identifikati mill-akkumulazzjoni fis-sena taż-żingu fil-ħamrija mit-tixrid tad-demel f'art agrikola ma tistax tiġi kkontrollata biss permezz tal-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji msemija hawn fuq. Anki jekk jiġu applikati l-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji ta' hawn fuq, din se tkun biss kwistjoni ta' żmien qabel ir-riskji jkunu preżenti fil-kompartimenti ambjentali kollha jekk id-demel minn ħnieżer ittrattati bi prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu jiġi applikat lill-art.

Valutazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

L-ossidu taż-żingu huwa kkunsidrat bħala ta' benefiċċju għall-prevenzjoni ta' dijarea wara l-ftim (jiġifieri, tnaqqis fl-inċidenza ta' dijarea matul il-perjodu ta' wara l-ftim) fil-qżieqeż. Dan l-effett ta' benefiċċju tal-ossidu taż-żingu ntweraw b'doża ta' 100 mg/kg bw kull jum (ekwivalenti għal 2500 ppm fl-għalf), mogħti matul 12-14-il jum mill-ftim.

Il-kura kurattiva ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieqeż mhijiex appoġġjata mid-data pprovduta.

Il-marġini tas-sigurtà għall-annimali fil-mira bid-doża ddikjarata hawn fuq huwa relattivament żgħir iżda aċċettabbli.

Skont data ppubblikata riċentement, iż-żingu li jintuża fil-biedja tal-annimali jista' jżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għall-antibijotiċi minħabba l-koselezzjoni għal ġeni reżistenzi għall-antimikrobiċi. Waqt esperimenti *in vivo* jew permezz ta' investigazzjoni ta' iżolati ambjentali, diversi studji ppubblikati wrew korrelazzjoni bejn doži għoljin ta' supplimentazzjoni taż-żingu fl-ikel u l-prevalenza ta' batterji reżistenti għall-antimikrobiċi (LA-MRSA) jew ta' kloni batteriċi multireżistenti (*E. coli*). Bħalissa mhemmx disponibbli valutazzjoni tar-riskji ddettaljata biex teżamina r-riskju(i) assoċjat(i) mal-

7 ijiem), tfisser li l-konċentrazzjoni tal-ossidu taż-żingu fl-għalf se tkun 3000 ppm (madwar 2400 ppm żingu). Is-CVMP ikkonferma li, f'dan il-livell, l-ossidu taż-żingu ma jistax jiġi kkunsidrat bħala eċċipjent biss u li barra minn hekk, meta jiġi kkunsidrat l-ammont sostanzjali ta' ossidu taż-żingu preżenti fil-prodotti msemmija hawn fuq (Enteroxid N AMV aniMedica u aniMedica Enteroxid N), il-klassifikazzjoni tas-sustanza bħala eċċipjent jew sustanza attiva mhijiex rilevanti. Barra minn hekk, il-qżieqez jinfatmu meta jkollhom bejn 3-4 ġimgħat (jiġifieri, 7-8 kg), iżda t-talba għall-prodotti msemmija hawn fuq hija għal ħnieżer sa 40 kg bw. Ir-rilevanza klinika tal-ossidu taż-żingu fit-tnaqqis tal-livell ta' dijarea minn *E. coli* għal dawn il-ħnieżer ta' aktar piż mhijiex magħrufa. Il-Kumitat ikkunsidra li monoprodott colistin waħdu huwa biżżejjed biex inaqas dijarea klinika, meta jintuża għal sebat ijiem f'rabta mill-qrib mal-ftim, fejn dijarea minn *E. coli* tkun l-kawża primarja ta' dijarea. Għandu jiġi nnutat li ma kien hemm l-ebda informazzjoni disponibbli li tappoġġja għoti ta' ossidu taż-żingu għal sebat ijiem. Fil-provi b'supplimentazzjoni ta' ossidu taż-żingu ta' sebat ijiem biss bid-doża rakkomandata, ma ntwera l-ebda effett sinifikanti.

