

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningswegen en aanvragers/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
België	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Bulgarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Bulgarije	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Cyprus	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 φαρμακούμεχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Cyprus	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούμεχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Cyprus	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούμεχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Tsjechië	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	Zinkoxide	600 mg/g	Premix	Varkens (biggen)	Oraal
Tsjechië	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Zinkoxide	622 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens (biggen)	Oraal
Tsjechië	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Zinkoxide	622 mg/g	Premix	Varkens (biggen)	Oraal
Tsjechië	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Zinkoxide	492 mg/g	Premix	Varkens (biggen)	Oraal
Tsjechië	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxide	1000 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Denemarken	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Zinkoxide	1000 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxide	1000 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens (biggen)	Oraal
Denemarken	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Finland	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Frankrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Duitsland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Zinkoxide Colistinesu lfaat	480 mg/g 25 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Zinkoxide Colistinesu lfaat	480 mg/g 25 mg/g	Poeder voor orale toediening	Varkens (biggen)	Oraal
Hongarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Hongarije	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.	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Hongarije	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Hongarije	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
IJsland	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Ierland	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.	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Ierland	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Ierland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Italië	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Italië	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Italië	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Italië	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Italië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Litouwen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Nederland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Noorwegen	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Polen	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	Zinkoxide Sulfaguani dine	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Polen	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Polen	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Zinkoxide Sulfaguani dine	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens (biggen)	Oraal
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Portugal	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Portugal	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)	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Portugal	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)	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Roemenië	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Roemenië	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Roemenië	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Slowakije	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Slowakije	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Zinkoxide	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Poeder voor oraal gebruik	Varkens (biggen)	Oraal
Slowakije	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Zinkoxide	622mg/g (500 mg zinc/g)	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Slowakije	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	Zinkoxide	600 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Slovenië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Spanje	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Spanje	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Zweden	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Zweden	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
Verenigd Koninkrijk	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	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal

Verenigd Koninkrijk	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Zinkoxide	1000 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens (biggen)	Oraal
---------------------	---	---	-----------	-----------	--------------------------------------	---------------------	-------

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de weigering van de vergunning voor het in de handel brengen en voor de intrekking van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten (zie bijlage I)

1. Inleiding

Tijdens het spenen verliezen biggen het voordeel van passieve immuniteit via de melk van de zeug en gaat de verandering van dieet gepaard met gastro-intestinale veranderingen, waardoor een zekere mate van stress bij de biggen optreedt en ze kwetsbaar worden voor secundaire infecties. De mate waarin biggen stress ervaren tijdens het spenen is afhankelijk van de leeftijd (meer stress bij jongere biggen) en de omstandigheden waaronder de dieren worden gehouden, en kan van invloed zijn op de ernst van diarree na het spenen.

Diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten worden gebruikt voor de behandeling en/of preventie en beheersing van diarree bij pas-gespeende biggen. Momenteel worden verschillende indicaties en doseringen aanbevolen, maar zinkoxide wordt vooral aan het voer toegevoegd in een dosering van 100 mg per kg lichaamsgewicht (lg) per dag gedurende 14 opeenvolgende dagen, wat overeenkomt met 2 500 ppm zink in het voer.

In 2015 werd naar aanleiding van een verwijzingsprocedure (EMA/V/A/108) krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gutal 1 000 g/kg premix voor gemediceerd voer voor biggen (hierna 'Gutal' genoemd)¹ een milieurisico werd vastgesteld als gevolg van de accumulatie van zink in het bodem- en watercompartiment (inclusief het sediment), waarbij zure, goed-gedraineerde zandgronden het meest kwetsbaar zijn. In het kader van de bovengenoemde procedure was het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) van oordeel dat er enige onzekerheid bestaat over de berekende risico's voor sommige milieucompartimenten, aangezien de voorspelde concentratie in het milieu (PEC) wegens het gebruik van zink als diergeneesmiddel niet gevalideerd kon worden, en de voorspelde concentratie zonder effect (PNEC) niet altijd een verklaring was voor de biologische beschikbaarheid van zink (met name voor het sedimentcompartiment). Ondanks de onzekerheden wat betreft PEC- en PNEC-berekeningen voor milieucompartimenten werd de algehele risicobeoordeling gezien als conservatief en dientengevolge werden diverse risicobeperkende maatregelen voorgesteld, die de accumulatie van zink in het milieu zouden verminderen.

Op 1 februari 2016 dienden Nederland en Frankrijk bij het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingskennisgeving krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG in voor diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten, vanwege bedenkingen in verband met het milieurisico en de potentiële stijging van de prevalentie van antibioticaresistente bacteriën door het gebruik van producten die zinkoxide bevatten. Het CVMP werd verzocht alle beschikbare gegevens en de algehele baten-risicoverhouding van de desbetreffende producten te beoordelen om de voordelen in verband met het gebruik van zinkoxide bij voedselproducerende diersoorten alsook de milieurisico's en de risico's van (co-)selectie van resistentiegenen vast te stellen.

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. Bespreking van beschikbare gegevens

Beoordeling van de potentiële voordelen van het gebruik van zinkoxide bij voedselproducerende dieren

Zinkoxide als enige werkzame stof

Verschillende vergunninghouders overlegden propriëtaire onderzoeken voor diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten als enige werkzame stof. Er werd slechts schaarse informatie met alleen samenvattingen van onderzoeksresultaten overgelegd en de onderzoeksmethoden werden slecht gerapporteerd (geen onderzoeksprotocollen, geen ruwe gegevens, geen statistische analyse).

Er werd een samenvatting overgelegd van de resultaten van een onderzoek dat in 2007 in Denemarken werd uitgevoerd door Johansen *et al.*², waarin de effecten van zinkoxide op diarree bij pas gespeende biggen werden bestudeerd. Het betrof een vergelijkend niet-GCP-conform onderzoek (een onderzoek dat niet werd uitgevoerd conform Good Clinical Practice, ofwel de goede klinische praktijk) met 3 200 biggen op één boerderij. Door het ontbreken van relevante diagnostische gegevens was het niet mogelijk vast te stellen wat de betrokken pathogenen waren. Uit het onderzoek bleek dat voer waaraan tijdens de eerste 14 dagen na het spenen 2,5% zuur in combinatie met 2 500 ppm zink werd toegevoegd, de prevalentie van diarree en de mortaliteit van biggen significant verlaagde.

In de gepubliceerde gegevens van Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) werd in twee verschillende niet-GCP-conforme onderzoeken gewezen op een statistisch significant effect (op een schaal van 1 tot 5) van de voersuppletie met 2 250 ppm zink gedurende 14 dagen op de fecesconsistentie bij gespeende biggen (van 21 dagen oud), ten opzichte van een negatieve controle.

In het onderzoek van Trckova *et al.* (2015)⁵ wees klinische observatie van gespeende biggen die werden onderworpen aan provocatie met enterotoxische *E. coli* op een lagere diarreescore en incidentie van diarree bij de behandelde dieren (gevoed met een dieet dat 2 500 ppm zinkoxide in het voer bevatte) ten opzichte van de controledieren (onbehandelde varkens). De zinkoxidesuppletie werd gedurende drie weken na het spenen gegeven en de provocatie werd vier dagen na het spenen uitgevoerd.

Gezien de toedieningsduur van hoge hoeveelheden zink in het voer van gespeende biggen (tussen 2 500 en 3 000 ppm zink), adviseerde Hollis (2000)⁶ om niet langer dan twee weken na het spenen voer met een hoge concentratie zink toe te dienen en zink toe te dienen in de vorm van zinkoxide. Bij dieren die werden behandeld met 3 000 ppm zink werden tijdens de eerste 21 dagen na het spenen hogere opbrengsten beschreven ten opzichte van de controledieren, maar de met zink behandelde dieren vertoonden gedurende de drie daaropvolgende weken tekenen van toxiciteit. Volgens Mateos *et al.* (1998)⁷ mag het zinksupplement niet langer duren dan de speenperiode.

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](#)

In een onderzoek naar de toediening van zinkoxide bij gespeende biggen (Poulsen, 1995)⁸ was de toediening van grote hoeveelheden zink in de vorm van zinkoxide gedurende één, twee of drie weken na het spenen, naast andere parameters, van invloed op de incidentie van diarree na het spenen. Het onderzoek werd uitgevoerd bij 260 biggen afkomstig van 36 worpen die werden gespeend toen ze 28 dagen oud waren en die op basis van het oorspronkelijke lichaamsgewicht en de worp van herkomst werden ingedeeld in een van de zes behandelgroepen: 0 ppm zink, 100 ppm zink; 200 ppm zink; 1 000 ppm zink; 2 500 ppm zink en 4 000 ppm zink. Er werd alleen diarree waargenomen tijdens de eerste twee weken na het spenen. Het percentage biggen met diarree werd significant beïnvloed door de toediening van zink in het voer. Uit de resultaten bleek dat onder de biggen die met 2 500 ppm of 4 000 ppm zink werden gevoed een significant lager aantal biggen een behandeling tegen diarree nodig had. Er werden in dit opzicht echter geen verschillen waargenomen tussen de groep die 2 500 ppm kreeg toegediend en de groep met 4 000 ppm. Als er slechts één week hoge hoeveelheden zink werden toegediend, werden er geen verschillen tussen de behandelingen waargenomen, terwijl behandeling met hoge concentraties zink gedurende twee of drie weken leidde tot een significante verlaging van het aantal dagen met diarree per big.

Bij een onderzoek naar de effecten van de toevoeging van hoge hoeveelheden zink in het dieet van gespeende biggen (Lima *et al.*, 1994)⁹ waren 162 biggen betrokken van een boerderij met een voorgeschiedenis van diarree als gevolg van *E. coli*. De behandeling bestond uit een baseline-dieet met 100 ppm zink in de vorm van zinkoxide of hetzelfde dieet aangevuld met 2 400 ppm zink (in de vorm van zinkoxide). De toedieningsduur was 14 of 21 dagen onmiddellijk na het spenen. Er werd een significante vermindering van diarree ($p < 0,02$) waargenomen bij dieren die werden behandeld met een dieet met een hoge concentratie zink, hoewel er geen significante verschillen werden waargenomen tussen de twee behandelingsperioden. De conclusie van dit onderzoek was dat toevoeging van 2 400 ppm zink (in de vorm van zinkoxide) gedurende 14 dagen na het spenen leidt tot een lagere incidentie van diarree.

