

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, wnioskodawców oraz podmiotów
odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie
do obrotu w państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Bułgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Bułgaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Cypr	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικσμα για φαρμακούμενο ζωοτροφή για χοίρους	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Cypr	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικσμα για φαρμακούμενο ζωοτροφή για χοίρους	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Cypr	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικσμα για φαρμακούμενο ζωοτροφή για χοίρους	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Czechy	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	Tlenek cynku	600 mg/g	Premiks	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Czechy	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Tlenek cynku	622 mg/g	Proszek doustny	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Czechy	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Tlenek cynku	622 mg/g	Premiks	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Czechy	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Tlenek cynku	492 mg/g	Premiks	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Czechy	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Tlenek cynku	1000 mg/g	Proszek doustny	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Dania	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Tlenek cynku	1000 mg/g	Proszek doustny	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Tlenek cynku	1000 mg/g	Proszek doustny	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Dania	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Finlandia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerehua varten	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Francja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Niemcy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Tlenek cynku Siarczan kolistyny	480 mg/g 25 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Tlenek cynku Siarczan kolistyny	480 mg/g 25 mg/g	Proszek do podawania doustnego	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Węgry	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Węgry	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.	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Węgry	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Węgry	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Islandia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Irlandia	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.	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Irlandia	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Irlandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Włochy	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Włochy	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Włochy	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Włochy	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Włochy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Łotwa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Litwa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Holandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Norwegia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Polska	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Tlenek cynku Sulfaguanidinum	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Polska	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Polska	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Polska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Polska	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Tlenek cynku Sulfaguanidyna	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Proszek doustny	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Portugalia	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Portugalia	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)	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Portugalia	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinco 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Rumunia	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Rumunia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Rumunia	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Słowacja	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Słowacja	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Tlenek cynku	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Proszek do podawania doustnego	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Słowacja	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tlenek cynku	622mg/g (500 mg zinc/g)	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Słowacja	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tlenek cynku	600 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Słowenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Hiszpania	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Hiszpania	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Szwecja	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Szwecja	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Wielka Brytania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
Wielka Brytania	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	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne

Wielka Brytania	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Tlenek cynku	1000 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie (prosięta)	Podanie doustne
-----------------	---	---	--------------	-----------	--	----------------------	-----------------

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do odmowy wydania
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz wycofania
obowiązujących pozwoleń**

Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności (patrz aneks I)

1. Wprowadzenie

W okresie odsadzenia prosięta tracą bierną ochronę immunologiczną, jaką daje im mleko lochy, oraz doświadczają związanych ze zmianami diety zmian w pracy przewodu pokarmowego, co wywołuje u nich stres i naraża je na wtórne infekcje. Poziom stresu związanego z odsadzeniem jest zmienny i zależy od wieku odsadzenia (młodsze prosięta są narażone na większy stres) oraz warunków chowu. Może mieć to wpływ na nasilenie biegunki poodsadzeniowej.

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające tlenek cynku służą do profilaktyki, leczenia i kontroli biegunki poodsadzeniowej u prosiąt. Obecnie istnieją różne wskazania i opcje dawkowania, lecz najczęściej podaje się tlenek cynku z paszą w dawce 100 mg na kg masy ciała (mc) dziennie przez 14 kolejnych dni, tj. 2500 ppm cynku w paszy.

W 2015 roku w wyniku procedury arbitrażowej (EMA/V/A/108) zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącej leku Gutal 1000 g/kg, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla prosiąt (dalej zwanego „Gutal”)¹, stwierdzono zagrożenie dla środowiska związane z kumulowaniem się cynku w wodnych i lądowych przedziałach środowiska (włączając w to osady), przy czym najbardziej narażone są gleby kwaśne, piaszkowe i dobrze przepuszczalne. W ramach wzmiankowanej powyżej procedury Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) stwierdził wątpliwości związane z wyliczonym ryzykiem dla niektórych przedziałów środowiska, jako że nie ma możliwości potwierdzenia przewidywanego stężenia w środowisku (PEC) wynikającego z zastosowania cynku w weterynaryjnym produkcie leczniczym, a przewidywane stężenie niewywierające wpływu na środowisko (PNEC) nie zawsze uwzględnia biodostępność cynku (szczególnie w osadach). Wprawdzie pojawiły się wątpliwości dotyczące wyliczeń zarówno PEC, jak i PNEC dotyczących przedziałów środowiska, jednak ogólna ocena zagrożenia została uznana za wyważoną i podjęto w rezultacie działania mające na celu ograniczanie ryzyka. Oczekuje się, że działania te zmniejszą kumulowanie się cynku w środowisku.

W dniu 1 lutego 2016 roku Holandia i Francja przekazały Europejskiej Agencji Leków powiadomienie o procedurze arbitrażowej zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności, w związku z obawami dotyczącymi zagrożeń dla środowiska i potencjalnego zwiększenia występowania oporności na antybiotyki wskutek stosowania produktów zawierających tlenek cynku. Zwrócono się do CVMP o analizę wszystkich dostępnych danych i ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania rzeczonych produktów, aby ustalić korzyści związane z podawaniem produktów zawierających tlenek cynku zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności oraz ocenić ryzyko dla środowiska i ryzyko (jednoczesnej) selekcji genów oporności.

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. Omówienie dostępnych danych

Ocena potencjalnych korzyści z podawania tlenku cynku zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności

Tlenek cynku jako jedyna substancja czynna

Kilka podmiotów odpowiedzialnych przeprowadziło wewnętrzne badania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku jako jedyną substancję czynną. Przesłano skromne informacje, na które składały się tylko podsumowania wyników, a metodologia nie została dokładnie opisana (brak protokołów badań, danych surowych i analiz statystycznych).

Dostarczono podsumowanie wyników badania przeprowadzonego przez zespół Johansen i wsp. w Danii w 2007 roku² na temat wpływu tlenku cynku na biegunkę pooddsadzeniową u prosiąt. Badanie przeprowadzono niezgodnie z dobrą praktyką kliniczną (GCP), w formie porównawczej, na 3200 prosiątach z pojedynczego gospodarstwa. Przy braku odnośnych danych dotyczących rozpoznania identyfikacja patogenu nie była możliwa. W badaniu stwierdzono, że podawanie w ciągu pierwszych 14 dni po odsadzeniu paszy, do której dodano 2,5% kwasu w połączeniu z 2500 ppm cynku, znacząco zmniejszało zachorowalność na biegunkę i śmiertelność prosiąt.

Opublikowane dane zespołu Hu i wsp. (Hu i wsp., 2013a³; Hu i wsp., 2013b⁴) z dwóch różnych badań niezgodnych z GCP wskazują na statystycznie znamiennej wpływ prowadzenia suplementacji paszy cynkiem przez 14 dni w dawce 2250 ppm na konsystencję stolca (w skali od 1 do 5) u odsadzonych prosiąt (w wieku 21 dni) w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu zespołu Trckova i wsp. (2015)⁵ obserwacja kliniczna odsadzonych prosiąt narażonych na toksyczne wobec jelit *E. coli* wskazuje na mniejsze nasilenie i mniejszą zachorowalność na biegunkę u leczonych zwierząt (karmionych paszą zawierającą 2500 ppm tlenku cynku) niż w grupie kontrolnej (nielezione świnie). Suplementację tlenkiem cynku prowadzono przez trzy tygodnie od momentu odsadzenia, a narażenie przeprowadzono cztery dni po odsadzeniu.

Zważywszy na okres podawania dużych dawek cynku w paszy odsadzanych prosiąt (między 2500 a 3000 ppm cynku), Hollis (2000)⁶ zaleca, aby nie stosować paszy o dużej zawartości cynku dłużej niż dwa tygodnie od odsadzenia i aby cynk miał postać tlenku cynku. Stwierdzono większą wydajność zwierząt otrzymujących 3000 ppm cynku przez pierwszych 21 dni od odsadzenia w porównaniu z grupą kontrolną, lecz w kolejnych trzech tygodniach stwierdzono u leczonych zwierząt oznaki toksyczności. Dlatego też w artykule Mateos i wsp. (1998)⁷ zasugerowano, aby nie stosować suplementacji cynkiem po zakończeniu okresu odsadzenia.

Podczas badania nad stosowaniem tlenku cynku u odsadzonych prosiąt (Poulsen, 1995)⁸ stwierdzono, że duże dawki cynku w formie tlenku, podawanego przez 1, 2 lub 3 tygodnie od odsadzenia, zmniejszały między innymi zapadalność na biegunkę pooddsadzeniową. Badanie przeprowadzono na 260 prosiątach z 36 miotów, odsadzanych w wieku 28 dni i przypisanych na podstawie początkowej

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

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

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

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

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

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

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

masy i miotu do jednej z następujących sześciu grup leczenia: 0 ppm cynku, 100 ppm cynku; 200 ppm cynku; 1000 ppm cynku; 2500 ppm cynku i 4000 ppm cynku. Biegunkę obserwowano tylko w okresie pierwszych dwóch tygodni po odsadzeniu. Na odsetek prosiąt z biegunką znaczący wpływ miało podawanie cynku w paszy. Stwierdzono, że wśród prosiąt karmionych paszą z 2500 ppm lub 4000 ppm cynku liczba prosiąt wymagających leczenia biegunki była znacznie niższa. Nie zaobserwowano jednak takich różnic między grupą otrzymującą 2500 ppm a grupą otrzymującą 4000 ppm. Jeśli duże dawki cynku podawano tylko przez tydzień, nie stwierdzano dużych różnic między terapiami, natomiast podawanie dużych dawek cynku przez dwa lub trzy tygodnie znacząco zmniejszało liczbę dni z biegunką u poszczególnych prosiąt.