Is-CVMP ikkunsidra li t-taħlitiet tal-ossidu taż-żingu, rakkomandati għall-prevenzjoni ta' dijarea mhux speċifika matul il-perjodu ta' wara l-ftim, bi kwalunkwe sustanza antimikrobika rakkomandata għall-kura u l-metafilassi ta' dijarea indotta minn patoġen(i) fil-mira, mhumiex iġġustifikati.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jiddikjara li t-tħassib għal reżistenza antimikrobika relatata ma' doża għolja ta' ossidu taż-żingu ma tapplikax għall-prodotti tiegħu, u li hafna mit-tħassib huwa ipotetiku. Is-CVMP ma jaċċettax dawn l-argumenti, fejn il-prodotti tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom l-istess riskju proporzjonali għall-għażla ta' batterji reżistenti għall-antimikrobiċi bħal monoprodotti tal-ossidu taż-żingu.

Is-CVMP ma jistax jappoġġja t-talba mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li tiddikjara li d-determinazzjoni tar-riskji ambjentali għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni tal-kondizzjonijiet fil-Ġermanja biss, peress li l-prodotti huma awtorizzati fuq livell nazzjonali f'dan l-Istat Membru biss. Is-CVMP jikkunsidra li peress li l-prodotti Enteroxid huma inklużi fi ħdan il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari, argument bħal dan mhuwiex applikabbli. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkonkludi li l-ammont ta' ossidu taż-żingu rilaxxat fl-ambjent mill-użu ta' dawn il-prodotti fil-Ġermanja huwa ferm aktar baxx minn dak minn prodotti kkonċernati oħra, u inqas minn tagħbijiet annwali stabbiliti permessi għar-rilaxx taż-żingu fl-ambjent fil-Ġermanja. Madankollu, waqt li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jitlob esponiment u tagħbija annwali aktar baxxi mill-prodotti tagħhom meta mqabbel ma' mediċini veterinarji oħrajn li fihom l-ossidu taż-żingu, huwa ma ssottomettix data li tappoġġja valutazzjoni tar-riskji kwantitattiva, u ma kkunsidrax li, waqt li l-konkluzjoni tagħhom dwar rilaxx ambjentali limitat tal-ossidu taż-żingu ġie stmat mill-użu ta' dawn il-prodotti fuq qżieqez li għandhom 3-4 ġimgħat (7-8 kg), it-talba għall-prodotti tagħhom hija għal ħnieżer sa 40 kg/bw, u jekk jiġu kkurati ħnieżer aktar tqal dan iżid ukoll it-tagħbija ambjentali. B'konsegwenza, l-awtorizzazzjoni li l-valutazzjoni tar-riskju ambjentali ppreżentata hawn fuq għall-monoprodotti tal-ossidu taż-żingu kollha hija wkoll adegwata biex jiġu previsti riskji ambjentali mill-użu ta' prodotti Enteroxid fl-UE.

Huvepharma N.V.

Ir-raġunijiet xjentifiċi ta' Huvepharma għal eżaminazzjoni mill-ġdid kienu jiffukaw fuq ir-riskji għall-ambjent. Is-CVMP ma jaqbilx mal-argument tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li l-valutazzjoni benefiċċi/riskji inizjali giet konkluża li tkun pożittiva għall-proċedura skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82 għal Gutar (EMA/V/A/108). Matul il-proċedura ta' referenza fuq, ma twettqitx valutazzjoni benefiċċi/riskji shiħa mis-CVMP, u filwaqt li ma tqisux il-benefiċċi terapewtiċi ta' Gutar peress li l-prodott huwa ġeneriku u l-bijoekwivalenza mal-prodott ta' referenza

giet aċċettata, il-kwalità, is-sigurtà tal-annimal fil-mira, l-impatt fuq is-sigurtà tal-utent fuq żvilupp ta' reżistenza għall-antimikrobiċi u r-residwi ma ġewx iġvalutati matul il-proċedura ta' riferiment) (minhabba l-kamp ta' applikazzjoni ta' dak ir-riferiment).