Gezien de specifieke omstandigheden waaronder de middelen dienen te worden aanbevolen, moet worden opgemerkt dat het niet mogelijk was een specifiek doelpathogeen voor zinkoxide vast te stellen te wijzen en dat de gepubliceerde literatuur het gebruik van zinkoxide alleen ondersteunt wanneer sprake is van fysiologische diarree bij pas-gespeende biggen.

Er zijn geen gegevens van propriëtaire of gepubliceerde onderzoeken beschikbaar ter ondersteuning van de werkzaamheid van zinkoxide voor de behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen.

Het geheel aan beschikbare gegevens in aanmerking nemend was het CVMP, ondanks het ontbreken van GCP-conforme onderzoeken, van oordeel dat het effect van zinkoxidesuppletie op de vermindering van diarree na het spenen voldoende onderbouwd was. Dit effect blijft beperkt tot de preventie van specifieke vormen van diarree die optreden bij pas-gespeende biggen. De beschikbare gegevens wijzen op een gunstig effect van zinkoxide in een dosis van 100 mg/kg lg per dag (overeenkomend met 2 500 ppm zink in het voer), gedurende 12-14 dagen toegediend in het voer. Kortere of langere behandelingsduren werden geacht niet te worden ondersteund door voldoende gegevens.

Met betrekking tot de vermindering van het gebruik van antibiotica door het gebruik van zinkoxide werden de klinische gegevens te summier geacht om een conclusie te kunnen trekken over dit potentiële effect. Er was geen informatie beschikbaar om de duur van het effect na afloop van de behandeling met zinkoxide te kunnen vaststellen.

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

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.

De combinatie van colistine en zinkoxide

Colistine alleen is voldoende werkzaam voor de metafylaxe en behandeling van maagdarminfecties als gevolg van niet-invasieve *E. coli* (zie procedure EMEA/V/A/106)¹⁰. Aangezien de aanbevolen toedieningsduur van colistine bij varkens zeven dagen is, duurt de gelijktijdige toediening van zinkoxide die in het product is opgenomen ook zeven dagen. Deze behandelingsduur wijkt af van die van alle andere middelen die zinkoxide bevatten (d.w.z. 14 opeenvolgende dagen).

De vergunninghouder baseert de onderbouwing van de combinatie op de toevoeging van de twee effecten: de bactericide activiteit van colistine en het aspecifieke beschermende effect van zinkoxide tijdens de periode na het spenen.

In de CVMP-richtlijn inzake farmaceutische producten met een vaste combinatie (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ staat: 'Een vaste-combinatieproduct kan alleen worden gerechtvaardigd als een dergelijke combinatie een voordeel biedt ten opzichte van deze zelfde werkzame stoffen toegediend in de vorm van afzonderlijke middelen met één werkzame stof. Het gebruik van vaste-combinatieproducten ter compensatie van een ontoereikende diagnose kan niet worden gerechtvaardigd. Iedere werkzame stof in een vaste combinatie moet worden geïndiceerd voor gebruik op het moment van behandeling en moet in de juiste dosering worden toegediend.'

Er werd geen synergie aangetoond en het potentiële antagonisme werd niet getest. Bovendien hebben de ingediende gegevens alleen betrekking op het afzonderlijke gebruik van colistine en zinkoxide en niet op het klinische gebruik van de combinatie. Er werd geen onderzoek uitgevoerd met de combinatie voor de voorgestelde indicatie en het klinische voordeel van de combinatie werd dus niet aangetoond.

De voorgestelde indicatie van het combinatieproduct is voor behandeling, maar er waren geen klinische gegevens beschikbaar ter ondersteuning van het gebruik van zinkoxide bij de behandeling van diarree (d.w.z. bij aanwezigheid van de ziekte bij aanvang van de behandeling met zinkoxide – infectie reeds bevestigd in de kudde). In alle ingediende gegevens voor zinkoxide alleen wordt uitsluitend verwezen naar een preventieclaim.

Concluderend wordt gesteld dat de combinatie van colistine en zinkoxide voor de goedgekeurde indicatie (metafylaxe en behandeling van maagdarminfecties als gevolg van niet-invasieve *E. coli* die gevoelig is voor colistine) met een toedieningsduur van zeven dagen niet gerechtvaardigd is.

De combinatie van sulfaguanidine en zinkoxide

Er werd geen onderzoeksgegevens overgelegd waarmee de werkzaamheid van de behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen werd aangetoond. Er werd geen dosisbepalingsonderzoek of onderbouwing voor de geselecteerde dosis overgelegd noch bevestigende gegevens ter ondersteuning van een optimale toedieningsduur van 14 dagen.

Een vaste-combinatieproduct kan alleen worden gerechtvaardigd als een dergelijke combinatie een voordeel biedt ten opzichte van deze zelfde werkzame stoffen toegediend in de vorm van afzonderlijke middelen met één werkzame stof. Er werden geen voordelen overgelegd van de combinatie van sulfaguanidine en zinkoxide ten opzichte van het gebruik van de afzonderlijke werkzame stoffen.

Er werden geen klinische gegevens verstrekt ter ondersteuning van de geclaimde indicatie 'preventie en behandeling van diverse soorten diarree die optreden bij het spenen'. Daarnaast blijkt dat het gebruik van zinkoxide zinvol is om de incidentie van diarree na het spenen te verlagen maar niet voor de behandeling van diarree, en dat het niet mogelijk is het werkingsmechanisme van zinkoxide duidelijk vast te stellen. Er kan derhalve geen specifiek doel worden vastgesteld. Het CVMP was

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](#)

derhalve van oordeel dat het niet gerechtvaardigd is een antimicrobiële stof (per definitie alleen geschikt voor infectieziekten waarbij een of meerdere doelpathogenen betrokken zijn en voor behandeling en metafylaxe) te combineren met zinkoxide omdat er geen specifiek doelpathogeen voor werd vastgesteld en de werkzaamheid van de behandeling niet werd aangetoond. Concluderend wordt gesteld dat de combinatie van zinkoxide en sulfaguanidine niet gerechtvaardigd is.

Risico's voor het milieu

Tijdens deze verwijzingsprocedure werden in totaal vijf verschillende milieurisicobeoordelingen aan het CVMP ter beschikking gesteld voor producten die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan biggen van 2-6 weken oud, bij concentraties variërend van 2 500 tot 3 100 ppm zinkoxide in het voer.

Het CVMP is van oordeel dat vier van de vijf milieurisicobeoordelingen een aantal tekortkomingen vertonen wat betreft de risicobeoordeling en dat deze derhalve niet kunnen worden gebruikt ter ondersteuning van de baten-risicobeoordeling. Hoewel deze beoordelingen niet verder in aanmerking worden genomen, wijst het CVMP er desalniettemin op dat de uitkomst van twee van de beoordelingen ook wijzen op een risico ($PEC/PNEC \geq 1$) voor de enige twee beoordeelde compartimenten (bodem en oppervlaktewater). Voor de andere twee werden geen gegevens van een fase II-onderzoek verstrekt.

Daarom is het CVMP van oordeel dat de milieurisicobeoordeling die werd overgelegd tijdens de verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Guta (EMA/V/A/108), wetenschappelijk gezond is en dient te worden gebruikt in de baten-risicobeoordeling voor producten die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten.

Effectbeoordeling

Een aantal vergunninghouders verwezen in hun effectbeoordeling naar het Risicobeoordelingsrapport van de Europese Unie (EU RAR) over zink (2010)¹². De PNEC-waarden in dit rapport worden betrouwbaar geacht en zijn derhalve geschikt voor gebruik bij de risikokarakterisering voor diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende dieren. Sinds het onderzoek voor het EU RAR (2010) werd afgerond zijn er echter meer gegevens beschikbaar gekomen; deze werden door enkele vergunninghouders gebruikt om de PNEC's voor de relevante milieucompartimenten op te stellen (te verfijnen). Niet alle vergunninghouders overlegden de informatie die nodig was om de geschiktheid van deze aanvullende onderzoeken voor het verfijnen van de PNEC's te valideren. De vergunninghouder Huvepharma overlegde echter wel robuuste samenvattingen van de aanvullende, collegiaal getoetste onderzoeken die gebruikt waren in de effectbeoordeling en die niet waren opgenomen in het EU RAR (2010), met inbegrip van een conclusie over de betrouwbaarheid en validiteit van elk onderzoek. Het CVMP was daarom van oordeel dat de door de vergunninghouder Huvepharma voorgestelde PNEC's kunnen worden gebruikt voor de karakterisering van risico's (berekening van risicoquotiënten (RQ's)) van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende dieren.

Blootstelling: accumulatie, biologische beschikbaarheid en modelberekening van zinkconcentraties in het milieu

Het is bekend dat wegens de fysische en chemische eigenschappen van zink (niet-vluchtig en niet-afbreekbaar) de continue aanvoer van mest van behandelde dieren uit de intensieve varkensfokkerij zal leiden tot een geleidelijke toename van de zinkconcentratie in de toplaag, uiteindelijk gevolgd door een toename in andere relevante milieucompartimenten. Daarom is het slechts een kwestie van tijd voordat de PNEC's in deze compartimenten worden overschreden.