Przeprowadzono badanie oceniające wpływ dodania dużych ilości cynku do diety odsadzonych prosiąt (Lima i wsp., 1994)⁹ na 162 prosiątach z gospodarstwa, w którym wcześniej notowano biegunkę wywołaną *E. coli*. Terapia polegała na diecie zawierającej 100 ppm cynku w postaci tlenku jako linii bazowej lub identycznej diecie z dodatkiem 2400 ppm cynku (tlenku cynku). Okres leczenia wynosił 14 lub 21 dni bezpośrednio po odsadzeniu. Zaobserwowano znaczące ($p < 0,02$) zmniejszenie zapadalności na biegunkę u zwierząt, którym podawano dietę bogatą w cynk, lecz nie stwierdzono znaczących różnic między grupami otrzymującymi taką dietę przez różne okresy. Z badania wyciągnięto wniosek, że podawanie 2400 ppm cynku (tlenku cynku) przez 14 dni po odsadzeniu zmniejsza zachorowalność na biegunkę.

Zważywszy na swoiste warunki, w których powinno się stosować te produkty, należy zwrócić uwagę, że nie było możliwości oznaczenia swoistego patogenu docelowego dla tlenku cynku, a dane literaturowe potwierdzają słuszność stosowania tlenku cynku tylko w warunkach biegunki fizjologicznej u prosiąt w okresie poodsadzeniowym.

Brak jest dostępnych danych z badań wewnętrznych lub publikacji, które potwierdzałyby skuteczność tlenku cynku w leczeniu biegunki poodsadzeniowej u prosiąt.

Uwzględniając całokształt dostępnych danych, mimo braku badań zgodnych z dobrą praktyką kliniczną, CVMP uznał, że wpływ suplementacji tlenkiem cynku na ograniczenie biegunki poodsadzeniowej jest wystarczająco wykazany. Wpływ ten ogranicza się do zapobiegania nieswoistym biegunkom występującym u prosiąt po odsadzeniu. Dostępne dane wskazują na korzystny wpływ podawania tlenku cynku w dawce 100 mg/kg mc. dziennie (odpowiednik 2500 ppm cynku w paszy) wraz z paszą przez 12-14 dni. Uznano, że krótsza lub dłuższa terapia nie znajduje wystarczającego uzasadnienia w danych.

W odniesieniu do ograniczenia stosowania antybiotyków dzięki użyciu tlenku cynku uznano, że dane kliniczne są niewystarczające do przyjęcia jakichkolwiek wniosków. Brak jest dostępnych danych pozwalających ustalić czas utrzymywania się działania tlenku cynku po zakończeniu jego podawania.

Połączenie kolistyny z tlenkiem cynku

Kolistyna podawana samodzielnie ma wystarczającą skuteczność w metafilaktyce i leczeniu zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych nieinwazyjnymi szczepami *E. coli* (patrz procedura EMEA/V/A/106)¹⁰. Jako że zalecany okres podawania kolistyny świnom wynosi siedem dni, skojarzone podawanie tlenku cynku zawartego w tym samym produkcie również trwa siedem dni. Taki okres leczenia różni się od innych produktów zawierających tlenek cynku (tj. 14 kolejnych dni).

Podmiot odpowiedzialny uzasadnia połączenie tych substancji uzyskaniem jednocześnie dwóch efektów: aktywności bakteriobójczej kolistyny i nieswoistego działania ochronnego tlenku cynku w okresie poodsadzeniowym.

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

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

Zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie złożonych produktów farmaceutycznych (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹: „stosowanie produktów złożonych znajduje uzasadnienie, tylko jeśli wykazują przewagę nad swoimi składowymi substancjami czynnymi, stosowanymi w osobnych produktach. Nie można uzasadnić stosowania produktów złożonych kompensowaniem niewłaściwego rozpoznania. Każda z substancji czynnych produktu złożonego musi być stosowana zgodnie ze wskazaniem i podawana w prawidłowej dawce”.

Nie wykazano synergii i nie prowadzono badań potencjalnych antagonizmów. Ponadto dostarczone dane dotyczą tylko osobnego stosowania kolistyny i tlenku cynku, lecz nie klinicznego zastosowania ich połączenia. Nie przeprowadzono badania nad połączeniem tych substancji w proponowanym wskazaniu; tym samym kliniczne korzyści takiego połączenia nie zostały wykazane.

Zaproponowanym wskazaniem produktu złożonego jest leczenie, ale nie ma dostępnych danych klinicznych potwierdzających użyteczność tlenku cynku w leczeniu biegunki (tj. w przypadku występowania choroby na początku podawania tlenku cynku i potwierdzonej obecności infekcji w stadzie). Wszelkie dane dotyczące tlenku cynku odnoszą się jedynie do działania profilaktycznego.

Podsumowując, stosowanie leku złożonego zawierającego tlenek cynku i kolistynę w zatwierdzonym wskazaniu (w metafilaktyce oraz leczeniu zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych nieinwazyjnymi szczepami *E. coli* wrażliwymi na kolistynę) w formie siedmiodniowej kuracji jest nieuzasadnione.

Połączenie sulfaguanidyny z tlenkiem cynku

Nie przedstawiono badania, które wykazywałoby skuteczność takiego leczenia biegunki poodсадzeniowej u prosiąt. Brak jest dostępnych badań określających dawkowanie lub uzasadniających wybór dawkowania ani danych potwierdzających, że optymalny czas leczenia wynosi 14 dni.

Stosowanie produktów złożonych znajduje uzasadnienie, tylko jeśli wykazują przewagę nad swoimi składowymi substancjami czynnymi, stosowanymi w osobnych produktach. Nie wykazano przewagi połączenia sulfaguanidyny z tlenkiem cynku nad stosowaniem tych substancji w odrębnych produktach.

Nie dostarczono danych klinicznych potwierdzających wskazanie: „profilaktyka i leczenie różnych typów biegunki występującej po odsadzeniu”. Ponadto wydaje się, że tlenek cynku jest użyteczny w zmniejszaniu zachorowalności na biegunkę poodсадzeniową, lecz nie w jej leczeniu, oraz że nie ma możliwości jednoznacznego określenia mechanizmu działania tlenku cynku, a tym samym jego swoistego celu. Komitet uznał więc, że niezasadne jest łączenie substancji przeciwdrobnoustrojowej (z definicji odpowiedniej tylko do leczenia i metafilaktyki chorób zakaźnych wywołanych patogenem/-ami docelowym(i)) z tlenkiem cynku, ponieważ nie jest on substancją skierowaną wobec żadnego patogenu docelowego i nie dowiedziono jego skuteczności w leczeniu. Podsumowując, stosowanie połączenia tlenku cynku i sulfaguanidyny nie jest uzasadnione.

Ryzyko dla środowiska

W ramach tej procedury arbitrażowej udostępniono CVMP łącznie pięć różnych ocen zagrożenia dla środowiska spowodowanego przez produkty zawierające tlenek cynku do podawania doustnego prosiątom przez 2-6 tygodni w stężeniach w zakresie od 2500 do 3100 ppm tlenku cynku w paszy.

CVMP uznaje, że cztery z pięciu ocen ryzyka wobec środowiska mają szereg nieprawidłowości, przez co nie mogą one być wykorzystane do oceny stosunku korzyści do ryzyka. Mimo to CVMP zauważa, że choć te oceny nie są dalej rozważane, wynik dwóch z nich wskazuje na ryzyko ($PEC/PNEC \geq 1$) wobec dwóch analizowanych przedziałów środowiska (gleba i wody powierzchniowe). W przypadku pozostałych dwóch nie dostarczono danych fazy II.

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

W rezultacie CVMP uznaje, że ocena zagrożenia wobec środowiska, dostarczona w ramach procedury arbitrażowej zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącej leku Gutal (EMEA/V/A/108), ma solidne podstawy naukowe i powinna zostać włączona do oceny stosunku korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności.

Ocena skuteczności

Kilka podmiotów odpowiedzialnych odniosło się do raportu Unii Europejskiej z oceny ryzyka (EU RAR) dotyczącego cynku (2010)¹² w swoich ocenach skuteczności. Wartości PNEC zawarte w tym raporcie są uważane za wiarygodne, a tym samym odpowiednie do zastosowania w charakterystyce weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności. Jednak w momencie ukończenia wyszukiwania danych do raportu EU RAR (2010) udostępniono nowe dane, które zostały wykorzystane przez niektóre podmioty odpowiedzialne do utworzenia (udoskonalenia) PNEC dla odnośnych przedziałów środowiska. Nie wszystkie podmioty odpowiedzialne złożyły informacje wymagane do walidacji użyteczności tych dodatkowych badań w celu udoskonalenia PNEC. Podmiot odpowiedzialny Huvepharma dostarczył natomiast obszernie streszczenia dodatkowych recenzowanych badań wykorzystywanych do oceny działania, które nie zostały uwzględnione w raporcie EU RAR (2010), w tym wnioski dotyczące rzetelności oraz prawidłowości każdego badania. W rezultacie CVMP uznał, że PNEC zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny Huvepharma mogą zostać wykorzystane do charakterystyki ryzyka (wyliczenie współczynników ryzyka (RQ)) weterynaryjnych produktów zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności.

Narażenie: kumulowanie się, biodostępność oraz model wyliczenia stężeń cynku w środowisku

Uznaje się, że ze względu na właściwości fizykochemiczne cynku (nielotny oraz nieulegający degradacji) ciągłe dostarczanie nawozu pochodzącego od leczonych zwierząt do gleby zgodnie z praktykami intensywnej hodowli świń spowoduje stopniowe zwiększenie stężenia cynku w warstwie uprawnej gleby, a z czasem wzrost w innych istotnych przedziałach. W związku z tym kwestią czasu będzie, kiedy wartości PNEC w tych przedziałach zostaną przekroczone.