ċedura ta' riferiment

Għar-raġunijiet ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jiffoka fuq dak li jemmen li huma riżultati inkonklużivi minn studju ta' monitoraġġ riċenti ta' hamrija Daniża (Bak *et al.* 2015). Is-CVMP jaqbel li dan l-istudju ma jistax jintuża, waħdu, bħala prova li jeżistu riskji ambjentali mill-użu tal-ossidu taż-żingu fil-produttazzjoni tal-ħnieżer. Madankollu, l-istudju jappoġġja l-linja ta' evidenza li l-użu tal-ossidu taż-żingu bħala prodott mediċinali veterinarju fit-trobbija tal-ħnieżer se jwassal għal akkumulazzjoni gradwali fil-hamrija agrikola, li eventwalment mhux biss se taqbez il-konċentrazzjonijiet siguri taż-żingu fil-hamrija, iżda wkoll fis-sistemi tas-sediment u tal-ilma. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għažel ukoll li jinkludi aspetti ta' bijodisponibbiltà fil-hamrija billi jikkalkula l-PNEC_{bijodisponibbli} għal 19-il hamrija Ewropea permezz tal-kalkolatur tal-PNEC Arche Soil. Madankollu, is-CVMP ma setax jistabbilixxi l-validità tal-valuri PNEC rrappurtati peress li l-kalkolatur tal-PNEC Arche Soil u s-sett ta' parametri input rilevanti ma kinux disponibbli għas-CVMP matul il-valutazzjoni inizjali. Is-CVMP jirrikonoxxi l-importanza tal-bijodisponibbiltà meta jindirizza t-tossiċità tal-metalli, u jikkunsidra li waqt li mudelli differenti jistgħu jikkunsidraw il-frazzjoni bijodisponibbli tal-ossidu taż-żingu u jikkonkludu dwar żmien propost xi ftit differenti għal meta (jiġifieri, f'liema sena) r-riskji ambjentali huma previsti li jseħħu, l-ebda wieħed mill-mudelli ma jappoġġja previżjoni tal-ebda riskju ambjentali mill-użu tal-ossidu taż-żingu bħala prodott mediċinali veterinarju, u lanqas li ż-żingu fil-hamrija mhux se jsir bijodisponibbli fil-bijota tal-hamrija, tal-ilma jew akkwatika.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jargumenta wkoll in-nuqqas ta' ġustifikazzjoni għar-rifjut ta' miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji proposti waqt il-proċedura skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82 għal Għal (EMA/V/A/108). Is-CVMP jinnota li wara kunsiderazzjonijiet ulterjuri dwar ir-regoli tal-UE u l-Prattika Agrikola Tajba attwali dwar it-tixrid tad-demel, u kif jinżammu l-annimali fil-mira u kif jiġi ġġestit id-demel, il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji ssuġġeriti inizjali jmajnaw l-akkumulazzjoni taż-żingu f'kull kompartiment. Madankollu, dan sempliċement idewwem l-akkumulazzjoni totali taż-żingu fl-ambjent (*jiġifieri*, il-hin meta l-PEC se jaqbez il-PNECs), iżda meta titqies in-natura tal-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji taż-żingu, ma jistax jiġgarantixxi li dawn jistgħu jeliminaw b'mod effettiv riskji fuq terminu qasir (2020) identifikati fil-valutazzjoni tar-riskji. Waqt il-pro