Van cruciaal belang bij de beoordeling van het milieurisico van metalen is de bepaling van de biologische beschikbaarheid ervan. In elk compartiment (bodem, water en sediment) is de biologische

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

beschikbaarheid van zink afhankelijk van verschillende biotische en abiotische factoren. De biologische beschikbaarheid van zink in het watercompartiment werd voorspeld met behulp van de Metal Bioavailability Assessment Tool (United Kingdom Environment Agency)¹³, een gebruiksvriendelijke versie van het Biotisch Ligand Model (BLM) dat gebruikt wordt voor het voorspellen van de biologische beschikbaarheid van metalen voor verschillende in water levende soorten (algen, Daphnia en vis), waarover ook regelmatig werd gerapporteerd in een groot aantal collegiaal getoetste onderzoeken naar zink en waarvan de gegevens gebruikt werden voor het EU RAR voor zink (2010). De Metal Bioavailability Assessment Tool heeft minder gegevens nodig voor het voorspellen van de biologische beschikbaarheid van zink dan het Biotisch Ligand Model en kan gebruikt worden voor het berekenen van locatiespecifieke PNEC's. De Metal Bioavailability Assessment Tool is gebaseerd op de resultaten van het Biotisch Ligand Model voor zink en de gegevens die gebruikt worden voor berekening van de Environmental Quality Standard voor zink; verder zijn gegevens nodig over de pH van het water, de concentraties van opgelost organisch koolstof en opgelost calcium. De tool houdt echter geen rekening met de aanwezigheid van andere ionen die invloed kunnen hebben op de zinkspeciatie en daarmee op de biologische beschikbaarheid.

In het bodemcompartiment wordt de biologische beschikbaarheid bepaald door eigenschappen als pH, organisch koolstofgehalte, kation-uitwisselingscapaciteit en het kleigehalte. De biologisch beschikbare zinkfractie in de bodem is klein (<1%). De belangrijkste factoren bij de bepaling van de biologische beschikbaarheid (en daarmee de ecotoxiciteit) in de bodem zijn grondsoort en de tijd tussen de toevoeging van zink aan de grond en het toxiciteitsonderzoek ('veroudering'). Bijvoorbeeld, grond die lange tijd geleden besmet werd, heeft een lagere toxiciteit dan recent besmette grond. Daarom werd voor de berekening van locatiespecifieke PNEC's een 'verouderingsfactor' van 3 ingesteld. De berekening van locatiespecifieke PNEC's voor GtAL werd uitgevoerd met een PNEC-calculator voor Excel (ontwikkeld door Arche Consulting)¹⁴ die werkt met parameters die relevant zijn voor de biologische beschikbaarheid van zink, zoals pH, gehalte aan organische koolstof en klei en de kation-uitwisselingscapaciteit.

Voor sedimentsystemen werden sinds de invoering van de PEC (predicted environmental concentration) voor sediment (EU RAR 2010) een aantal belangrijke veranderingen aangebracht in de manier waarop sedimentconcentraties bepaald worden. Men neemt aan dat de biologische beschikbaarheid van metalen in sediment voorspeld kan worden door meting van de concentratie AVS (acid volatile sulphide, ofwel zure vluchtige sulfide) en SEM (simultaneously extracted metal, ofwel tegelijkertijd onttrokken metalen) in sedimenten. Andere parameters die van invloed zijn op de biologische beschikbaarheid in sedimenten (vermindering) zijn de aanwezigheid van mineralen zoals ijzer(oxy)hydroxiden en mangaanoxiden en het gehalte aan organisch materiaal in sedimenten. Zink bindt zich sterk aan AVS en wordt dan niet-biologisch beschikbaar; er kan daarom een correctie worden toegepast op de blootstellingswaarde voor de biologische beschikbaarheid van metalen in sedimentsystemen (ECHA 2014)¹⁵. AVS wordt geproduceerd door bacteriën in zuurstofarme sedimenten. Ten tijde van het EU RAR (2010) voor zink waren er te weinig gegevens bekend over effecten of blootstelling om het effect van deze twee parameters (AVS/SEM) op de biologische beschikbaarheid van zink in sedimenten te kunnen beoordelen. Daarom werd de biologische beschikbaarheid niet opgenomen in berekeningen van de blootstelling (vaststelling van de PEC's). In de risicobeoordeling werd dus geen rekening gehouden met de biologisch beschikbare fractie van zink, maar alleen met de totale zinkconcentraties (al dan niet biologisch beschikbaar). In aanwezigheid van een overmaat aan AVS worden zinksulfiden gevormd en kan de PNEC aanzienlijk overschreden worden voordat er nadelige effecten worden waargenomen. Op locatiespecifiek niveau kan de PNEC

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

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

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

voor het sediment worden gecorrigeerd aan de hand van de biologische beschikbaarheid ten gevolge van het AVS/SEM-gehalte in het sediment, mits de benodigde gegevens beschikbaar zijn. Dergelijke gegevens zijn echter schaars. Hoewel bodem en oppervlaktewater beide gecorrigeerd kunnen worden op grond van de biologische beschikbaarheid, was correctie niet mogelijk voor de berekening van sediment-PEC's in deze milieurisicobeoordeling.

Omdat de VICH- en CVMP-richtlijnen^{16,17,18} voor de fase II-milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen niet primair ontwikkeld zijn voor anorganische stoffen, zijn vele van de aannames en blootstellingsmodellen die in de richtlijnen beschreven worden, niet geschikt voor een stof als zink. Het CVMP is ook van oordeel dat de variabiliteit van de bodemkarakteristieken (d.w.z. grondsoorten) leidt tot variatie in het lot en het gedrag van zink. Idealiter was hier in de blootstellingsbeoordeling bij stilgestaan en was daarbij een realistisch worstcasescenario met betrekking tot de respectieve milieucompartmenten in aanmerking genomen. Het CVMP was van oordeel dat bij het merendeel van de ingediende risicobeoordelingen de voor de desbetreffende producten gehanteerde afbraakmodellen tekortkomingen vertoonden. De vergunninghouder Huvepharma presenteerde een pragmatische benadering van zijn blootstellingsbeoordeling voor Gutal en nam de resultaten in aanmerking van een model dat door EFSA werd gebruikt om een schatting te maken van de milieublootstelling door het gebruik van zinkoxide als voedingssupplement (het Intermediate Dynamic Model for Metal (IDMM) van Monteiro *et al.* (2010))¹⁹.

Het IDMM voorspelt de massabalans van metalen op lange termijn, met gedefinieerde input (bijv. gebruik van diergeneeskundige producten) en output (opname door gewassen, veroudering) en concludeert dat zink in de grond zal accumuleren na continue aanvoer van behandelde mest. Hierbij zijn zure zandgronden het meest kwetsbaar omdat zij zink sneller accumuleren dan andere grondsoorten en ook sneller draineren en zink uitspoelen naar het oppervlaktewater. Er zijn echter een aantal onzekere factoren bij het gebruik van het IDMM voor bepaling van de blootstelling van het milieu aan zink dat afkomstig is van diergeneesmiddelen, bijvoorbeeld de effecten van hydrologie, opgeloste organische koolstof en de veroudering van metalen. Omdat het model niet beschikbaar was voor het CVMP, kon bovendien de relevantie van de standaard inputparameters niet worden bepaald en kon het model niet worden gebruikt met specifieke gegevens over zinktoevoer. Blootstelling bij aanvoersnelheden die als relevant beschouwd worden voor het gebruik van diergeneesmiddelen die zink bevatten, worden berekend uit de vooraf gedefinieerde oplaadsnelheden van het IDMM. Voor hogere aanvoersnelheden dan mogelijk is in het IDMM (EFSA, 2012)²⁰ moet extrapolatie worden toegepast. Het verband tussen de oplaadsnelheid voor zink en de PEC-waarden die berekend worden door het IDMM is echter niet lineair, wat de validiteit van de geëxtrapoleerde PEC's voor de hoogste aanvoersnelheden twijfelachtig maakt. Ondanks deze onzekerheden en bij gebrek aan een beter alternatief is men van mening dat het IDMM gebruikt kan worden voor een redelijke schatting van het milieurisico door het gebruik van Gutal of andere diergeneesmiddelen die zink bevatten. Het IDMM werd gevalideerd door vergelijking van de modelvoorspellingen met gepubliceerde monitorgegevens voor zinkaanvoer. Hoewel er slechts weinig gegevens beschikbaar waren, blijkt uit de resultaten dat de zinkconcentraties nauwkeurig voorspeld worden in de bodem, maar minder nauwkeurig in oppervlaktewater en sediment. Omdat het IDMM betrokken werd bij de EFSA-beoordeling van

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

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

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

¹⁹ Monteiro SC, 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](#)

zinkblootstelling, kan deze daarnaast ook relevant worden geacht voor de beoordeling van diergeneesmiddelen in termen van milieublootstelling.

Risicobeoordeling

Om het risico voor elk compartiment te beoordelen na langdurige bemesting werden op basis van de gegevens over Gutal PEC's en PNEC-waarden voor elk FOCUS²¹-scenario vergeleken op drie tijdpunten (de jaren: 2020, 2040, 2060) met twee aanvoersnelheden: een aanvoersnelheid van 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ en een lagere aanvoersnelheid van 4 kg zink ha⁻¹ a⁻¹. Deze aanvoersnelheden werden gekozen omdat hierover werd gerapporteerd in het onderzoek van Monteiro *et al.* (2010) inzake

voedingssupplementen die zinkoxide bevatten; ze geven geen worstcasescenario weer voor diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten, d.w.z. ongeveer 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. In de bodem- en watercompartimenten werd een risico (RQ>1) vastgesteld bij

4 van de 19 scenario's met de worst-case aanvoersnelheid en bij 5 van de 15 scenario's met de lagere aanvoersnelheid vanaf het jaar 2060. Voor twee van de FOCUS-scenario's (zure zandgrond) waren de RQ's >1 voor beide oplaadsnelheden op alle tijdpunten. Er werden risico's vastgesteld voor alle FOCUS-sediment-scenario's voor beide oplaadsnelheden en op elk tijdpunt. De resultaten van de milieurisicobeoordeling voor Gutal komen overeen met de conclusie van EFSA over zink, namelijk dat er sprake is van een mogelijk milieuprobleem voor het watercompartiment (inclusief het sediment), waarbij zure, goed-gedraineerde zandgronden het meest kwetsbaar zijn.