Zagadnieniem o krytycznym znaczeniu dla oceny związanego z metalami ryzyka dla środowiska jest określenie biodostępności. Biodostępność cynku w każdym z przedziałów (gleba, woda i osady) uzależniona jest od różnych czynników biotycznych i abiotycznych. W przedziale wodnym biodostępność cynku określono na podstawie narzędzia Metal Bioavailability Assessment Tool (United Kingdom Environment Agency)¹³, przyjaznej dla użytkownika wersji biotycznego modelu Biotic Ligand Model, który stosuje się do określania biodostępnych metali dla różnych gatunków wodnych (algi, *Daphnia* oraz ryby), a który był stosowany i został dobrze przyjęty w dużej liczbie recenzowanych badań cynku oraz danych uwzględnionych w raporcie EU RAR dla cynku (2010). Narzędzie Metal Bioavailability Assessment Tool wymaga mniejszej ilości danych początkowych w celu określenia biodostępności cynku w wodzie niż model Biotic Ligand Model i można je stosować do wyliczenia wartości PNEC charakterystycznych dla danego miejsca. Narzędzie Metal Bioavailability Assessment Tool opiera się na danych wynikowych pochodzących z modeli Biotic Ligand Model dla cynku oraz na zestawie danych zastosowanym do ustalenia normy EQS dla cynku i wymaga jedynie danych początkowych w postaci pH wody, zawartości rozpuszczonego węgla organicznego oraz rozpuszczonego wapnia, ale nie uwzględnia obecności innych jonów, które mogą wpływać na specjację cynku, a tym samym na biodostępność.

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

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

W glebie właściwości takie jak pH, zawartość węgla organicznego, pojemność wymiany kationów oraz zawartość gliny określają biodostępność w przedziale lądowym. Biodostępna frakcja cynku w glebie jest niewielka (<1%). Najważniejszymi czynnikami określającymi biodostępność (a tym samym ekotoksyczność) w glebie są rodzaj gleby oraz czas pomiędzy dodaniem cynku do gleby a badaniem toksyczności („starzenie się”). Na przykład gleba skażona przez dłuższy okres wykazuje zmniejszoną toksyczność w porównaniu ze świeżo nawiezioną glebą. W rezultacie określono czynnik „starzenia się” wynoszący 3, który stosuje się do wyliczenia wartości PNEC charakterystycznej dla miejsca. Wartości PNEC charakterystyczne dla miejsca dla produktu Gutal wyliczono za pomocą kalkulatora wartości PNEC w glebie opartego na narzędziu Excel (opracowanego przez firmę Arche Consulting)¹⁴, który łączy parametry istotne dla określenia biodostępności cynku w glebie, takie jak pH, zawartość związków organicznych i gliny oraz pojemność wymiany kationów.

W przypadku systemów osadowych nastąpiły istotne zmiany w sposobie określania stężeń od czasu obliczenia przewidywanego stężenia w środowisku (ang. predicted environmental concentration, PEC) dla osadów (EU RAR 2010). Uważa się, że biodostępność metali w osadzie można przewidzieć, obliczając zawartość lotnych siarczków wydzielanych pod wpływem kwasu (ang. acid volatile sulphide, AVS) oraz równocześnie wyekstrahowanego metalu (ang. simultaneously extracted metal, SEM) w osadach. Inne parametry mające wpływ na biodostępność cynku w osadach (zmniejszające ją) to obecność skryształizowanych faz mineralnych, np. (oksy)wodorotlenków żelaza oraz tlenków manganu, jak również zawartość substancji organicznych w osadach. Cynk wiąże się silnie z AVS i staje się bioniedostępny, co pozwala na dokonanie korekty oceny narażenia dla biodostępności metali w systemach osadowych (ECHA 2014)¹⁵. AVS produkują bakterie w osadach anoksydacyjnych. W momencie sporządzenia raportu EU RAR (2010) dla cynku dostępnych było zbyt mało działań lub danych dotyczących narażenia, aby móc uwzględnić wpływ tych dwóch parametrów (AVS/SEM) na biodostępność cynku w osadach. W rezultacie biodostępności nie uwzględniono przy wyliczeniach narażenia (określających wartość PEC), co prowadziło do uzyskania oceny ryzyka, która nie uwzględniała frakcji biodostępnej cynku, ale raczej całkowite stężenia cynku (biodostępnego i bioniedostępnego). W związku z tym, tam gdzie istnieje nadmiar AVS i tworzą się siarczki cynku, wartość PNEC może być znacząco przekroczona, zanim zaobserwowane zostaną działania niepożądane. Na poziomie charakterystycznym dla danego miejsca można dokonać korekt biodostępności w odniesieniu do wartości PNEC w osadach w wyniku zawartości AVS/SEM w osadach, jeśli dostępne są niezbędne dane. Danych tych jest jednak niewiele. W związku z tym, chociaż możliwe jest dokonanie korekty pod kątem biodostępności w odniesieniu do gleby oraz wód powierzchniowych, nie można jej dokonać w przypadku wyliczenia wartości PEC dla osadów w tej ocenie ryzyka dla środowiska.

Biorąc pod uwagę fakt, że wytyczne VICH i CVMP^{16, 17, 18} dotyczące oceny ryzyka dla środowiska związanego z weterynaryjnymi produktami leczniczymi w fazie II nie zostały zasadniczo opracowane dla cząsteczek nieorganicznych, wiele z założeń oraz modeli narażenia opisanych w tychże wytycznych jest nieodpowiednich dla takich substancji jak cynk. Komitet uznał też, że zmienność charakterystyki gleby (tj. typów gleby) przekłada się na zmienność losów i zachowań cynku. Ocena narażenia powinna w idealnej sytuacji uwzględniać tę kwestię i zakładać najgorszy, realistyczny scenariusz w odniesieniu do danego przedziału środowiska. CVMP uznał, że większość dostarczonych ocen ryzyka odnośnych produktów wykazywała niedoskonałości w zakresie zastosowanych modeli losu substancji. Podmiot odpowiedzialny Huvepharma przedstawił pragmatyczne podejście do oceny narażenia leku Gutal

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

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

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

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

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

i przyjął wyniki uzyskane na podstawie modelu zastosowanego przez EFSA (pośredni, dynamiczny model dotyczący metali, ang. Intermediate Dynamic Model for Metal (IDMM) autorstwa Monteiro i wsp. (2010))¹⁹ w celu oceny narażenia środowiska spowodowanego stosowaniem tlenku cynku w dodatkach do pasz.

IDMM przewiduje długoterminowy bilans masowy metali, przy zdefiniowanych wartościach początkowych (np. stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych) oraz wynikowych (np. uwalnianie przez plony, starzenie się) i wskazuje, że cynk będzie się gromadził w glebie wskutek ciągłego stosowania nawozu zawierającego lek, przy czym kwaśne gleby piaszczyste są bardziej narażone, ponieważ mają skłonność do szybszego gromadzenia cynku niż inne typy gleb. W związku z tym w ich przypadku występuje większe przesączanie oraz wypłukiwanie cynku do wód powierzchniowych. Istnieje szereg obszarów niepewności związanych ze stosowaniem IDMM do przewidywania narażenia środowiskowego na cynk wskutek stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych, takich jak wpływ uwarunkowań hydrologicznych, rozpuszczalnego węgla organicznego oraz starzenia się metali. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że model nie został udostępniony CVMP, nie można dokonać oceny zasadności domyślnych parametrów początkowych, a modelu nie można było zastosować przy wykorzystaniu danych dla konkretnych dawek cynku. W związku z tym narażenie dla dawek uznanych za właściwe ze względu na stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających cynk wylicza się na podstawie wcześniej zdefiniowanych wartości obciążenia IDMM. Jednak w przypadku wyższych dawek niż te podane za pomocą IDMM (EFSA, 2012)²⁰ konieczne jest stosowanie ekstrapolacji, a stosunek pomiędzy wartością obciążenia cynkiem a wartościami PEC wyliczonymi za pomocą IDMM nie jest liniowy, co mogłoby podawać w wątpliwość prawidłowość ekstrapolowanych wartości PEC dla najwyższych dawek cynku. Pomimo tych wątpliwości oraz wobec braku lepszej alternatywy uznaje się, że IDMM można stosować w celu uzyskania rozsądnej oceny ryzyka dla środowiska w związku ze stosowaniem produktu Gutal lub innego produktu weterynaryjnego zawierającego cynk. Ponadto walidacji IDMM dokonano poprzez porównanie wartości przewidywanych przez model z opublikowanymi danymi z monitorowania stosowania cynku. Chociaż dostępne były ograniczone dane, wyniki wskazują, że stężenia cynku przewiduje się dokładnie w glebie, ale mniej dokładnie w wodach powierzchniowych i osadach. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że IDMM uwzględniono w ocenie narażenia na cynk opracowanej przez EFSA, model ten można również uznać za przydatny w ocenie weterynaryjnych produktów leczniczych pod kątem narażenia środowiskowego.

Ocena ryzyka

Aby dokonać oceny ryzyka dla każdego przedziału po dłuższym stosowaniu nawozu do nawożenia gleby, na podstawie danych dotyczących leku Gutal, wartości PEC oraz PNEC dla każdego scenariusza FOCUS²¹ porównano w trzech punktach czasowych (lata: 2020, 2040, 2060), wykorzystując dwie dawki: 7 kg cynku ha⁻¹ a⁻¹ oraz niższa dawka wynosząca 4 kg cynku ha⁻¹ a⁻¹. Wybrano takie dawki, ponieważ zostały one zgłoszone w badaniu Monteiro i wsp. (2010) dodatków do pasz zawierających tlenek cynku i nie stanowią najgorszego przypadku dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku, gdzie dawka wynosiłaby około 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. W przypadku przedziałów lądowych i wodnych ryzyko (RQ>1) stwierdzono w 4 na 19 scenariuszy oraz w 5 na 15 scenariuszy począwszy od roku 2060, odpowiednio dla dawki w najgorszym przypadku oraz niższej dawki. W przypadku dwóch scenariuszy FOCUS (kwaśne gleby piaszczyste) RQ wyniosły >1 dla obu wartości obciążenia we wszystkich punktach czasowych. Ryzyko stwierdzono we wszystkich scenariuszach FOCUS dla osadów, dla obu wartości obciążenia i w każdym punkcie czasowym. Wyniki oceny ryzyka dla środowiska w odniesieniu do produktu Gutal

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

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

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

odzwierciedlają wnioski EFSA dla cynku, tj. istnienie potencjalnej obawy dotyczącej środowiska związanej z przedziałem wodnym (w tym osadami), przy czym kwaśne, piaszczyste, dobrze przepuszczalne gleby są najbardziej narażone na te procesy.