ċedura ta' riferiment għal Għal hawn fuq, il

zona ta' art fi snin suċċessivi sabiex tmajna l-akkumulazzjoni taż-żingu giet ikkunsidrata bħala miżura ta' mitigazzjoni tar-riskji possibbli. Għalkemm din il-miżura ta' mitigazzjoni tar-riskji tista' titqies konformi mal-kriterji stabbiliti mid-dokument ta' riflessjoni tas-CVMP dwar miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), is-CVMP kien tal-fehma li, fil-prattika, l-applikazzjoni ta' din il-miżura ta' mitigazzjoni tar-riskji mhijiex se tkun fattibbli fejn jista' ma jkunx hemm il-possibbiltà li jiġi applikat demel ittrattat f'żoni differenti tal-art jew fejn hemm il-kummerċ tad-demel. Hemm ukoll il-possibbiltà li jiġi applikat demel li fih konċentrazzjonijiet għoljin ta' ossidu taż-żingu f'tipi ta' hamrija suxxettibbli. Rigward il-potenzjal għal tnaqqis ta' riskju meta jkun hemm konformità mar-regoli lokali jew nazzjonali għad-distanza minima minn ilma mikxuf li fih għandu jinxtered id-demel, is-CVMP ikkunsidra li dan ikun applikabbli biss biex jipprevjeni dħul dirett f'kanali tal-ilma, iżda ma jaffettwax iż-żingu li jilhaq l-ilma tal-wiċċ permezz ta' proċessi ta' lissija u ta' skol. Konsegwentement, is-CVMP jikkunsidra li l-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji rakkomandati preċedentement fi hdan il-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82 għal Għal (EMA/V/A/108), sempliċement se jdewwem ir-riskji identifikati fil-kompartimenti ambjentali kollha jekk id-demel minn ħnieżer ikkurati bi prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu jiġi applikat lill-art.

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

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq infurmaw lill-EMA li huma ma kinux irċewew in-notifika uffiċjali tal-inklużjoni tal-prodotti tagħhom (Pigzin u ZincoTec) f'din il-proskont l-Artikolu 35. Għalhekk, għet kkunsidrata l-informazzjoni sottomessa minn daww id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-istadju ta' eżaminazzjoni mill-ġdid sabiex jiġu ssalvagwardjati d-drittijiet tagħhom.

ċedura ta' ri

Ir-raġunijiet xjentifiċi ta' DSM Nutritional Products u Provimi għal eżaminazzjoni mill-ġdid kienu jiffukaw fuq l-effikaċja tal-ossidu taż-żingu, ir-riskji għal (ko)selezzjoni ta' ġeni ta' reżistenza u r-riskji għall-ambjent.

Ma għet sottomessa l-ebda data proprjetarja jew prova klinika mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq b'appoġġ għall-indikazzjonijiet u d-doża. Hawn mit-test kien jiffoka fuq il-benefiċċji tas-saħħa u tat-tkabbir tal-ossidu taż-żingu. Madankollu, l-uniċi indikazzjonijiet awtorizzati huma għall-kura u l-kontroll tad-dijarea fil-qżieq. Diversi mill-pubblikazzjonijiet sottomessi b'appoġġ għad-doża ma kinux rilevanti peress li l-investigazzjonijiet jew iffukaw fuq il-benefiċċji tat-tkabbir tal-ossidu taż-żingu jew fuq il-provi kliniċi li jhalltu kemm l-ossidu taż-żingu kif ukoll tal-antimikrobiċi. Dan jillimita l-fokus għas-sejbiet ta' Poulsen (1995) u Holm (1990)²⁷. F'xi wħud mill-provi l-oħra, l-ebda dijarea ma għet osservata fil-gruppi tal-qżieq. B'mod ġenerali, mir-referenzi biblijografiċi pprovduti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kien hemm kwistjonijiet fit-tfassil tal-istudju li prekludew appoġġ ta' 2500 ppm ossidu taż-żingu fl-għalf għal 14-il jum wara l-ftim kif deskritt fil-indikazzjonijiet approvati. L-ebda studju ma ġie sottomess biex jappoġġja l-indikazzjoni tal-kura. Bħala konklużjoni dwar dan il-punt, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma pprodewx xi data addizzjonali li se tbiddel il-konklużjoni oriġinali tas-CVMP fir-rigward tal-effikaċja. Dan ifisser li, minkejja d-defiċjenza fid-data ppreżentata, huwa kkunsidrat li tintwera l-effikaċja ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu għall-prevenzjoni ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieq.