Voor een beter inzicht in de risico's bij aanvoersnelheden die relevant zijn voor gebruik van Gutal, namelijk 8,2 kg zink ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg zink ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ en 2,8 kg zink ha⁻¹ a⁻¹, werden RQ's (lineair) geëxtrapoleerd uit aanvoersnelheden van 4 en 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹. Deze lineaire extrapolatie is twijfelachtig omdat de betreffende processen niet lineair zijn. Uit de ingediende productinformatie blijkt dat er fouten zijn ontstaan en dat deze meer uitgesproken zijn voor het sedimentcompartiment en bij geringe oplaadsnelheden. Ondanks deze onzekerheden en gezien de aard van de werkzame, anorganische stof en de problemen die aan het licht kwamen bij de aanvraagprocedure in termen van de milieurisicobeoordeling voor een stof die niet voorkomt in de huidige CVMP/VICH-richtlijn, geven de geschatte PEC-waarden, verkregen door extrapolatie van de IDMM-gegevens, een aanvaardbaar beeld van de milieublootstelling voor gebruik bij de risicokarakterisering van Gutal.

Hoewel de PEC-waarden niet voor elk compartiment gecontroleerd kunnen worden omdat het IDMM niet ter beschikking werd gesteld, lijken zij vrij conservatief omdat er is uitgegaan van een redelijk worst-case blootstellingsscenario, d.w.z. continue aanvoer van onverdunde mest tot 2060. Specifiek voor de sediment-PEC's werden accumulatiefactoren (zoals afzetting, hersuspensie en opname van zink door de bodem) niet in overweging genomen; aangenomen wordt dat gesuspendeerde sedimenten representatief zijn voor het afgezette sediment en er wordt ook geen rekening gehouden met concentraties AVS. AVS kan de biologische beschikbaarheid van zink verminderen en, hoewel de concentraties variabel zijn, kunnen de PNEC's door de vorming van zinksulfiden sterk overschreden worden voordat er negatieve effecten worden waargenomen.

De combinatie van een conservatieve PNEC (geen rekening houdend met biologische beschikbaarheid) en PEC kan leiden tot een overschatting van de risico's door zink in sedimenten. Over het bodemcompartiment bestaat de meeste zekerheid in de IDMM-PEC's; minder zekerheid is er over het oppervlaktewater en nog minder over sedimenten. Het is duidelijk dat de RQ's voor alle compartimenten direct (sediment) of later (bodem, grond- en oppervlaktewater) overschreden zullen worden en deze risico's moeten aangepakt worden. Omdat zink een metaal is, zijn de algemene aannames voor de afbreekbaarheid niet van toepassing en daarom zullen de risico's bij het bereiken van de kritische concentraties moeilijk te bestrijden zijn.

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

Het is duidelijk dat langdurig en continu gebruik van diergeneesmiddelen die zink bevatten zal leiden tot een geleidelijk toenemende belasting van het milieu door zink. Er wordt een milieurisico voorspeld ($RQ \geq 1$), ongeacht welk model en welke aanvoersnelheden worden gebruikt, en het is slechts een kwestie van tijd voordat in alle milieucompartmenten sprake is van risico's wanneer varkensmest die is behandeld met diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten op het land wordt gebracht.

Er waren tijdens de verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gotal (EMA/V/A/108) geen ondersteunende veldonderzoeken naar zinkaccumulatie in de bodem beschikbaar. Ten behoeve van deze verwijzingsprocedure en ter ondersteuning van de risicobeoordeling voor zink op basis van het orale gebruik ervan als diergeneesmiddel bij voedselproducerende dieren analyseerden Bak *et al.* (2015)²² gegevens over een periode van 28 jaar volgend op bemesting met varkensmest. Uit de gegevens bleek dat het gebruik van varkensmest in de bodem heeft geleid tot een significante stijging van de zinkconcentraties in de bodem, vooral in de laatste periode die werd gemeten (1998-2014). In 45% van alle bodemonsters werden de PNEC's al overschreden. In zandgronden werden de PNEC's in 66% van alle gevallen overschreden. Er dient te worden opgemerkt dat geen rekening werd gehouden met de biologische beschikbaarheid maar dat de in dit onderzoek gehanteerde PNEC's hoger (minder worst-case) waren dan de waarden die werden gerapporteerd in het EU RAR, en dat de jaarlijkse bemesting gebaseerd was op 140 kg/N/ha/jaar, wat minder ongunstig is dan de Europese limiet voor gevoelige bodems van 170 kg/N/ha/jaar. Daarnaast concludeerden de auteurs dat het huidige gebruik van zink in de varkensproductie in Denemarken kan leiden tot uitloging van zink uit akkers die zijn bemest met varkensmest naar de watercompartimenten, in concentraties die mogelijk een risico vormen voor in water levende diersoorten. Dit Deense nationaal monitoronderzoek bevestigt de resultaten die zijn verkregen op basis van de IDMM- en CVMP-richtlijnen, die erop wijzen dat het gebruik van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten leidt tot een significante stijging van de zinkconcentraties in de bodem (wat uiteindelijk tot uiting komt in de waterconcentraties). Het gebruik van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten is verantwoordelijk voor ongeveer 30% van de totale hoeveelheid zink die aanwezig is in de mest. Voor deze bijdrage van 30% alleen al wordt een risico vastgesteld voor de Deense bodem.

Risicobeperkende maatregelen

Hoewel er onzekerheden bestaan over de lineaire extrapolatie van de IDMM-resultaten, geven de PEC-waarden die hieruit geëxtrapolerd zijn een redelijk beeld van de milieublootstelling voor gebruik bij de risikokarakterisering voor diergeneesmiddelen die zink bevatten voor gebruik bij voedselproducerende dieren. Op dit moment is het niet duidelijk wat een redelijk worst-case blootstellingsscenario is voor de aanvoersnelheid van mest. Niettemin werden er voor elk compartiment risico's vastgesteld voor een aantal scenario's bij elke onderzochte aanvoersnelheid. Gezien het gebruik van deze producten, de huidige EU-regels en goede landbouwpraktijken met betrekking tot bemesting en de wijze waarop de doeldieren worden gehouden en de mest wordt beheerd, kan niet worden gegarandeerd dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen (verdunding van mest en de afstand tot oppervlaktewater) de naderende en toekomstige milieurisico's die in de risicobeoordeling zijn vastgesteld op effectieve wijze kunnen elimineren. Hoewel ze in overeenstemming zijn met de CVMP/VICH-richtlijn (CVMP/VICH/790/03) en werden aanbevolen voor de verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gotal (EMA/V/A/108) om de accumulatie van zink in ieder compartiment te verminderen, zullen ze slechts leiden tot een vertraging van de totale zinkaccumulatie in het milieu (d.w.z. verlenging van de tijd die nodig is voordat de PEC de PNEC's zullen overschrijden). Dit geldt niet alleen voor boerderijen waar verdunding van mest niet mogelijk is, maar ook voor

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](#)

boerderijen waar dat wel mogelijk is. Hoewel tijdens de bovengenoemde verwijzingsprocedure voor Gotal de mogelijkheid werd overwogen om als risicobeperkende maatregel tijdens opeenvolgende jaren hetzelfde stuk land te bemesten om de accumulatie van zink te vertragen en hoewel een en andere in lijn is met de criteria zoals omschreven in de discussienota van het CVMP inzake risicobeperkende maatregelen²³, kan dit in werkelijkheid moeilijk uitvoerbaar blijken te zijn, niet alleen in gevallen waarbij het misschien niet mogelijk is behandelde mest te verspreiden over verschillende stukken land, maar ook vanwege de handel in mest tussen lidstaten en de mogelijkheid dat mest die hoge concentraties zinkoxide bevat wordt gebruikt op vatbare grondsoorten.

Wat betreft de risicobeperkende maatregel in verband met de naleving van lokale of nationale regels voor de minimale afstand tot open water waar mest verspreid mag worden, was het CVMP van mening dat dit alleen van toepassing zou zijn om te voorkomen dat water rechtstreeks in waterlopen terechtkomt, maar dat dit niet van invloed zou zijn op zink dat via uitloging en run-off in het oppervlaktewater en drinkwater terechtkomt.

Het CVMP is daarom van oordeel dat in het licht van het geheel aan beschikbare gegevens vastgestelde milieurisico's in verband met de continue jaarlijkse accumulatie van zink in de bodem door bemesting van landbouwgrond niet effectief kunnen worden bestreden door toepassing van de twee hierboven gepresenteerde risicobeperkende maatregelen. De bovenstaande risicobeperkende maatregelen zullen de vastgestelde risico's in alle milieucompartmenten slechts uitstellen wanneer varkensmest die is behandeld met diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten op het land wordt gebracht.

Risico's van (co-)selectie van resistente bacteriën

Volgens recent gepubliceerde gegevens kan het gebruik van zink in de dierhouderij de verspreiding van antibioticaresistentie bevorderen als gevolg van co-resistentie. In verschillende gepubliceerde onderzoeken werd (tijdens *in vivo* experimenten of door onderzoek van milieu-isolaten) aangetoond dat er een correlatie bestaat tussen hoge doses zinksuppletie in het voer en de prevalentie van antimicrobiële resistentie. Het belang van deze bevindingen voor de volksgezondheid en diergezondheid blijft echter onduidelijk vanwege hiaten in de beschikbare kennis.

Vermindering van het gebruik van antimicrobiële middelen voor de behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen zal de selectiedruk voor de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie waarschijnlijk verminderen. De potentiële vermindering van het gebruik van antimicrobiële middelen door het gebruik van zinkoxide wordt in dit geval echter niet beschouwd als een 'extra voordeel'. Het gebruik van zinkoxide kan de selectie van bacteriën waarin zinkresistentie tot expressie komt bevorderen. Het zinkresistentie-gen *czrC* bleek voor te komen op SCCmec van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en het gebruik van zink bleek te leiden tot co-selectie voor MRSA die dit gen bij zich draagt (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. De toename van de prevalentie van MRSA tijdens de toediening van zinkoxide aan biggen blijkt echter deels tijdelijk te zijn (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Uit onderzoek naar *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶ blijkt dat zinksuppletie via andere mechanismen ook rechtstreeks van invloed kan zijn op de antimicrobiële resistentieprofielen van bacteriën. Er is echter meer onderzoek nodig om de resterende hiaten in de gegevens op dit gebied te dichten en deze effecten te bevestigen.