W celu lepszego wskazania ryzyka istniejącego dla dawek uznanych za szczególnie istotne dla stosowania produktu Gutal, wynoszących $8,2 \text{ kg cynku ha}^{-1} \text{ y}^{-1}$, $7,2 \text{ kg cynku ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg cynku ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ oraz $2,8 \text{ kg cynku ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, dokonano ekstrapolacji wartości RQ (liniowo) dla dawek wynoszących 4 oraz 7 kg cynku $\text{ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$. Ekstrapolacja liniowa jest wątpliwa, ponieważ badane procesy nie są liniowe. Otrzymane informacje wskazują, że występują błędy i są one bardziej widoczne dla przedziału osadów oraz przy niskich obciążeniach. Pomimo tej niepewności, biorąc pod uwagę charakter substancji czynnej jako cząsteczki nieorganicznej oraz trudności stwierdzone w trakcie procedury w kontekście oceny ryzyka dla środowiska stwarzanego przez związki spoza bieżących wytycznych CVMP/VICH, można przyjąć, że oszacowane wartości PEC ekstrapolowane z wyników IDMM stanowią wiarygodne odzwierciedlenie narażenia dla środowiska, odpowiednie do stosowania w charakterystyce ryzyka produktu Gutal.

Chociaż nie można zweryfikować wartości PEC dla każdego przedziału ze względu na brak IDMM, ogólnie wydają się one raczej zachowawcze, ponieważ uwzględniono rozsądnie dobrany najgorszy scenariusz narażenia, tj. ciągłe stosowanie nierozcieńczonego nawozu do roku 2060. Biorąc pod uwagę zwłaszcza wartości PEC dla osadów, nie uwzględniono czynników akumulacji (np. odkładania się, ponownego zawieszenia czy przykrycia cynku innym materiałem), założono, że zawiesiny osadów reprezentują odłożony osad, i nie wzięto pod uwagę zawartości AVS. Obecność AVS może zmniejszać biodostępność cynku i chociaż stężenia są zmienne, tam, gdzie tworzą się siarczki cynku, wartości PNEC mogą zostać istotnie przekroczone, zanim zaobserwowane zostaną działania niepożądane.

Połączenie zachowawczej wartości PNEC (nieuwzględniającej biodostępności) oraz wartości PEC może skutkować przeszacowaniem ryzyka ze względu na obecność cynku w osadach. Największą pewność w przypadku PEC z IDMM stwierdza się dla przedziału gleby, mniejszą dla wód powierzchniowych, a najmniejszą dla osadów. Wydaje się jednak, że dla wszystkich przedziałów wartości RQ zostaną przekroczone natychmiast (osady) lub w późniejszym terminie (gleba, wody gruntowe i powierzchniowe) i należy uwzględnić to ryzyko. Jako że cynk jest metalem, ogólne założenia dotyczące rozpadu nie mają tu zastosowania i w związku z tym po przekroczeniu stężeń krytycznych ryzyko będzie trudne do zniwelowania.

Ogólnie rzecz biorąc, wydaje się, że długotrwałe, ciągłe stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających cynk będzie skutkowało stopniowym przenikaniem cynku do środowiska. Niezależnie od zastosowanego modelu i przyjętego dawkowania przewiduje się ryzyko dla środowiska ($RQ \geq 1$) oraz pozostaje kwestią czasu, zanim będzie ono dotyczyło wszystkich przedziałów środowiska, jeśli gleba będzie używana nawozem pochodzącym od świń leczonych weterynaryjnymi produktami leczniczymi zawierającymi tlenek cynku.

Badania terenowe potwierdzające kumulowanie się cynku w glebie nie były dostępne podczas procedury arbitrażowej zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE dla leku Gutal (EMA/V/A/108). Na potrzeby tej procedury arbitrażowej i w celu dostarczenia danych do oceny ryzyka związanego z podawaniem cynku w doustnych weterynaryjnych produktach leczniczych zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności, zespół Bak i wsp. (2015)²² przeanalizował okres 28 lat po zastosowaniu nawozu ściśńskiego. Dane wskazują, że stosowanie nawozu ściśńskiego znacząco zwiększało stężenie cynku w glebie, zwłaszcza w ostatnim okresie monitorowania (w latach 1998-2014). W 45% wszystkich próbek gleby wartości PNEC były przekroczone. W glebach piaszczystych

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](#)

wartości PNEC były przekroczone w 66% przypadków. Stwierdzono, że biodostępność nie została uwzględniona, lecz wartości PNEC przyjęte w tym badaniu były wyższe (nie przyjęto najgorszego przypadku) niż podane w EU RAR, a coroczne dawki nawozu wynosiły 140 kg/N/ha/rok, co również nie jest najgorszym przypadkiem, ponieważ limit europejski dla gleb wrażliwych wynosi 170 kg/N/ha/rok. Ponadto autorzy doszli do wniosku, że bieżące zastosowanie cynku w produkcji trzody chlewnej w Danii może prowadzić do wypłukiwania cynku z pól nawożonych nawozem świńskim do przedziału wodnego w stężeniach, które mogą stwarzać zagrożenie dla organizmów wodnych. To duńskie, krajowe badanie monitoringowe potwierdza wyniki uzyskane w modelu IDMM i wytyczne CVMP, zgodnie z którymi stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku prowadzi do znaczącego zwiększenia stężenia cynku w glebie (które skutkuje następnie wyższym stężeniem w wodzie). W rzeczywistości stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku przekłada się na około 30% całej zawartości cynku w nawozie. Ten 30% udział sam w sobie stwarza zagrożenie, które rozpoznano w duńskich glebach.

Działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Chociaż istnieje niepewność co do liniowej ekstrapolacji wyników IDMM, wartości PEC ekstrapolowane z wyników IDMM uznano za rzetelne odzwierciedlenie narażenia środowiska, odpowiednie do stosowania w charakterystyce ryzyka weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku podawanych zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności. Obecnie nie ma pewności, jaka dawka nawozu stanowi rozsądnie dobrany najgorszy scenariusz narażenia. Niemniej jednak w odniesieniu do każdego przedziału wskazano ryzyko niektórych scenariuszy przy każdej badanej dawce. Uwzględniając zastosowanie tych produktów, bieżące przepisy UE i dobrą praktykę rolniczą dotyczące nawożenia, a także warunki chowu zwierząt docelowych oraz postępowanie z nawozem, sugerowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka (rozcieńczanie nawozu i zachowanie odstępów od wód powierzchniowych), choć zgodne z wytycznymi CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) oraz zalecone w ramach procedury arbitrażowej zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE dla leku Gutal (EMA/V/A/108), aby ograniczyć kumulowanie się cynku w każdym z przedziałów, nie mogą zagwarantować skutecznego wyeliminowania obecnego i przyszłego ryzyka dla środowiska, lecz tylko opóźnią całkowitą kumulację w środowisku (tj. moment, gdy PEC przekroczy PNEC). Dotyczy to nie tylko gospodarstw, gdzie rozcieńczanie nawozu nie jest możliwe, lecz również tych, które taką możliwością dysponują. Podczas wcześniej wzmiankowanej procedury arbitrażowej dotyczącej leku Gutal rozważano możliwość odstąpienia od nawożenia tego samego obszaru w następujących po sobie latach, aby spowolnić gromadzenie się cynku i zminimalizować odnośne ryzyko. Mimo że takie postępowanie byłoby zgodne z dokumentem przedstawiającym stanowisko CVMP względem minimalizowania ryzyka²³, może ono okazać się trudne w realizacji, nie tylko gdy może nie być możliwości zastosowania nawozu leczonych świń na różnych obszarach, lecz również z powodu handlu nawozami pomiędzy państwami członkowskimi i możliwości zastosowania nawozu o dużej zawartości tlenu cynku na wrażliwych glebach.

W odniesieniu do działań minimalizujących ryzyko w celu uzyskania zgodności z miejscowymi lub krajowymi przepisami regulującymi minimalny odstęp między miejscem zastosowania nawozu a otwartymi wodami CVMP uznał, że mogłyby mieć zastosowanie tylko w zapobieganiu bezpośredniemu wnikięciu do cieków wodnych, lecz nie wpływałyby na możliwość wnikania cynku do wód powierzchniowych i pitnych poprzez wypłukiwanie oraz spływanie z pola.

W rezultacie CVMP uznał, że w świetle całokształtu dostępnych danych nie da się skutecznie zapobiegać zidentyfikowanemu ryzyku dla środowiska, spowodowanemu ciągłym, corocznym gromadzeniem się cynku w glebie w związku z nawożeniem terenów rolniczych, przy zastosowaniu

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

dwóch opisanych powyżej działań minimalizujących ryzyko. Działania te opóźniłyby tylko wystąpienie zidentyfikowanego ryzyka we wszystkich przedziałach środowiska, spowodowanego stosowaniem nawozów pochodzących od świń leczonych weterynaryjnymi produktami leczniczymi zawierającymi tlenek cynku.

Ryzyko (jednoczesnej) selekcji opornych bakterii

Zgodnie z opublikowanymi niedawno danymi cynk stosowany u zwierząt hodowlanych może sprzyjać antybiotykooporności poprzez jednoczesną oporność. Szereg publikacji wskazuje (na podstawie doświadczeń *in vivo* lub badań na izolatach pobranych ze środowiska) na korelację między wysokimi dawkami cynku w paszy i częstością występowania oporności. Jednakże istotność tych odkryć dla zdrowia zwierząt i zdrowia publicznego pozostaje niejasna z powodu luk w dostępnej wiedzy.