Is-CVMP jirrikonoxxi li LA-MRSA hija kawża rari ta' infezzjoni fil-ħnieżer, iżda tħassib emergenti dwar is-saħħa pubblika minħabba l-istatus għoli ta' ġarrier fil-ħnieżer u t-trasferenza ta' MRSA għal prodotti tal-ikel u bnedmin li jiġu f'kontatt (eż. bdiewa tal-ħnieżer, veterinarji, impjegati tal-biċċerija). Il-fatt li bħalissa LA-MRSA CC398 għandha impatt baxx fuq il-popolazzjonijiet tal-bnedmin ma jneħħix it-tħassib dwar is-saħħa pubblika.

Fir-rigward tar-riskji ambjentali, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkunsidraw li fil-valutazzjoni inizjali, is-CVMP ma użax il-metodoloġija tal-valutazzjoni tar-riskji applikata waqt l-UE RAR dwar iż-żingu, u jargumentaw li l-iżviluppi fil-letteratura xjentifika ppubblikata wara l-UE RAR dwar iż-żingu, dwar kif tiġi inkorporata l-bijodisponibbiltà tal-metall fil-valutazzjoni tar-riskji, ma ġewx ikkunsidrati.

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ippreżentaw valutazzjoni tar-riskju ambjentali billi: a) indirizzaw konċentrazzjonijiet imkejla ta' żingu fil-ħamrija, fil-ħamrija (Daniża) - iżda ma kkunsidrawx il-kontribut mit-tagħbija (annwali) repetuta taż-żingu mid-demel likwidu tal-ħnieżer mhux qadim; u b) billi għaqqu ż-żewġ metodi għall-inkorporazzjoni tal-bijodisponibbiltà (dak l-hekk imsejjaħ "approċċ ta' riskju miżjud" flimkien mal-"approċċ ta' korezzjoni tal-bijodisponibbiltà"), iżda t-taħlita tat-tnejn li huma xorta mhijiex appoġġjata mis-CVMP. Is-CVMP ikkalkula l-ħamrija PEC meta jitqiesu ż-żewġ approċċi nnutati hawn fuq, separatament. Ir-riżultati jindikaw li kemm għal ħamrija żejtnija kif ukoll għal ħamrija ramlija, ġie identifikat riskju bl-użu ta' 'approċċ ta' riskju miżjud' u 'approċċ ta' korezzjoni tal-bijodisponibbiltà'. Valuri PEC li jkun 1.5 mg/kg ta' 20 mg/kg. Min-naħa l-oħra, l-użu tal-approċċ ta' korezzjoni tal-bijodisponibbiltà, u meta jiġi kkunsidrat li fi hawn dan l-approċċ, il-bijodisponibbiltà hija

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.

dipendenti mit-tip ta' ~~ħammija~~ ta' l-żingu ġie inkorporat fil-ħamrija (jiġifieri, tiqdim taż-żingu), il-frazzjoni bijodisponibbli kemm għal ħamrija żejtnija kif ukoll għal dik ramlija kienet taħt il-ħamrija PNEC ta' ~~12.6~~ 16.3 /kg (16.3 u 14.4 mg/kg għal ħamrija ramlija u żejtnija, rispettivament).

Irrispettivament mill-approċċ ippreżentat, id-data tindika li jekk l-użu tal-ossidu taż-żingu bħala prodott mediċinali veterinarju fit-trobbija tal-ħnieżer, u l-applikazzjonijiet tad-demel lill-art ikomplu kif kienu qegħdin fl-aħħar snin, iż-żingu se jkompli jakkumula fil-matriċi tal-ħamrija, u b'hekk iwassal għal żieda fil-frazzjoni bijodisponibbli ta' żingu fil-ħamrija, eventwalment għal livelli oghla mill-PNEC.

Is-CVMP ikkonkluda li meta jintuża l-approċċ ta' riskju miżjud, mela:

- Riskju ta' żingu fi speċijiet li jabitaw fil-ħamrija diġà huwa preżenti f'ħamrija żejtnija;
- Riskju ta' żingu fi speċijiet li jabitaw fil-ħamrija diġà huwa preżenti f'ħamrija ramlija.