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

²⁴ Cavaco LM, Hasman H, Stegger M, Andersen PS, Skov R, Fluit AC, Ito T, Aarestrup FM. 2010. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 3605–3608.

²⁵ Slifierz MJ, Friendship R, Weese JS. 2015. Zinc oxide therapy increases prevalence and persistence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs: A randomized controlled study. *Zoonosis and Public Health* 62(4): 301-308.

²⁶ Bednortz C, Oelgeschläger K, Kinnemann B, Hartmann S, Neumann K, Pieper R, Bethe A, Semmler T, Tedin K, Schierack P, Wieler LH, Guenther S. 2013. The broader context of antibiotic resistance: Zinc feed supplementation of piglets increases the proportion of multi-resistant *Escherichia coli* in vivo. *International Journal of Medical Microbiology* 303(6–7): 396–403.

Momenteel is er geen uitgebreide risicobeoordeling beschikbaar om de risico's in verband met de co-selectie voor antimicrobiële resistentie na het gebruik van zinkoxide te onderzoeken. Door het ontbreken van meer gegevens is het derhalve niet mogelijk het risico voor de volksgezondheid en diergezondheid verder te karakteriseren. De gepresenteerde gegevens wijzen op een gevaar voor de gezondheid van mens en dier, maar dat risico is op dit moment niet kwantificeerbaar.

3. Baten-risicobeoordeling

Beoordeling van de voordelen

Directe therapeutische voordelen

De gepresenteerde gegevens ondersteunen het gebruik van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor de preventie van diarree bij pas-gespeende biggen in een dosis van 100 mg/kg lg per dag (overeenkomend met 2 500 ppm zink in het voer) gedurende 14 dagen. De beschikbare gegevens bevatten geen multicentrisch GCP-conform veldonderzoek in verschillende geografische gebieden in Europa en met dieren die de diverse veehouderijpraktijken vertegenwoordigen.

Aanbevolen toedieningsduur

De beschikbare informatie ondersteunt de duur van 12 tot 14 dagen voor de preventie van diarree bij pas-gespeende biggen. Toediening gedurende één week blijkt niet voldoende werkzaam te zijn en een duur langer dan 14 dagen is ook niet gerechtvaardigd.

Duur van het beschermende effect

De duur van het beschermende effect werd in slechts één studie onderzocht (Johansen *et al.* (2007), waarin de follow-upperiode ongeveer 41 dagen was. Na stopzetting van de zinkoxidesuppletie op dag 14 werden echter zuren aan het voer toegevoegd en daardoor konden de effecten van iedere component niet worden beoordeeld tijdens de follow-upperiode. Het voortdurende gunstige effect van zinkoxide na het stopzetten van de behandeling blijft derhalve onduidelijk.

Bepaling specifieke omstandigheden

- De etiologie van de waargenomen diarree werd in de meeste ingediende onderzoeken niet vastgesteld. De specifieke werking (op sommige pathogenen) of de aspecifieke werking (lokale werking op het spijsverteringskanaal) is derhalve nog niet volledig opgehelderd. Het lijkt er dus op dat de indicatie dient te worden beperkt tot de preventie van aspecifieke diarree bij pas-gespeende biggen, d.w.z. geïnduceerd door de praktijk van het spenen onder bepaalde houderij-omstandigheden. Desalniettemin bestaat nog steeds het potentiële risico op overmatig gebruik van zinkoxide, aangezien het niet mogelijk is te voorspellen bij welke dieren diarree zal optreden en sommige gevallen van diarree tijdens het spenen licht en kortdurend van aard zijn en niet van invloed zijn op de algemene gezondheidstoestand van de dieren.
- Op basis van de ingediende onderzoeken werd de werkzaamheid van een hoge concentratie zinkoxide in het voer aangetoond bij gespeende biggen van 3-4 weken oud onder bepaalde houderij-omstandigheden (intensieve varkensfokkerij, behuizing in gebouw, groepering van biggen van verschillende worpen/herkomst in hokken, premature scheiding van de zeug, abrupte overgang van melk naar voer op basis van granen). De werkzaamheid bij biggen die later of onder minder intensieve houderij-omstandigheden werden gespeend is niet gedocumenteerd.
- Door het ontbreken van een multicentrisch GCP-conform veldonderzoek in heel Europa om de werkzaamheid van dergelijke producten onder diverse veldomstandigheden te testen is het niet mogelijk om de indicatie nauwkeuriger te definiëren dan 'diarree bij pas-gespeende biggen' of om conclusies te trekken over de werkzaamheid van de producten in situaties waarbij een of meerdere

specifieke pathogenen betrokken zijn of in situaties anders dan bijvoorbeeld het spenen van biggen van 3-4 weken oud. Het is momenteel nog steeds moeilijk om te definiëren in welke situaties de producten die zinkoxide bevatten wel of geen baat hebben.

De behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen

Door het ontbreken van gegevens wordt de indicatie 'behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen' niet ondersteund.

De combinatie van zinkoxide en colistine of sulfaguanidine

Op basis van de gepresenteerde gegevens zijn de combinaties van zinkoxide, aanbevolen voor de preventie van aspecifieke diarree tijdens de periode na het spenen, met een antimicrobiële stof die wordt aanbevolen voor de behandeling en metafylaxe van door een of meerdere doelpathogenen geïnduceerde diarree, niet gerechtvaardigd.

Bijkomende voordelen

Vermindering van wereldwijd gebruik van antibiotica

Zinkoxide is in een aantal EU-lidstaten al sinds verschillende jaren goedgekeurd en ervaringen in enkele van deze landen wijzen erop dat het gebruik van zinkoxide in verband gebracht kan worden met een kleinere vermindering van het gebruik van colistine dan eerder werd verwacht. Daarnaast speelt het gebruik van zink in de dierhouderij mogelijk een rol bij de toegenomen prevalentie van antibioticaresistentie als gevolg van co-resistentie.

Er werden slechts schaarse gegevens gepresenteerd over het potentiële effect van het gebruik van zinkoxide op de vermindering van het gebruik van antibiotica en er kunnen in dit opzicht derhalve geen conclusies worden getrokken.

Risicobeoordeling

Antimicrobiële resistentie

Volgens recent gepubliceerde gegevens kan het gebruik van zink in de dierhouderij de verspreiding van antimicrobiële resistentie (MRSA) bevorderen als gevolg van co-resistentie. In verschillende gepubliceerde onderzoeken werd (tijdens *in vivo* experimenten of door onderzoek van milieu-isolaten) aangetoond dat er een sterke correlatie bestaat tussen hoge doses zinksuppletie in het voer en een verhoging van de prevalentie van antimicrobiële resistente bacteriën. Het lijkt erop dat hoge doses zinkoxide leidend tot co-selectie voor antimicrobiële resistentie, een verschijnsel dat *in vivo* werd aangetoond voor LA-MRSA ST398. Deze effecten werden echter alleen waargenomen tijdens vroegtijdige behandeling.

Momenteel is er geen uitgebreide risicobeoordeling beschikbaar om de risico's in verband met de co-selectie voor antimicrobiële resistentie na het gebruik van zinkoxide te onderzoeken. Door het ontbreken van meer gegevens is het derhalve niet mogelijk het risico voor de volksgezondheid en diergezondheid verder te karakteriseren. De gepresenteerde gegevens wijzen op een gevaar voor de gezondheid van mens en dier, maar dat risico is op dit moment niet kwantificeerbaar.

Verdraagbaarheid

Er werd een veiligheidsonderzoek bij doeldieren uitgevoerd met de aanbevolen dosis (100 mg/kg lg per dag gedurende 14 dagen) en daarbij werden geen significante bijwerkingen waargenomen. Bij een hogere dosis (x3 gedurende 28 dagen) werden significante bijwerkingen waargenomen (effect op de groeisnelheid, klinische tekenen). Minder dan drie keer de aanbevolen dosis kan als veiligheidsmarge worden aangemerkt.

Milieu

Gegevens wijzen erop dat het jaarlijkse gebruik van mest afkomstig van boerderijen waar dieren worden behandeld met diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten, resulteert in de geleidelijke en voortdurende toename van de hoeveelheid zink in de bodem, het water en sedimentsystemen. Wegens de intrinsieke eigenschappen van zink (niet vluchtig, niet afbreekbaar) is de mogelijke overschrijding van de PNEC's ten gevolge van de continue aanvoer van mest van behandelde dieren gedurende lange tijd een significante reden tot zorg, vooral voor de meest kwetsbare grondsoorten (zure, snel drainerende zandgronden) en voor organismen in de watercompartimenten. Deze toename van de zinkconcentraties in de bodem en de daaruit voortvloeiende risico's voor geselecteerde compartimenten wordt in deze beoordeling uitsluitend vastgesteld op basis van de blootstelling aan zink afkomstig van diergeneesmiddelen. Potentiële bijkomende blootstellingsconcentraties, bijvoorbeeld afkomstig van voedingssupplementen die zink bevatten of van andere industriële bronnen, zijn niet in aanmerking genomen tijdens deze milieurisicobeoordeling. Besmetting van bodem- en watersystemen met zware metalen, zoals zink, is met de bestaande technologie momenteel moeilijk te bestrijden. Het CVMP erkent dat een fractie van het zink dat via bemesting in de bodem terechtkomt door planten wordt opgenomen en kan worden gemineraliseerd en worden opgenomen door bodemdeeltjes waardoor het niet beschikbaar is.

Als de huidige praktijken in de nabije toekomst niet gewijzigd worden, kan de continue aanvoer van mest van behandelde dieren in 2060 resulteren in risico's (gedefinieerd als RQ-waarden >1) voor 4 van de 19 bodemscenario's, 5 van de 15 oppervlaktewatersscenario's en alle 15 sedimentscenario's. Op een eerder tijdstip (in 2020) zal er een risico bestaan voor 2 van de 15 oppervlaktewatersscenario's (zure zandgronden) en voor alle 15 sedimentscenario's. Er wordt echter opgemerkt dat de onzekerheid in de risicokarakterisering voor sediment veel groter is dan die voor de bodem of het oppervlaktewater aangezien het moeilijker was overwegingen met betrekking tot biologische beschikbaarheid in aanmerking te nemen.