Ograniczenie stosowania substancji przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu biegunki poodсадzeniowej u prosiąt może zmniejszyć presję selekcyjną sprzyjającą oporności. Jednak w tym przypadku nie można uznać za „dodatkową korzyść” potencjalnego ograniczenia stosowania substancji przeciwdrobnoustrojowych na skutek stosowania tlenku cynku. Stosowanie tlenku cynku może sprzyjać selekcji bakterii opornych na cynk. Wykazano obecność genu *czrC* warunkującego oporność na cynk na chromosomie SCCmec opornych na metycylinę *Staphylococcus aureus* (MRSA). Ponadto stwierdzono, że stosowanie cynku skutkuje jednoczesną selekcją MRSA przenoszących ten gen (Cavaco i wsp., 2010)²⁴. Zwiększona częstość występowania MRSA podczas podawania tlenku cynku prosiętom wydaje się jednak częściowo tymczasowa (Slifierz i wsp., 2015)²⁵. Suplementacja cynkiem może też bezpośrednio wpływać na profile oporności bakterii poprzez inne mechanizmy obecne u *E. coli* (Bednortz C. i wsp., 2013)²⁶. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby wypełnić istniejące luki w wiedzy i potwierdzić te działania.

Obecnie nie jest dostępna szczegółowa analiza ryzyka związanego z jednoczesną -selekcją w kierunku oporności na substancje przeciwdrobnoustrojowe po zastosowaniu tlenku cynku. Dlatego też, z braku dalszych danych, nie ma możliwości dokładniejszego scharakteryzowania zagrożenia dla zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt. Przedstawione dane ukazują zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt, zagrożenia tego nie da się jednak obecnie ocenić ilościowo.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Bezpośrednie korzyści lecznicze

Przedstawione dane potwierdzają zasadność stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w celu zapobiegania biegunkom występującym u prosiąt po odsadzeniu w dawce 100 mg/kg mc. dziennie (odpowiednik 2500 ppm cynku w paszy) przez 14 dni. Dostępne dane nie obejmowały wielośrodkowych, zgodnych z dobrą praktyką kliniczną badań terenowych przeprowadzonych na kilku obszarach Europy i na zwierzętach z różnych systemów utrzymania.

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.

Zalecany okres podawania

Dostępne informacje potwierdzają, że odpowiednim okresem podawania leku jest 12 do 14 dni w celu profilaktyki biegunki poodsadzeniowej u prosiąt. Okazuje się, że jeden tydzień terapii jest niewystarczająco skuteczny, a terapia dłuższa niż 14 dni nie znajduje uzasadnienia.

Czas utrzymywania się efektu ochronnego

Czas utrzymywania się efektu ochronnego analizowano tylko w jednym badaniu (Johansen i wsp. (2007)), gdzie okres kontrolny wyniósł około 41 dni. Jednak po zaprzestaniu suplementacji tlenkiem cynku w dniu 14 dodawano kwasy do paszy, dlatego też nie da się ocenić oddzielnych efektów tych terapii w okresie kontrolnym. Tym samym utrzymywanie się korzystnego wpływu tlenku cynku po zakończeniu leczenia pozostaje niejasne.

Określenie swoistych warunków

- Etiologia obserwowanych biegunek nie została ustalona w większości przesłanych doniesień. Nie jest więc jasne, czy ma miejsce działanie swoiste (na pewne patogeny), czy nieswoiste (miejscowe działanie na przewód pokarmowy). Wydaje się więc, że wskazania powinny być ograniczone do profilaktyki nieswoistych biegunek w okresie odsadzenia, tj. wywołanych praktyką odsadzania w określonych warunkach hodowlanych. Istnieje potencjalne ryzyko nieuzasadnionego podawania tlenku cynku, ponieważ nie można przewidzieć, u których zwierząt rozwinię się biegunka, która w okresie odsadzenia może przyjąć postać łagodną i przejściową, pozostając bez wpływu na ogólne zdrowie zwierząt.
- Na podstawie dostępnych doniesień wykazano skuteczność dużej zawartości tlenku cynku w paszy u prosiąt odsadzanych w wieku 3-4 tygodni w określonych warunkach hodowli (hodowla intensywna, chów w pomieszczeniach, grupowanie prosiąt z różnych miotów i o różnym pochodzeniu w jednym kojcu, przedwczesne odseparowanie od loch, gwałtowne przestawienie z mleka na dietę opartą na zbożach). Nie wykazano skuteczności u prosiąt odsadzanych w późniejszym wieku lub w mniej intensywnych warunkach hodowli.
- Z racji braku wielośrodkowego, ogólnoeuropejskiego badania terenowego zgodnego z dobrą praktyką kliniczną, mającego sprawdzić skuteczność tych produktów w różnych warunkach terenowych, nie ma możliwości bardziej ścisłego określenia wskazania niż „biegunka poodsadzeniowa”, bez możliwości ustalenia, czy produkty są skuteczne w sytuacji zakażenia określonymi patogenami lub w sytuacji innej niż np. odsadzenie prosiąt w wieku 3-4 tygodni. Trudno jest obecnie określić sytuacje, w których produkty zawierające tlenek cynku będą korzystne lub nie.

Leczenie biegunki poodsadzeniowej prosiąt

Wobec braku danych wskazanie do stosowania w „leczeniu biegunki poodsadzeniowej prosiąt” pozostaje nieuzasadnione.

Łączenie tlenku cynku z kolistyną lub sulfaguanidyną

Na podstawie przedłożonych danych uznaje się, że nie ma uzasadnienia dla łączenia tlenku cynku zalecanego w profilaktyce biegunek nieswoistych w okresie poodsadzeniowym z jakimkolwiek środkiem przeciwdrobnoustrojowym zalecanym do leczenia i metafilaktyki biegunki wywołanej patogenami docelowymi.

Dodatkowe korzyści

Zmniejszenie ogólnego użycia antybiotyków

Tlenek cynku został zatwierdzony do stosowania w kilku krajach członkowskich UE kilka lat temu i doświadczenia ze stosowania go w niektórych z tych krajów sugerują mniejszy wpływ na ograniczenie

ilości stosowanej kolistyny niż oczekiwano. Dodatkowo cynk stosowany w chowie zwierząt może przyczyniać się do zwiększenia występowania antybiotykooporności z powodu powstawania oporności jednocześniej.

Przedstawione dane dotyczące potencjalnego ograniczenia stosowania antybiotyków dzięki podawaniu tlenku cynku są niepełne, dlatego nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Ocena ryzyka

Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe

Zgodnie z opublikowanymi niedawno danymi cynk stosowany u zwierząt hodowlanych może sprzyjać oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (MRSA) poprzez oporność jednocześniej. Szereg publikacji wykazuje (na podstawie doświadczeń *in vivo* lub badań na izolatach pobranych ze środowiska) na silną korelację między wysokimi dawkami cynku w paszy i zwiększeniem częstości występowania opornych bakterii. Okazuje się, że podawanie dużych dawek tlenku cynku może sprzyjać jednocześniej -selekcji w kierunku oporności, co wykazano *in vivo* na przykładzie LA-MRSA ST398. Efekty te obserwowano jednak tylko na początkowych etapach leczenia.

Obecnie nie jest dostępna szczegółowa analiza ryzyka związanego z jednocześniej -selekcją w kierunku oporności na substancje przeciwdrobnoustrojowe po zastosowaniu tlenku cynku. Dlatego też, z braku dalszych danych, nie ma możliwości dokładniejszego scharakteryzowania zagrożenia dla zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt. Przedstawione dane ukazują zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt, zagrożenia tego nie da się jednak obecnie ocenić ilościowo.

Tolerancja

Przeprowadzono badanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych przy zalecanej dawce (100 mg/kg mc. dziennie przez 14 dni) i nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych. Przy wyższych dawkach (x3 przez 28 dni) zaobserwowano znaczące działania niepożądane (wpływ na szybkość wzrostu, objawy kliniczne). Należy uznać jako margines bezpieczeństwa dawkę niższą niż trzykrotność zalecanej dawki.

Środowisko

Dane wskazują, że coroczne stosowanie nawozów pochodzących z gospodarstw, gdzie zwierzęta otrzymują weterynaryjne produkty zawierające tlenek cynku, skutkuje stopniowym i ciągłym zwiększaniem stężenia cynku w przedziałach gleby, wody oraz osadów. Ze względu na charakterystyczne właściwości cynku (nielotny oraz nieulegający degradacji) możliwość przekroczenia wartości PNEC w wyniku ciągłego dostarczania przez dłuższy czas do gleby nawozu pochodzącego od leczonych zwierząt stanowi istotne zagrożenie dla środowiska, w szczególności wobec najbardziej podatnych typów gleby (kwaśne, piaszczyste gleby o niskiej zdolności zatrzymywania wody) oraz organizmów wodnych. Takie zwiększenie stężenia cynku w glebie i wynikające z niego ryzyko dla określonych przedziałów środowiska zawarto w tej ocenie tylko w kontekście narażenia na cynk pochodzący z produktów weterynaryjnych. Nie uwzględniono w tej ocenie zagrożenia dla środowiska dodatkowych źródeł narażenia, np. z dodatków do pasz zawierających cynk lub innych źródeł przemysłowych. Skażeniu gleby i wody metalami ciężkimi, w tym cynkiem, trudno jest zaradzić przy obecnym poziomie zaawansowania technologicznego. CVMP uwzględnia, że część cynku wprowadzonego do gleby z nawozem zostanie wychwycona przez rośliny, może zostać zmineralizowana oraz ulec sekwestracji w cząstkach gleby, przez co stanie się niedostępna.

Jeśli bieżące praktyki pozostaną niezmienione w najbliższej przyszłości, w następstwie ciągłego stosowania nawozu pochodzącego od leczonych zwierząt powstanie do roku 2060 ryzyko dla środowiska (zdefiniowane jako wartości $RQ > 1$) w 4 z 19 scenariuszy dla gleby, w 5 z 15 scenariuszy dla wód powierzchniowych oraz w każdym z 15 scenariuszy dla osadów. Stwierdzono też ryzyko w

bliższej perspektywie czasowej (2020 rok) dla dwóch z 15 scenariuszy dla wód powierzchniowych (kwaśne gleby piaszczyste) oraz dla wszystkich 15 scenariuszy dla osadów. Należy jednak zauważyć, że poziom niepewności w kontekście charakterystyki ryzyka dla osadów jest istotnie większy niż w przypadku gleby i wód powierzchniowych, jako że trudniej jest uwzględnić kwestię biodostępności.