U meta tintuża l-korrezzjoni tal-bijodisponibbiltà, mela:

- Riskju ta' żingu fi speċijiet li jabitaw fil-ħamrija bħala medja se jintlaħaq f'madwar 55 sena f'ħamrija żejtnija;
- Riskju ta' żingu fi speċijiet li jabitaw fil-ħamrija bħala medja se jintlaħaq f'madwar 31 sena f'ħamrija ramlija.

Sabiex jiġu ġestiti r-riskji u jiġu ddeterminati miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji adegwati, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jissuġġerixxu żieda ta' numru ta' dikjarazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott rigward it-taħlit u/jew it-tixrid tad-demel fl-art. Madankollu, u kif innutat hawn fuq, il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji ssuġġeriti preċedentement imajnaw l-akkumulazzjoni taż-żingu f'kull kompartment, u għalhekk sempliċiment idewmu l-akkumulazzjoni totali taż-żingu fl-ambjent (jiġifieri l-ħin meta l-PEC se taqbez l-PNECs), izda minħabba n-natura taż-żingu ma jistgħux jiggarrantixxu li jistgħu jeliminaw b'mod effettiv riskji ambjentali imminenti u futuri identifikati fil-valutazzjoni tar-riskji.

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. u Vetpharma Animal Health S.L.

Ir-raġunijiet tad-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal talba ta' eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CVMP kienu jiffukaw fuq ir-riskji għal (ko)selezzjoni ta' ġeni ta' rezistenza u riskji għall-ambjent.

Waq t li d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jirrikonoxxu rabtiet possibbli bejn prodotti mediċinali li fihom l-ossidu taż-żingu għal batterji multirezistenti (eż. LA-MRSA, *E. coli*) u l-ambjent, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkunsidraw li l-benefiċċji tal-prodotti tagħhom huma akbar mir-riskji. Dawn ikomplu jiddikjaraw li l-prodotti tagħhom jikkontribwixxu għal kisba ta' konsum antimikrobiku aktar baxx fil-ħnieżer, u li r-riskji identifikati mhumie x se jiġu mitigati billi jitneħħew mis-suq prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu. Waqt li d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jirrikonoxxu li hemm riskju għall-ambjent minħabba l-akkumulazzjoni taż-żingu, dawn qed jipproponu li tingabar data dwar il-bejgħ u l-konsum ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu fi ħdan l-attività ESVAC, kif diġà sar bl-antibijotiċi, peress li tali data tgħin biex jiġi investigat aktar l-użu u l-impatt ambjentali konsegwenti tal-ossidu taż-żingu meta jintuża bħala prodott mediċinali veterinarju. Barra minn hekk, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkunsidraw li grupp ta' esperti ad hoc flimkien mal-EFSA jistgħu jgħinu biex jindirizzaw ir-riskji ambjentali minn perspettiva usa'.

Il-Kumitat jaċċetta li, waqt li jista' jkun hemm benefiċċju fil-monitoraġġ tal-konsum tal-ossidu taż-żingu bħala medicina veterinarja, ġie identifikat riskju għall-ambjent, u bħalissa, ir-riskji huma

kkunsidrati li huma akbar mill-benefiċċji għall-ossidu taż-żingu bħala medicina veterinarja. Tabilhaqq, hemm eżempji li xi Stati Membri tal-UE diġà jimmonitorjaw prodotti mediċinali veterinarji li fihom il-konsum tal-ossidu taż-żingu (eż., id-Danimarka, ir-Repubblika Ċeka), kif ukoll konċentrazzjonijiet taż-żingu fil-ħamrija (eż., id-Danimarka).

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jaċċettaw li, abbażi tal-valutazzjoni tas-CVMP, il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji proposti sempliċiment se jiddilwixxu u mhux inaqqsu l-output totali taż-żingu fl-ambjent, u għalhekk din se tkun biss kwistjoni ta' żmien qabel ir-riskji jkunu preżenti fil-kompartimenti kollha. Madankollu, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jargumentaw li jistgħu jiġu kkunsidrati miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji addizzjonali sabiex titnaqqas jew tiġi limitata l-emissjoni tal-ossidu taż-żingu fl-ambjent mill-użu tad-demel tal-ħnieżer, iżda ma pproponewx xi miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji addizzjonali.