Deze trend van zinkaccumulatie in landbouwgronden als gevolg van het diergeneeskundig gebruik van zinkoxide is recentelijk gemeld door Bak *et al.* (2015). Uit bodemgegevens afkomstig uit Denemarken bleek dat het gebruik van varkensmest in de bodem heeft geleid tot een significante stijging van de totale zinkconcentraties in de bodem, vooral in de laatste meetperiode van 1998 tot 2014. In 45% van alle bodemonsters werden de PNEC's al overschreden. In zandgronden werden de PNEC's in 66% van alle gevallen overschreden. Er dient te worden opgemerkt dat de in dit onderzoek gebruikte PNEC's zijn aangepast aan Deense situaties en in andere delen van Europa met andere grondsoorten mogelijk lager (meer worst-case) zijn. De auteurs van het rapport concludeerden ook dat het huidige gebruik van zink in de varkensproductie in Denemarken kan leiden tot uitloging van zink uit akkers die zijn bemest met varkensmest naar de watercompartimenten, in concentraties die mogelijk een risico vormen voor in water levende diersoorten.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Voor een aantal scenario's voor alle compartimenten werden risico's vastgesteld bij elke onderzochte aanvoersnelheid. Gezien het gebruik van deze producten, de huidige EU-regels en goede landbouwpraktijken (GLP) met betrekking tot bemesting en de wijze waarop de doeldieren worden gehouden en de mest wordt beheerd, kan niet worden gegarandeerd dat de hierboven voorgestelde risicobeperkende maatregelen de naderende en toekomstige milieurisico's die in de risicobeoordeling zijn vastgesteld op effectieve wijze kunnen elimineren. Hoewel ze in overeenstemming zijn met de CVMP/VICH-richtlijn (CVMP/VICH/790/03) en werden voorgesteld voor de verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gtals (EMA/V/A/108) om de accumulatie van zink in ieder compartiment te verminderen, zullen ze slechts leiden tot een vertraging van de totale zinkaccumulatie in het milieu (d.w.z. verlenging van de tijd die nodig is voordat de PEC de

PNEC's zullen overschrijden). Dit geldt niet alleen voor boerderijen waar verdunning van mest niet mogelijk is, maar ook voor boerderijen waar dat wel mogelijk is. Tijdens de hierboven genoemde procedure voor Gutal werd de mogelijkheid om de verspreiding van mest op hetzelfde stuk land in opeenvolgende jaren te vermijden en zo de accumulatie van zink te vertragen, een mogelijke risicobeperkende maatregel geacht. Hoewel dit in lijn is met de criteria zoals omschreven in de discussienota van het CVMP inzake risicobeperkende maatregelen, kan het niet alleen moeilijk blijken te zijn in gevallen waarbij het misschien niet mogelijk is behandelde mest te verspreiden over verschillende stukken land, maar ook vanwege de handel in mest tussen EU-lidstaten en de mogelijkheid dat mest die hoge concentraties zinkoxide bevat wordt gebruikt op vatbare grondsoorten.

Wat betreft de risicobeperkende maatregel in verband met de naleving van lokale of nationale regels voor de minimale afstand tot open water waar mest verspreid mag worden, was het CVMP van mening dat dit alleen van toepassing zou zijn om te voorkomen dat water rechtstreeks in waterlopen terechtkomt, maar dat dit niet van invloed zou zijn op zink dat via uitloging en run-off in het oppervlaktewater en drinkwater terechtkomt.

Het CVMP is van oordeel dat de milieurisico's in verband met de jaarlijkse accumulatie van zink in de bodem als gevolg van de bemesting van landbouwgrond niet uitsluitend met de hierboven genoemde risicobeperkende maatregelen kunnen worden bestreden. Zelfs bij toepassing van de bovenstaande risicobeperkende maatregelen is het slechts een kwestie van tijd voordat in alle milieucompartmenten sprake is van risico's wanneer varkensmest die is behandeld met diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten op het land wordt gebracht.

Beoordeling van en conclusie over de baten-risicoverhouding

Zinkoxide wordt geacht een gunstige werking te hebben voor de preventie van diarree bij pas-gespeende biggen (d.w.z. reductie van de incidentie van diarree tijdens de periode na het spenen). Dit gunstige effect van zinkoxide werd aangetoond voor een dosis van 100 mg/kg lg per dag (overeenkomend met 2 500 ppm zink in het voer), gedurende 12-14 dagen toegediend in het voer.

Curatieve behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen wordt niet ondersteund door de ingediende gegevens.

De veiligheidsmarge voor de doeldieren in de bovengenoemde dosis is betrekkelijk klein maar aanvaardbaar.

Volgens recent gepubliceerde gegevens kan het gebruik van zink in de dierhouderij de prevalentie van antibioticaresistente bacteriën als gevolg van co-selectie van antimicrobiële resistentiegenen verhogen. In verschillende gepubliceerde onderzoeken werd (tijdens *in vivo* experimenten of door onderzoek van milieu-isolaten) aangetoond dat er een correlatie bestaat tussen hoge doses zinksuppletie in het voer en de prevalentie van antimicrobiële resistente bacteriën (LA-MRSA) of van multiresistente bacteriële klonen (*E. coli*). Momenteel is er geen uitgebreide risicobeoordeling beschikbaar om de risico's in verband met de co-selectie voor antimicrobiële resistentie na het gebruik van zinkoxide te onderzoeken. Door het ontbreken van meer gegevens is het derhalve niet mogelijk het risico voor de volksgezondheid en diergezondheid verder te karakteriseren. De gepresenteerde gegevens wijzen op een gevaar voor de gezondheid van mens en dier, maar dat risico is op dit moment niet kwantificeerbaar.

Als gevolg van de accumulatie van zink zijn er voor alle milieucompartmenten risico's vastgesteld, zowel onmiddellijke risico's (sediment, bepaalde grond- en oppervlaktewatersoorten) als uitgestelde risico's (andere grondsoorten, grond- en oppervlaktewater). Zink wordt niet afgebroken in het milieu en als er eenmaal sprake is van een zinkbelasting in het milieu, is het met de bestaande technologie moeilijk deze te bestrijden.

Het CVMP is van oordeel dat de vastgestelde milieurisico's in verband met de jaarlijkse accumulatie van zink in de bodem als gevolg van de bemesting van landbouwgrond niet met risicobeperkende maatregelen kunnen worden bestreden.

Het CVMP was tijdens zijn vergadering in december 2016 derhalve van oordeel dat de algehele baten-risicoverhouding voor de diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten negatief is, aangezien de voordelen van zinkoxide voor de preventie van diarree bij varkens niet opwegen tegen de risico's voor het milieu. Het CVMP erkende dat er een risico bestaat op co-selectie voor resistentie in verband met het gebruik van zinkoxide, maar op dit moment is dat risico niet kwantificeerbaar.

4. Heronderzoeksprocedure

Na het CVMP-advies over deze verwijzingsprocedure van 8 december 2016 verzochten verschillende vergunninghouders (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., 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. en Vetpharma Animal Health S.L.) om een heronderzoek van het CVMP-advies.

De redenen voor heronderzoek werden vóór 6 februari 2017 door de vergunninghouders ingediend.

Een aantal van de redenen voor heronderzoek die de vergunninghouders naar voren brachten hadden betrekking op overwegingen van procedurele en juridische aard. Er moet worden opgemerkt dat het CVMP een wetenschappelijk comité is dat binnen het rechtskader van de EU met betrekking tot diergeneesmiddelen opereert en derhalve niet kan spreken over de specifieke merites van procedurele en juridische aspecten van administratieve procedures die in de wetgeving zijn vastgelegd. Dientengevolge vallen procedurele en juridische overwegingen buiten de opdracht van het CVMP; tijdens het heronderzoek van de onderhavige verwijzingsprocedure heeft het CVMP derhalve uitsluitend de door de vergunninghouders ingediende wetenschappelijke redenen voor heronderzoek in aanmerking genomen.

De conclusies van het CVMP over de punten in de door de vergunninghouder aangevoerde wetenschappelijke redenen, worden hieronder gegeven.

aniMedica GmbH

De wetenschappelijke redenen voor heronderzoek van aniMedica waren gericht op voordelen in verband met het gebruik van zijn producten (diergeneesmiddelen die colistinesulfaat en zinkoxide bevatten), risico's voor (co-)selectie van resistentiegenen en milieurisico's in verband met het gebruik van zijn producten.

De dosering van de diergeneesmiddelen van aniMedica (dagelijkse dosis van 1 g product per 5 kg lg, overeenkomend met 5 mg colistinesulfaat en 96 mg zinkoxide per kg lg, gedurende 5-7 dagen) betekent dat de concentratie zinkoxide in het voer 3 000 ppm (ongeveer 2 400 ppm zink) bedraagt. Het CVMP bevestigde dat zinkoxide in deze concentratie niet uitsluitend als hulpstof kan worden beschouwd en verder dat, gezien de aanzienlijke hoeveelheid zinkoxide in de bovengenoemde producten (Enteroxid N AMV aniMedica en aniMedica Enteroxid N), de classificatie van de stof als hulpstof of werkzame stof niet relevant is. Bovendien worden biggen gespeend als ze 3-4 weken oud zijn (d.w.z. 7-8 kg), maar de claim voor de bovengenoemde producten is voor varkens tot 40 kg lg. De klinische relevantie van zinkoxide voor het verlagen van de incidentie van door *E. coli* veroorzaakte diarree voor deze zwaardere varkens is onbekend. Het CVMP is van oordeel dat een middel dat alleen colistine bevat voldoende is om klinische diarree te verminderen, wanneer het gedurende zeven dagen

wordt gebruikt in nauwe samenhang met het speenproces, dat de voornaamste oorzaak van door *E. coli* veroorzaakte diarree is. Opgemerkt moet worden dat er geen informatie beschikbaar was ter ondersteuning van de toediening van zinkoxide gedurende zeven dagen. In de proeven met alleen zeven dagen zinkoxidesuppletie in de aanbevolen dosering werd geen significant effect aangetoond.