Informację o trendzie do kumulacji w glebach uprawnych spowodowanej stosowaniem tlenku cynku w weterynarii zawarto w doniesieniu Bak i wsp. (2015). W tym doniesieniu dane z monitorowania gleb w Danii wskazują, że stosowanie nawozu świńskiego znacząco zwiększało całkowite stężenie cynku w glebie, zwłaszcza w ostatnim okresie monitorowania, od 1998 do 2014 roku. W 45% wszystkich próbek gleby wartości PNEC były przekroczone. W glebach piaszczystych wartości PNEC były przekroczone w 66% przypadków. Należy zauważyć, że wartości PNEC przyjęte w tym badaniu zostały dostosowane do warunków duńskich, lecz mogą one być niższe (stanowiąc bardziej niekorzystny przypadek) w innych częściach Europy z glebą innego typu. Ponadto autorzy tego doniesienia doszli do wniosku, że bieżące zastosowanie cynku w produkcji trzody chlewnej w Danii może prowadzić do wypłukiwania cynku z pól nawożonych nawozem świńskim do przedziału wodnego w stężeniach, które mogą stwarzać zagrożenie dla organizmów wodnych.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

W odniesieniu do każdego przedziału wskazano ryzyko niektórych scenariuszy przy każdej badanej dawce. Uwzględniając zastosowanie tych produktów, bieżące przepisy UE i dobrą praktykę rolniczą (GAP) dotyczące nawożenia oraz warunki chowu zwierząt docelowych i postępowanie z nawozem, proponowane wcześniej działania służące zminimalizowaniu ryzyka, choć zgodne z wytycznymi CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) i proponowane w ramach procedury arbitrażowej zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE dla leku Gutal (EMA/V/A/108), aby ograniczyć kumulowanie się cynku w każdym z przedziałów, nie mogą zagwarantować skutecznego wyeliminowania ani obecnego, ani przyszłego ryzyka dla środowiska, lecz tylko opóźnią całkowitą kumulację w środowisku (tj. moment, gdy PEC przekroczy PNEC). Dotyczy to nie tylko gospodarstw, gdzie rozcieńczanie nawozu nie jest możliwe, lecz również tych, które taką możliwością dysponują. W ramach wzmiankowanej wyżej procedury dla leku Gutal rozważano odstępianie od nawożenia tego samego obszaru w kolejnych latach, aby spowolnić gromadzenie cynku, jako możliwego działania minimalizującego ryzyko. Mimo że byłoby to zgodne z dokumentem przedstawiającym stanowisko CVMP względem minimalizowania ryzyka, może to okazać się trudne w realizacji, nie tylko przy braku możliwości zastosowania nawozu leczonych świń na różnych obszarach, lecz również z powodu handlu nawozami pomiędzy państwami członkowskimi UE i możliwości zastosowania nawozu o dużej zawartości tlenku cynku na wrażliwych glebach.

W odniesieniu do działań minimalizujących ryzyko w celu uzyskania zgodności z miejscowymi lub krajowymi przepisami regulującymi minimalny odstęp między miejscem zastosowania nawozu a otwartymi wodami CVMP uznał, że mogłyby mieć zastosowanie tylko w zapobieganiu bezpośredniemu wniknięciu do cieków wodnych, lecz nie wpływałyby na możliwość wnikania cynku do wód powierzchniowych i pitnych poprzez wypłukiwanie oraz spływanie z pola.

W rezultacie CVMP uznał, że nie da się zapobiegać zidentyfikowanemu ryzyku dla środowiska, spowodowanemu corocznym gromadzeniem się cynku w glebie w związku z nawożeniem ziem uprawnych, wyłącznie przy zastosowaniu opisanych powyżej działań minimalizujących ryzyko. Nawet w razie stosowania tych działań pozostaje kwestią czasu, zanim ryzyko będzie dotyczyło wszystkich przedziałów środowiska, jeśli gleba będzie używana nawozem pochodzącym od świń otrzymujących weterynaryjne produkty lecznicze zawierające tlenek cynku.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Tlenek cynku jest uważany za korzystny w zapobieganiu biegunce poodsadzeniowej (tj. zmniejszenie zapadalności na biegunkę w okresie poodsadzeniowym) u prosiąt. Korzystne działanie tlenku cynku wykazano przy podawaniu go w dawkach 100 mg/kg mc. dziennie (odpowiednik 2500 ppm cynku w paszy) przez 12-14 dni od odsadzenia.

Dostarczone dane nie potwierdzają możliwości skutecznego wyleczenia biegunki poodsadzeniowej u prosiąt.

Margines bezpieczeństwa powyższej dawki u zwierząt docelowych jest relatywnie niewielki, lecz akceptowalny.

Zgodnie z opublikowanymi niedawno danymi cynk stosowany u zwierząt gospodarskich może zwiększać częstość występowania antybiotykoopornych bakterii poprzez jednoczesną selekcję genów oporności na substancje przeciwdrobnoustrojowe. Szereg publikacji wykazuje (na podstawie doświadczeń *in vivo* lub badań na izolatach pobranych ze środowiska) na korelację między wysokimi dawkami cynku w paszy i zwiększeniem częstości występowania bakterii opornych na substancje przeciwdrobnoustrojowe (LA-MRSA) lub wielolekoopornych klonów bakterii (*E. coli*). Obecnie nie jest dostępna szczegółowa analiza ryzyka związanego z jednoczesną -selekcją w kierunku oporności na substancje przeciwdrobnoustrojowe po zastosowaniu tlenku cynku. Dlatego też, z braku dalszych danych, nie ma możliwości dokładniejszego scharakteryzowania zagrożenia dla zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt. Przedstawione dane ukazują zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt, zagrożenia tego nie da się jednak obecnie ocenić ilościowo.

Kumulowanie się cynku uznano za zagrożenie dla wszystkich przedziałów środowiska, bieżące (osady oraz niektóre typy gleb i wód powierzchniowych) lub przyszłe (inne typy gleb i wód powierzchniowych oraz wody gruntowe). Cynk nie rozkłada się w środowisku, a jeśli już pojawi się obciążenie cynkiem, trudno będzie mu zaradzić przy obecnym poziomie zaawansowania technologicznego.

CVMP uznał, że nie da się zapobiegać zidentyfikowanemu ryzyku dla środowiska, spowodowanemu corocznym gromadzeniem się cynku w glebie w związku z nawożeniem ziem uprawnych, przy zastosowaniu opisanych działań minimalizujących ryzyko.

Dlatego też podczas spotkania w grudniu 2016 roku CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka podawania doustnego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności jest ujemny, ponieważ ryzyko dla środowiska przeważa nad korzyściami z zapobiegania biegunkom u świń. Komitet uznaje też istnienie ryzyka w postaci jednoczesnej selekcji w kierunku oporności wskutek zastosowania tlenku cynku, lecz obecnie nie da się tego ryzyka ocenić ilościowo.

4. Procedura ponownej oceny

Po ogłoszeniu opinii CVMP z dnia 8 grudnia 2016 roku wynikającej z tej procedury szereg podmiotów odpowiedzialnych (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. i Vetpharma Animal Health S.L.) wystąpiło o ponowne rozpatrzenie tej opinii.

Uzasadnienie podmiotów odpowiedzialnych dla ponownego rozpatrzenia opinii przedstawiono przed 6 lutego 2017 roku.

Niektóre z uzasadnień wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne dotyczyły kwestii proceduralnych i prawnych. Należy podkreślić, że CVMP jest komitetem naukowym i choć działa w ramach przepisów Unii Europejskiej dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych, nie może dyskutować nad zasadnością ustalonych prawem aspektów proceduralnych oraz prawnych postępowania administracyjnego. Tym samym rozważania proceduralne i prawne leżą poza zakresem kompetencji CVMP, dlatego też podczas ponownego rozpatrzenia bieżącej procedury arbitrażowej CVMP uwzględniał tylko naukowe podstawy do takiego ponownego rozpatrzenia, przedstawione przez podmioty odpowiedzialne.

Wnioski Komitetu dotyczące kwestii podniesionych w podstawach do ponownej oceny zgłoszonych przez podmioty odpowiedzialne przedstawiono poniżej.

aniMedica GmbH

Firma aniMedica GmbH w uzasadnieniu wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii CVMP koncentrowała się na korzyściach ze stosowania produktów tej firmy (weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających siarczan kolistyny i tlenek cynku), ryzyka (jednoczesnej-) selekcji genów oporności i ryzyka dla środowiska związanego ze stosowaniem tych produktów.

Dawkowanie weterynaryjnych produktów leczniczych firmy aniMedica (1 g produktu na 5 kg mc. dziennie, odpowiednik 5 mg siarczany kolistyny i 96 mg tlenku cynku na kg mc., przez 5–7 dni) przekłada się na stężenie tlenku cynku w paszy wynoszące 3000 ppm (około 2400 ppm cynku). CVMP potwierdził, że w takim stężeniu nie da się uznać tlenku cynku za substancję pomocniczą. Ponadto, wobec tak znaczącej zawartości tlenku cynku we wzmiankowanych produktach (Enteroxid N AMV aniMedica i aniMedica Enteroxid N), klasyfikowanie go jako substancji czynnej lub pomocniczej staje się nieistotne. Ponadto odsadza się prosięta w wieku 3-4 tygodni (tj. przy masie 7-8 kg), lecz wniosek dotyczący tych produktów złożono przy założeniu podawania ich prosiętom o mc. do 40 kg. Użyteczność kliniczna tlenku cynku w zmniejszaniu nasilenia biegunki wywołanej *E. coli* u tych cięższych prosiąt jest nieznana. Komitet uznał, że produkt zawierający samą kolistynę w wystarczającym stopniu ograniczałby objawy kliniczne biegunki przy stosowaniu przez siedem dni w ścisłym związku z odsadzeniem, ponieważ *E. coli* jest wtedy najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunki. Należy zaznaczyć, że nie dostarczono informacji potwierdzających zasadność podawania tlenku cynku przez siedem dni. W badaniach nad siedmiodniową suplementacją tlenku cynku w zalecanej dawce nie stwierdzono znamiennej zmiany.