Is-CVMP jinnota wkoll li sorsi oħra taż-żingu fl-ambjent ukoll se jkollu jikkontribwixxu għaž-żieda fis-sena tal-ossidu taż-żingu fl-art agrikola.

Konklużjonijiet ġenerali tas-CVMP wara eżaminazzjoni mill-ġdid

Abbażi tat-totalità tad-data disponibbli, inkluż l-informazzjoni sottomessa waqt il-proċedura ta' valutazzjoni oriġinali u r-raġunijiet xjentifiċi dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid imressqa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, is-CVMP ikkonkluda li ma kienx hemm biżżejjed raġunijiet xjentifiċi sabiex jiġu rreveduti l-konklużjonijiet preċedenti tiegħu kif inkluż fl-opinjoni tiegħu tat-8 ta' Diċembru 2016, li kkonkludew li l-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari huwa negattiv.

Raġunijiet għar-rifjut tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u għall-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti

Billi

- is-CVMP kkunsidra li abbażi tad-data disponibbli, tintwera l-effikaċja ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu għall-prevenzjoni ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieq;
- is-CVMP ikkunsidra li l-effikaċja ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu għall-kura ta' dijarea wara l-ftim fil-qżieq mhijiex appoġġjata minn data u ma tistax tintwera;
- is-CVMP ikkunsidra li abbażi tad-data disponibbli l-benefiċċju kliniku tal-prodotti mediċinali veterinarji li fihom colistin sulfate u l-ossidu taż-żingu ma jistax jintwera;
- is-CVMP ikkunsidra li abbażi tad-data disponibbli, it-tahlita tal-ossidu taż-żingu, għall-prevenzjoni ta' dijarea mhux speċifika matul il-perjodu ta' wara l-ftim, b'sulfaguanidine, għall-kura u l-metafilassi ta' dijarea indotta minn patoġen(i) fil-mira, mhijiex iġġustifikata;
- is-CVMP irrikonoxxa li hemm riskju ta' koselezzjoni għal reżistenza assoċjata mal-użu tal-ossidu taż-żingu, iżda bħalissa, dak ir-riskju mhuwiex kwantifikabbli;
- is-CVMP ikkunsidra li abbażi tad-data disponibbli, ġew identifikati riskji għall-ambjent, minhabba l-akkumulazzjoni taż-żingu, għax-xenarji kollha, jew immedjament (sediment, xi tipi ta' ilma tal-ħamrija u ilma tal-wiċċ) jew imdewma (tipi ta' ħamrija oħra, ilma tal-art u tal-wiċċ); is-CVMP irrikonoxxa li l-mudelli kollha ta' previzzjoni għandhom grad inerenti ta' incertezza fil-parameterizzazzjoni tagħhom, u r-riżultati ġġenerati (jiġifieri, il-ħin stmat) huma abbażi ta' ammont limitat ta' data ta' input li aktarx jinfluwenza l-output tal-mudell;
- is-CVMP ikkunsidra li l-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji sempliċiment se jiddilwaw u mhux ser inaqqsu l-output totali ta' ~~zimbabue~~ ^{zimbabue} ~~zimbabue~~, u għalhekk din se tkun biss kwistjoni ta' żmien qabel ir-riskji jkunu preżenti fil-kompartimenti kollha;
- is-CVMP ikkunsidra li l-bilanċ globali bejn il-benefiċċji u r-riskju għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari huwa negattiv, peress li l-benefiċċji tal-ossidu taż-żingu għall-prevenzjoni ta' dijarea fil-ħnieżer mhum iex akbar mir-riskji għall-ambjent;

is-CVMP irrakkomanda r-rifjut tal-ġoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u l-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-ossidu taż-żingu li għandhom jingħataw mill-ħalq lil speċi ta' produzzjoni alimentari kif imsemmi f'Anness I.