Het CVMP is van oordeel dat de combinaties van zinkoxide, aanbevolen voor de preventie van aspecifieke diarree tijdens de periode na het spenen, met een antimicrobiële stof die wordt aanbevolen voor de behandeling en metafylaxe van door een of meerdere doelpathogenen geïnduceerde diarree, niet gerechtvaardigd zijn.

De vergunninghouder merkt op dat de bedenkingen over antimicrobiële resistentie in verband met een hoge dosis zinkoxide niet op zijn producten van toepassing zijn en dat de meeste bedenkingen hypothetisch zijn. Het CVMP aanvaardt deze argumenten niet aangezien de producten van de vergunninghouder hetzelfde proportionele risico voor de selectie van antimicrobiële resistente bacteriën met zich meebrengen als middelen die alleen zinkoxide bevatten.

Het CVMP kan het argument van de vergunninghouder dat bij de beoordeling van de milieurisico's alleen dient te worden uitgegaan van de omstandigheden in Duitsland aangezien de producten alleen in deze lidstaat nationaal goedgekeurd zijn, niet ondersteunen. Het CVMP is van oordeel dat dergelijke argumenten niet van toepassing zijn omdat Enteroxid-producten binnen het toepassingsgebied vallen van deze procedure krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten. De vergunninghouder concludeert dat de hoeveelheid zinkoxide die in Duitsland in het milieu vrijkomt door het gebruik van deze producten significant lager is dan die van andere relevante producten en lager is dan de vastgestelde jaarlijkse belasting die in Duitsland is toegestaan voor de introductie van zink in het milieu. Hoewel de vergunninghouder voor zijn producten een lagere blootstelling en jaarlijkse belasting claimt ten opzichte van andere diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten, zijn er geen gegevens ingediend ter ondersteuning van een kwantitatieve risicobeoordeling en heeft de vergunninghouder niet in aanmerking genomen dat de claim voor zijn producten betrekking heeft op varkens tot 40 kg/lg terwijl zijn conclusie over een beperkte introductie van zinkoxide in het milieu werd geschat op basis van het gebruik van deze producten bij biggen van 3-4 weken oud (7-8 kg), en dat door de behandeling van zwaardere varkens ook de milieubelasting stijgt. Daarom is het CVMP van oordeel dat de hierboven gepresenteerde milieurisicobeoordeling voor alle middelen die alleen zinkoxide bevatten ook voldoende is om de milieurisico's door het gebruik van Enteroxid-producten in de EU te voorspellen.

Huvepharma N.V.

De wetenschappelijke redenen voor heronderzoek van Huvepharma waren gericht op milieurisico's. Het CVMP is het niet eens met het argument van de vergunninghouder dat werd geconcludeerd dat de oorspronkelijke baten-risicobeoordeling positief was voor de procedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gutal (EMA/V/A/108). Tijdens de bovengenoemde verwijzingsprocedure werd geen volledige baten-risicobeoordeling door het CVMP uitgevoerd en terwijl de therapeutische voordelen van Gutal niet in aanmerking werden genomen aangezien het een generiek geneesmiddel is en de bio-equivalentie ten opzichte van het referentieproduct aanvaard werd, werden de kwaliteit, doeldiergeveiligheid, veiligheid voor de gebruiker, effect op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie en residuen tijdens de oorspronkelijke verwijzingsprocedure niet beoordeeld (gezien de basis voor de verwijzing).

Voor de redenen voor heronderzoek richtte de vergunninghouder zich op wat hij beschouwt als niet-doorslaggevende resultaten van een recent Deens bodemonderzoek (Bak *et al.* 2015). Het CVMP is het ermee eens dat dit onderzoek op zichzelf niet kan worden gebruikt als bewijs dat er sprake is van milieurisico's door het gebruik van zinkoxide in de varkensproductie. Het onderzoek ondersteunt echter

het bewijs dat het gebruik van zinkoxide als diergeneesmiddel in de varkenshouderij zal leiden tot een geleidelijke accumulatie in landbouwgronden, die uiteindelijk niet alleen in de bodem de veilige concentraties zink zal overschrijden, maar ook in sediment en in watersystemen. De vergunninghouder koos er ook voor aspecten met betrekking tot de biologische beschikbaarheid in de bodem in aanmerking te nemen door voor 19 Europese bodems de PNEC_{biologisch beschikbaar} te berekenen met behulp van de PNEC-calculator van Arche. Het CVMP kon de validiteit van de gemelde PNEC-waarden echter niet vaststellen aangezien het tijdens de oorspronkelijke beoordeling niet beschikte over de PNEC-calculator van Arche en de set relevante inputparameters. Het CVMP erkent het belang van biologische beschikbaarheid in verband met de toxiciteit van metalen en is van oordeel dat in verschillende modellen misschien dan wel rekening wordt gehouden met de biologisch beschikbare fractie van zinkoxide en wordt uitgegaan van een iets andere termijn waarbinnen milieurisico's worden voorspeld (d.w.z. in welk jaar), maar dat geen van de modellen de voorspelling ondersteunt dat het gebruik van zinkoxide als diergeneesmiddel geen milieurisico vormt of dat zink in de bodem niet biologisch beschikbaar komt in de bodem, water of aquatische biota.

De vergunninghouder stelt ook dat er geen onderbouwing is voor het afwijzen van de risicobeperkende maatregelen die tijdens de procedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gual (EMA/V/A/108) werden voorgesteld. Het CVMP merkt na verdere overwegingen betreffende de huidige EU-regels en goede landbouwpraktijken inzake bemesting en de wijze waarop de doeldieren worden gehouden en mest moet worden beheerd, op dat de oorspronkelijk voorgestelde risicobeperkende maatregelen de accumulatie van zink in ieder compartiment zouden vertragen. Dit zou de totale zinkaccumulatie in het milieu (d.w.z. de tijd die nodig is voordat de PEC de PNEC's zullen overschrijden) dus slechts vertragen, maar gezien de aard van zink kan niet worden gegarandeerd dat risicobeperkende maatregelen de risico's voor de korte termijn (2020) die in de risicobeoordeling zijn vastgesteld op effectieve wijze kunnen elimineren. Tijdens de hierboven genoemde verwijzingsprocedure voor Gual werd de mogelijkheid om de verspreiding van mest op hetzelfde stuk land in opeenvolgende jaren te vermijden en zo de accumulatie van zink te vertragen, een mogelijke risicobeperkende maatregel geacht. Hoewel deze risicobeperkende maatregel geacht kan worden in lijn te zijn met de criteria zoals omschreven in de discussienota van het CVMP inzake risicobeperkende maatregelen (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), was het CVMP van oordeel dat het in de praktijk niet haalbaar is deze risicobeperkende maatregel toe te passen in gevallen waarbij het misschien niet mogelijk is behandelde mest te verspreiden over verschillende stukken land of wanneer er sprake is van handel in mest. Er bestaat ook een kans dat mest die hoge concentraties zinkoxide bevat, wordt gebruikt op vatbare grondsoorten. Wat betreft de potentiële risicoreductie bij naleving van lokale of nationale regels voor de minimale afstand tot open water waar mest verspreid mag worden, was het CVMP van mening dat dit alleen van toepassing zou zijn om de hoeveelheid water die rechtstreeks in waterlopen terechtkomt te beperken, maar dat dit niet van invloed zou zijn op zink dat via uitloging en run-off in het oppervlaktewater terechtkomt. Daarom is het CVMP van oordeel dat de eerder aanbevolen risicobeperkende maatregelen binnen het toepassingsgebied van de procedure krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG voor Gual (EMA/V/A/108) de vastgestelde risico's in alle milieucompartimenten alleen zullen uitstellen wanneer varkensmest die is behandeld met diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten op het land wordt gebracht.

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

De vergunninghouders lieten het EMA weten dat ze de officiële kennisgeving van de opname van hun producten (Pigzin en ZincoTec) in deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 niet hadden ontvangen. Derhalve werd de informatie die in het stadium van het heronderzoek door die vergunninghouders werd ingediend in aanmerking genomen om hun rechten te waarborgen.

De wetenschappelijke redenen voor heronderzoek van DSM Nutritional Products en Provimi waren gericht op de werkzaamheid van zinkoxide, risico's voor (co-)selectie van resistentiegenen en milieurisico's.

Er werden geen oorspronkelijke propriëtaire gegevens of gegevens van klinische onderzoeken door de vergunninghouders ingediend ter ondersteuning van de indicaties en de dosering. Een groot deel van de tekst was gericht op de voordelen van zinkoxide voor de gezondheid en de groei. De enige goedgekeurde indicaties zijn echter voor de behandeling en beheersing van diarree bij biggen. Een aantal van de publicaties die werden ingediend ter ondersteuning van de dosering waren niet relevant aangezien de onderzoeken waren gericht op de voordelen van zinkoxide voor de groei of klinische onderzoeken waarin zinkoxide en antimicrobiële middelen werden gecombineerd. Hierdoor is de focus van de bevindingen van Poulsen (1995) en Holm (1990)²⁷ beperkt. In sommige andere onderzoeken werd geen diarree waargenomen in de biggengroep. Over het geheel genomen waren er wat betreft de door de vergunninghouders verstrekte bibliografische referenties problemen met de onderzoeksofzet die ondersteuning van 2 500 ppm zinkoxide in het voer gedurende 14 dagen na het spenen zoals beschreven in de goedgekeurde indicaties, uitsluit. Er werden geen onderzoeken ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor behandeling. Concluderend kan over dit punt worden opgemerkt dat de vergunninghouders geen aanvullende gegevens hebben ingediend die zullen leiden tot wijziging van de oorspronkelijke conclusie van het CVMP met betrekking tot werkzaamheid, met dien verstande dat, ondanks de tekortkoming in de gepresenteerde gegevens, de werkzaamheid van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor de preventie van diarree bij pas-gespeende biggen geacht wordt te zijn aangetoond.