CVMP uznał, że nie ma uzasadnienia dla łączenia tlenku cynku zalecanego w profilaktyce biegunek nieswoistych w okresie poodsadzeniowym z jakimkolwiek środkiem przeciwdrobnoustrojowym zalecanym do leczenia i metafilaktyki biegunki wywołanej patogenami docelowymi.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że obawy dotyczące oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe wynikającej z dużych dawek tlenku cynku nie mają zastosowania do jego produktu, a większość tych obaw ma charakter hipotetyczny. CVMP nie przyjmuje tych argumentów, jako że produkty podmiotu odpowiedzialnego wiążą się z proporcjonalnie takim samym ryzykiem selekcji w kierunku oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe jak produkty zawierające wyłącznie tlenek cynku.

CVMP nie może poprzeć stwierdzenia podmiotu odpowiedzialnego, że określanie ryzyka dla środowiska powinno uwzględniać tylko warunki panujące w Niemczech, ponieważ te produkty zostały zatwierdzone w procedurze krajowej tylko przez to państwo członkowskie. CVMP uznał, że w związku z włączeniem produktów Enteroxid w zakres tej procedury zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności, taki argument nie ma zastosowania. Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że ilość tlenku cynku uwalnianego do środowiska w przypadku stosowania tego produktu w Niemczech jest znacznie niższa niż w przypadku innych tego typu produktów oraz nie

wykracza poza dozwolone, coroczne obciążenie cynkiem uwalnianym do środowiska w Niemczech. Chociaż jednak podmiot odpowiedzialny twierdzi, że narażenie na jego produkt i coroczne obciążenie nim jest niższe niż w przypadku innych leków weterynaryjnych zawierających tlenek cynku, nie złożył żadnych danych potwierdzających taką ocenę ilościową ryzyka oraz nie uwzględnił, że wniosek dotyczący ograniczonego uwalniania tlenku cynku pochodzi ze stosowania go u prosiąt w wieku 3-4 tygodni (7-8 kg), podczas gdy wniosek dotyczący tych produktów złożono przy założeniu podawania ich prosiętom o mc. do 40 kg, a leczenie cięższych świń dodatkowo zwiększyłoby obciążenie dla środowiska. W rezultacie CVMP uznał, że zaprezentowana powyżej ocena ryzyka wobec środowiska związanego ze stosowaniem produktów zawierających wyłącznie tlenek cynku ma zastosowanie do oceny produktów Enteroxid stosowanych w UE.

Huvepharma N.V.

Firma Huvepharma N.V. w uzasadnieniu wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii CVMP koncentrowała się na ryzyku dla środowiska. CVMP nie przyjmuje argumentu podmiotu odpowiedzialnego, że początkowa ocena stosunku korzyści do ryzyka została uznana za dodatnią na podstawie procedury arbitrażowej zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82 dla leku Gutal (EMA/V/A/108). W ramach wyżej wzmiankowanej procedury arbitrażowej CVMP nie przeprowadził pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, a jako że korzyści terapeutyczne leku Gutal nie zostały uwzględnione, ponieważ produkt jest lekiem generycznym i przyjęto jego biorównoważność z produktem referencyjnym, jakość, bezpieczeństwo zwierząt docelowych, wpływ na bezpieczeństwo użytkowników wynikający z rozwinięcia się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz pozostałości nie były oceniane podczas początkowej procedury arbitrażowej (zważywszy na jej zakres).

Podmiot odpowiedzialny w uzasadnieniu wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii CVMP koncentrował się na wynikach niedawnego badania duńskiego polegającego na monitorowaniu gleby (Bak i wsp., 2015), które uważa za niejednoznaczne. CVMP zgadza się, że to badanie samo w sobie nie stanowi dowodu na ryzyko wobec środowiska wynikające ze stosowania tlenku cynku w produkcji trzody chlewnej. Jednak badanie to jest zgodne z szeregiem innych dowodów na stopniowe odkładanie się tlenku cynku w glebach rolniczych wskutek stosowania go w weterynaryjnych produktach leczniczych, co w konsekwencji doprowadzi nie tylko do przekroczenia bezpiecznych stężeń cynku w glebie, lecz również w osadach i systemach wodnych. Podmiot odpowiedzialny postanowił też uwzględnić aspekt biodostępności w glebie i obliczył PNEC_{biodostępne} dla 19 gleb europejskich z użyciem kalkulatora Arche Soil PNEC. CVMP nie był jednak w stanie zweryfikować wartości PNEC uzyskanych z użyciem kalkulatora Arche Soil PNEC, a zestaw odnośnych parametrów wsadowych nie został udostępniony CVMP podczas oceny początkowej. CVMP uznaje istotność kwestii biodostępności w ocenie toksyczności metali oraz uważa, że choć różne modele mogą uwzględniać biodostępną frakcję tlenku cynku i może z nich wynikać, że istnieją niewielkie różnice czasowe (mierzone w latach) między przewidywanym wystąpieniem ryzyka, żaden z modeli nie przewiduje braku ryzyka dla środowiska wskutek stosowania tlenku cynku w weterynaryjnych produktach leczniczych ani braku biodostępnego cynku w glebie, wodzie lub organizmach wodnych.

Podmiot odpowiedzialny podważa również zasadność odrzucenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka zaproponowanych w ramach procedury zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82 dla leku Gutal (EMA/V/A/108). CVMP stwierdza, że po dalszych rozważaniach dotyczących bieżących przepisów UE i dobrej praktyki rolniczej dotyczącej nawożenia oraz warunków chowu zwierząt docelowych oraz postępowania z nawozem proponowane początkowo działania służące zminimalizowaniu ryzyka spowolniłyby gromadzenie cynku w poszczególnych przedziałach środowiska. Oznacza to jednak tylko opóźnienie całkowitej kumulacji w środowisku (tj. momentu, gdy PEC przekroczy PNEC). Zważywszy na właściwości cynku te działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie mogą jednak zagwarantować skutecznego wyeliminowania ryzyka krótkoterminowego (2020) dla środowiska, stwierdzonego w ocenie ryzyka. W ramach wzmiankowanej wyżej procedury arbitrażowej

dla leku Gutal rozważano odstępianie od nawożenia tego samego obszaru w kolejnych latach, aby spowolnić gromadzenie cynku jako możliwego działania minimalizującego ryzyko. Mimo że te działania służące zminimalizowaniu ryzyka można uznać za zgodne z dokumentem przedstawiającym stanowisko CVMP względem minimalizowania ryzyka (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), CVMP uważa je za niemożliwe w praktycznej realizacji w przypadku braku możliwości zastosowania nawozu pochodzącego od leczonych świń na różnych obszarach lub w przypadku handlu nawozami. Istnieje ponadto możliwość zastosowania nawozu o dużej zawartości tlenku cynku na wrażliwych glebach. W odniesieniu do możliwości minimalizowania ryzyka w ramach uzyskania zgodności z miejscowymi lub krajowymi przepisami regulującymi minimalny odstęp między miejscem zastosowania nawozu a otwartymi wodami CVMP uznał, że mogłyby mieć zastosowanie tylko w ograniczaniu bezpośredniego wniknięcia do cieków wodnych, lecz nie wpływałyby na możliwość wnikania cynku do wód powierzchniowych poprzez wypłukiwanie i spływanie z pola. W rezultacie CVMP uznaje, że działania służące zminimalizowaniu ryzyka zalecane wcześniej w ramach procedury arbitrażowej zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82 dotyczącej leku Gutal (EMA/V/A/108) umożliwiają jedynie opóźnienie wystąpienia ryzyka we wszystkich przedziałach środowiska, jeśli będzie się nawozić ziemię nawozami pochodzącymi od świń leczonych weterynaryjnymi produktami leczniczymi zawierającymi tlenek cynku.

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

Podmioty odpowiedzialne poinformowały EMA, że nie otrzymały oficjalnego powiadomienia o włączeniu ich produktów (Pigzin i ZincoTec) do niniejszej procedury arbitrażowej zgodnej z art. 35. Dlatego też informacje przedłożone przez te podmioty odpowiedzialne na etapie ponownej oceny zostały wzięte pod uwagę, aby zagwarantować poszanowanie ich praw.

DSM Nutritional Products i Provimi jako podstawy naukowe do ponownego rozpatrzenia oceny CVMP rozpatrywały głównie skuteczność tlenku cynku, ryzyko (jednoczesnej) selekcji genów oporności i zagrożenia dla środowiska.

Podmioty odpowiedzialne nie przedłożyły żadnych danych wewnętrznych ani wyników badań klinicznych na potwierdzenie wskazań do stosowania i dawek. Duża część tekstu koncentrowała się na korzyściach ze stosowania tlenku cynku dla zdrowia i wzrostu. Jednakże jedynym zatwierdzonym wskazaniem jest leczenie i ograniczanie biegunki u prosiąt. Szereg publikacji złożonych na potwierdzenie zasadności dawki nie miało zastosowania, ponieważ albo były to badania nad korzyściami z tlenku cynku dla wzrostu, albo badania kliniczne nad łączeniem tlenku cynku z lekami przeciwdrobnoustrojowymi. Ogranicza to zakres analizy do wyników zawartych w artykułach Poulsen (1995) i Holm (1990)²⁷. W niektórych innych badaniach nie obserwowano biegunki w grupach prosiąt. Ogółem źródła bibliograficzne dostarczone przez podmioty odpowiedzialne dotyczyły badań nieprawidłowo zaprojektowanych, które nie pozwalają wykazać zasadności podawania 2500 ppm tlenku cynku wraz z paszą przez 14 dni, co jest zatwierdzonym wskazaniem. Nie przedstawiono badań potwierdzających to wskazanie terapeutyczne. Podmioty odpowiedzialne nie dostarczyły żadnych dodatkowych danych, które mogłyby zmienić oryginalne wnioski CVMP dotyczące skuteczności. Pomimo braków w zaprezentowanych danych uważa się, że skuteczność weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w zapobieganiu biegunce podesadzeniowej u prosiąt została wykazana.