Het CVMP erkent dat LA-MRSA een zeldzame oorzaak van infectie is bij varkens, maar wel een opkomend punt van zorg is voor de volksgezondheid vanwege de hoge dragerschapstatus bij varkens en de overdracht van MRSA naar levensmiddelen en mensen die met de dieren in contact komen (bijv. varkensboeren, veeartsen, slachthuispersoneel). Het feit dat LA-MRSA CC398 momenteel een gering effect heeft op menselijke populaties doet niets af aan de bezorgdheid omtrent de volksgezondheid.

Met betrekking tot de milieurisico's zijn de vergunninghouders van oordeel dat het CVMP in de oorspronkelijke beoordeling geen gebruik heeft gemaakt van de risicobeoordelingsmethodologie die tijdens het EU RAR over zink werd toegepast en stellen ze dat de ontwikkelingen in de wetenschappelijke literatuur die na het EU RAR over zink werd gepubliceerd, over de vraag hoe de biologische beschikbaarheid van metaal in een risicobeoordeling dient te worden opgenomen, niet in aanmerking werden genomen.

De vergunninghouders presenteerden een milieurisicobeoordeling op basis van: a) gemeten zinkconcentraties in de (Deense) bodem - zonder rekening te houden met de bijdrage van de herhaalde (jaarlijkse) zinkbelasting afkomstig van niet-gerijpte varkensmengmest; en b) een combinatie van twee methoden voor de opname van de biologische beschikbaarheid (de zogenaamde 'toegevoegd-risicobenadering' in combinatie met 'correcties voor biologische beschikbaarheid'). De combinatie van deze twee benaderingen wordt echter niet door het CVMP ondersteund. Het CVMP heeft de twee bovengenoemde benaderingen afzonderlijk toegepast bij de berekening van PEC_{bodem} . De resultaten wijzen erop dat op basis van de toegevoegd-risicobenadering zowel voor klei- als voor zandgronden een risico wordt vastgesteld, met PEC-waarden die hoger zijn dan de $PNEC_{bodem}$ van 26 mg/kg. Uitgaande van de benadering op basis van correcties voor biologische beschikbaarheid en daarbij in aanmerking nemend dat de biologische beschikbaarheid afhankelijk is van de grondsoort en het tijdstip waarop zink in de bodem is terechtgekomen (d.w.z. de veroudering van zink), was de

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

biologisch beschikbare fractie zowel voor klei- als voor zandgronden daarentegen lager dan de $PNEC_{\text{bodem}}$ van 26 mg/kg (16,3 voor zandgronden en 14,4 mg/kg voor kleigronden).

Ongeacht de gepresenteerde benadering duiden de gegevens erop dat, als het gebruik van zinkoxide als diergeneesmiddel in de varkenshouderij en de bemesting zullen blijven plaatsvinden zoals de afgelopen jaren het geval was, zink binnen de bodemmatrix zal blijven accumuleren met als gevolg een stijging van de biologisch beschikbare fractie van zink in de bodem, tot concentraties die uiteindelijk hoger dan de PNEC zullen zijn.

Uitgaande van de toegevoegd-risicobenadering concludeerde het CVMP als volgt:

- in kleigronden is reeds een risico van zink aanwezig voor in de bodem levende diersoorten;
- in zandgronden is reeds een risico van zink aanwezig voor in de bodem levende diersoorten.

Wanneer correcties voor biologische beschikbaarheid worden toegepast, concludeert het CVMP als volgt:

- in kleigronden zal gemiddeld over ongeveer 55 jaar sprake zijn van een risico van zink voor in de bodem levende diersoorten;
- in zandgronden zal gemiddeld over ongeveer 31 jaar sprake zijn van een risico van zink voor in de bodem levende diersoorten.

Om de risico's te beheersen en adequate risicobeperkende maatregelen vast te stellen, stellen de vergunninghouders voor een aantal opmerkingen in de productinformatie op te nemen met betrekking tot het mengen van mest en/of de bemesting. Zoals hierboven werd opgemerkt zouden de eerder voorgestelde risicobeperkende maatregelen de zinkaccumulatie in ieder compartiment echter vertragen en de totale zinkaccumulatie in het milieu (d.w.z. de tijd die nodig is voordat de PEC de PNEC's zullen overschrijden) dus slechts uitstellen, maar gezien de aard van zink kan niet worden gegarandeerd dat ze de naderende en toekomstige milieurisico's die in de risicobeoordeling zijn vastgesteld op effectieve wijze kunnen elimineren.

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. en Vetpharma Animal Health S.L.

De door de vergunninghouders ingediende redenen voor heronderzoek van het CVMP-advies waren gericht op risico's voor (co-)selectie van resistentiegenen en milieurisico's.

De vergunninghouders erkennen dat er mogelijk verbanden bestaan tussen diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten en multiresistente bacteriën (bijv. LA-MRSA, *E. coli*) en het milieu, maar ze zijn van oordeel dat de voordelen van hun producten opwegen tegen de risico's. Verder stellen ze dat hun producten bijdragen aan het bereiken van een lagere antimicrobiële consumptie bij varkens en dat de vastgestelde risico's niet zullen worden beperkt door diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten uit de handel te nemen. De vergunninghouders erkennen dat er een risico voor het milieu bestaat als gevolg van de accumulatie van zink, maar stellen voor in het kader van de ESVAC gegevens te verzamelen over de verkoop en consumptie van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten, zoals dat ook gedaan wordt voor antibiotica, aangezien dergelijke gegevens verder onderzoek naar het gebruik van zinkoxide als diergeneesmiddel en het daaruit voortvloeiende effect vereenvoudigen. Bovendien zijn de vergunninghouders van oordeel dat een ad-hocgroep van deskundigen samen met EFSA kan helpen de milieurisico's vanuit een breder perspectief te benaderen.

Het CVMP aanvaardt dat controle van de consumptie van zinkoxide als diergeneesmiddel mogelijk voordelen biedt, maar dat er een milieurisico is vastgesteld en dat de risico's van het gebruik van zinkoxide als diergeneesmiddel op dit moment geacht worden groter te zijn dan de voordelen. Er zijn

zelfs voorbeelden van EU-lidstaten waar de consumptie van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten (bijv. Denemarken en Tsjechië) en de concentraties zink in de bodem (bijv. Denemarken) al wordt gemeten.

De vergunninghouders aanvaardden dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen op basis van de beoordeling door het CVMP de totale zinkemissie in het milieu alleen zullen verdunnen en niet verlagen en dat het dus slechts een kwestie van tijd is voordat in alle compartimenten risico's optreden. De vergunninghouders stellen echter dat aanvullende risicobeperkende maatregelen geacht kunnen worden de emissie van zinkoxide in het milieu door het gebruik van varkensmest te verlagen of beperken, maar ze stelden geen aanvullende risicobeperkende maatregelen voor.

Het CVMP merkt ook op dat andere bronnen van zink in het milieu ook zullen bijdragen aan de jaarlijkse stijging van de concentratie zinkoxide in landbouwgronden.

Algemene conclusies van het CVMP na het heronderzoek

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens, waaronder de informatie die tijdens de oorspronkelijke beoordelingsprocedure werd ingediend en de gedetailleerde wetenschappelijke redenen voor heronderzoek die de vergunninghouders naar voren brachten, concludeerde het CVMP dat er onvoldoende wetenschappelijke redenen waren voor herziening van zijn eerdere conclusies zoals deze waren opgenomen in zijn advies van 8 december 2016, waarin werd geconcludeerd dat de algehele baten-risicoverhouding voor de diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten negatief is.

Redenen voor de weigering van de vergunningen voor het in de handel brengen en voor de intrekking van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende hetgeen volgt:

- het CVMP was van oordeel dat de werkzaamheid van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor de preventie van diarree bij pas-gespeende biggen op basis van de beschikbare gegevens is aangetoond;
- het CVMP was van oordeel dat de werkzaamheid van diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor de behandeling van diarree bij pas-gespeende biggen niet door gegevens wordt ondersteund en niet kan worden aangetoond;
- het CVMP was van oordeel dat het klinische voordeel van de diergeneesmiddelen die colistinesulfaat en zinkoxide bevatten op basis van de beschikbare gegevens niet kan worden aangetoond;
- het CVMP is van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens de combinatie van zinkoxide, voor de preventie van aspecifieke diarree tijdens de periode na het spenen, met sulfaguanidine, voor de behandeling en metafylaxe van door een of meerdere doelpathogenen geïnduceerde diarree, niet gerechtvaardigd is;
- het CVMP erkende dat er een risico bestaat op co-selectie voor resistentie in verband met het gebruik van zinkoxide, maar op dit moment is dat risico niet kwantificeerbaar;
- het CVMP was van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens als gevolg van de accumulatie van zink voor alle scenario's milieurisico's zijn vastgesteld, zowel onmiddellijke risico's (sediment, bepaalde grond- en oppervlaktewatersoorten) als uitgestelde risico's (andere grondsoorten, grond- en oppervlaktewater); het CVMP erkent dat alle voorspellende modellen een zekere mate van onzekerheid in hun parametrisering met zich meebrengen en dat de gegenereerde resultaten (d.w.z. geschatte tijdschema's) gebaseerd zijn op een beperkte hoeveelheid invoergegevens, wat waarschijnlijk van invloed is op de modeluitvoer;
- het CVMP was van oordeel dat risicobeperkende maatregelen de totale zinkemissie in het milieu alleen zullen verdunnen en niet verlagen en dat het dus slechts een kwestie van tijd is voordat in alle compartimenten risico's optreden;
- het CVMP was van oordeel dat de algehele baten-risicoverhouding voor de diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten negatief is, aangezien de voordelen van zinkoxide voor de preventie van diarree bij varkens niet opwegen tegen de risico's voor het milieu;

adviseerde het CVMP geen handelsvergunningen te verlenen en de bestaande handelsvergunningen in te trekken voor diergeneesmiddelen die zinkoxide bevatten voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten zoals genoemd in bijlage I.