CVMP potwierdza, że LA-MRSA jest rzadkim czynnikiem wywołującym zakażenia u prosiąt, lecz stanowi narastające zagrożenie dla zdrowia publicznego z powodu częstości nosicielstwa u świń i przenoszenia MRSA na produkty spożywcze oraz ludzi wchodzących w kontakt ze zwierzętami (np. hodowców trzody chlewnej, weterynarzy i pracowników rzeźni). Obecnie oddziaływanie LA-MRSA CC398 na populację ludzi jest niewielkie, lecz nie oznacza to, że bakteria ta nie stanowi zagrożenia dla zdrowia publicznego.

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.

W odniesieniu do ryzyka środowiskowego podmioty odpowiedzialne uznają, że w początkowej ocenie CVMP nie przyjął metodologii oceny zastosowanej podczas EU RAR dla cynku. Twierdzą też, że nie zostały wzięte pod uwagę naukowe źródła literaturowe opublikowane po EU RAR dla cynku, dotyczące uwzględniania biodostępności metalu w ocenie ryzyka.

Podmioty odpowiedzialne przedstawiły ocenę ryzyka dla środowiska poprzez: a) odniesienie się do zmierzonego stężenia cynku w (duńskiej) glebie – nie uwzględniono jednak roli powtarzającego się (corocznego) obciążenia cynkiem zawartym w niesezonowanym oborniku świńskim b) poprzez połączenie dwóch metod uwzględniania biodostępności (tzw. sumowania ryzyka i korekty na biodostępność), lecz takie połączenie nie jest zatwierdzone przez CVMP. CVMP obliczył odrębnie PEC_{gleby} przy uwzględnianiu dwóch powyższych metod. Wyniki wskazują, że zarówno dla gleb gliniastych, jak i piaszczystych stwierdza się ryzyko metodą sumowania ryzyka, przy czym PEC są powyżej wartości $PNEC_{gleby}$ wynoszącej 26 mg/kg. Natomiast przy stosowaniu korekty na biodostępność i uwzględnianiu przy tej metodzie zależności biodostępności od typu gleby i momentu wprowadzenia do niej cynku (tj. starzenia się cynku) biodostępna frakcja zarówno dla gleb gliniastych, jak i piaszczystych była mniejsza niż $PNEC_{gleby}$, wynoszące 26 mg/kg (odpowiednio 16,3 i 14,4 mg/kg dla gleb piaszczystych i gliniastych).

Niezależnie od przyjętego podejścia dane wskazują, że jeśli stosuje się tlenek cynku w weterynaryjnych produktach leczniczych w produkcji trzody chlewnej oraz nawozi ziemię w taki sposób, jak przez ostatnie lata, cynk będzie nadal kumulował się w szkieletcie gleby, prowadząc do zwiększenia biodostępnej frakcji cynku w glebach i w rezultacie do przekroczenia wartości PNEC.

CVMP stwierdził, że przy stosowaniu metody sumowania ryzyka:

- cynk w glebie już teraz stanowi zagrożenie dla organizmów żyjących w glebach gliniastych;
- cynk w glebie już teraz stanowi zagrożenie dla organizmów żyjących w glebach piaszczystych.

Natomiast przy zastosowaniu korekty na biodostępność:

- cynk w glebie zacznie stanowić zagrożenie dla organizmów żyjących w glebach gliniastych za około 55 lat;
- cynk w glebie zacznie stanowić zagrożenie dla organizmów żyjących w glebach piaszczystych za około 31 lat.

Aby ograniczyć to ryzyko i określić odpowiednie działania je minimalizujące, podmioty odpowiedzialne sugerują dodanie szeregu stwierdzeń do informacji o produkcie, dotyczących mieszania nawozu i/lub jego rozrzucania. Jednak, jak stwierdzono również powyżej, wcześniej proponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka spowołyby tylko gromadzenie cynku w poszczególnych przedziałach środowiska, zaledwie opóźniając jego całkowitą kumulację w środowisku (tj. moment, gdy PEC przekroczy PNEC). Zważywszy na właściwości cynku, nie mogą one jednak zagwarantować skutecznego wyeliminowania ani obecnego, ani przyszłego ryzyka dla środowiska, stwierdzonego w ocenie ryzyka.

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. i Vetpharma Animal Health S.L.

Podmioty odpowiedzialne w uzasadnieniu wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii CVMP koncentrowały się na ryzyku (jednoczesnej) selekcji genów oporności i ryzyku dla środowiska.

Choć podmioty odpowiedzialne uznają potencjalny związek między stosowaniem tlenku cynku w weterynaryjnych produktach leczniczych a wielolekoopornością bakterii (np. LA-MRSA, *E. coli*) i ryzykiem dla środowiska, postulują, że korzyści z ich produktów przeważają nad tym ryzykiem.

Ponadto twierdzą, że ich produkty przyczyniają się do ograniczenia stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u świń oraz że stwierdzone ryzyko nie zostanie ograniczone poprzez wycofanie z rynku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku. Podmioty odpowiedzialne przyznają, że istnieje ryzyko dla środowiska związane z kumulowaniem się cynku, lecz proponują zbierać dane dotyczące sprzedaży i spożycia weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w ramach prac ESVAC, tak jak obecnie w przypadku antybiotyków, ponieważ takie dane pomogłyby dokładniej zbadać użycie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku i wynikający z niego wpływ na środowisko. Dodatkowo podmioty odpowiedzialne uważają, że stworzenie grupy eksperckiej ad hoc pozwoliłoby przy współpracy z EFSA uzyskać szerszy ogląd na kwestię zagrożeń dla środowiska.

Komitety uznał, że wprowadzenie monitorowania spożycia tlenku cynku w weterynaryjnych produktach leczniczych mogłoby przynieść korzyści, jednak ryzyko dla środowiska zostało już stwierdzone i na chwilę obecną przeważa ono nad korzyściami ze stosowania tlenku cynku jako weterynaryjnego produktu leczniczego. W istocie istnieją obecnie przykłady monitorowania spożycia weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w pewnych państwach członkowskich UE (np. Dania, Czechy), jak również stężenia cynku w glebie (np. Dania).

Podmioty odpowiedzialne przyjmują do wiadomości, że zgodnie z oceną CVMP zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka polegają tylko na rozcieńczeniu cynku, a nie na zmniejszeniu jego całkowitego uwalniania do środowiska, tym samym pozostaje kwestią czasu, zanim ryzyko będzie dotyczyło wszystkich przedziałów środowiska. Jednakże podmioty odpowiedzialne twierdzą, że można rozważyć dodatkowe działania minimalizujące ryzyko, aby zmniejszyć lub ograniczyć emisję tlenku cynku do środowiska, spowodowaną stosowaniem nawozu pochodzącego od świń, chociaż żadne konkretne działania nie zostały zaproponowane.

CVMP podkreśla ponadto, że do corocznego zwiększania się stężenia tlenku cynku w ziemiach uprawnych przyczyniają się również inne źródła cynku.

Ogólne wnioski CVMP po ponownej ocenie

Na podstawie wszystkich dostępnych danych, w tym informacji dostarczonych podczas pierwotnej procedury oceny i szczegółowych podstaw naukowych do przeprowadzenia ponownej oceny, dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne, CVMP uznał, że nie ma wystarczających podstaw naukowych do zmiany wcześniejszych wniosków przedstawionych w opinii z 8 grudnia 2016 roku, zgodnie z którymi ogólny stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności jest ujemny.

Podstawy do odmowy wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz wycofania obowiązujących pozwoleń

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP uznał, że na podstawie dostępnych danych skuteczność weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w zapobieganiu biegunce poodсадzeniowej u prosiąt została wykazana;
- CVMP uznał, że na podstawie dostępnych danych nie da się wykazać skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w leczeniu biegunki poodсадzeniowej u prosiąt;
- CVMP uznał, że na podstawie dostępnych danych nie da się wykazać korzyści klinicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku w połączeniu z siarczanem kolistyny;
- CVMP uznał, że na podstawie dostępnych danych nie ma uzasadnienia dla łączenia tlenku cynku stosowanego w profilaktyce biegunek nieswoistych w okresie poodсадzeniowym z sulfaguanidyną stosowaną do leczenia i metafilaktyki biegunki wywołanej patogenami docelowymi;
- CVMP uznaje też istnienie ryzyka w postaci jednoczesnej selekcji w kierunku oporności wskutek zastosowania tlenku cynku, lecz obecnie nie da się tego ryzyka ocenić ilościowo.
- CVMP uznał, że na podstawie dostępnych danych stwierdza się w każdym ze scenariuszy zagrożenie dla środowiska, wynikające z kumulowania się cynku, albo bieżące (osady oraz niektóre typy gleb i wód powierzchniowych), albo przyszłe (inne typy gleb oraz wody gruntowe i powierzchniowe); CVMP potwierdził, że wszystkie modele predykcyjne cechują się pewnym stopniem niepewności w odniesieniu do swoich parametrów i uzyskiwanych wyników (tj. szacowanego czasu), które bazują na ograniczonej ilości danych wsadowych, co prawdopodobnie wpływa na dane wyjściowe modelu;
- CVMP uznał, że zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka polegają tylko na rozcieńczeniu cynku, a nie na zmniejszeniu jego całkowitej emisji do środowiska, tym samym pozostaje kwestią czasu, zanim ryzyko będzie dotyczyło wszystkich przedziałów środowiska;
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka podawania doustnego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności jest ujemny, ponieważ ryzyko dla środowiska przeważa nad korzyściami z zapobiegania biegunkom u świń;

CVMP zalecił odmowę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu oraz wycofanie istniejących pozwoleń dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tlenek cynku do podawania doustnego zwierzętom z gatunków służących do produkcji żywności, wyszczególnionych w aneksie I.