

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento veterinário, espécies animais, via de administração, requerentes e titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Áustria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Bulgária	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Chipre	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Chipre	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Chipre	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακώχο ζωοτροφή για χοίρους	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral

República Checa	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	Óxido de zinco	600 mg/g	Pré-mistura	Suínos (leitões)	Oral
República Checa	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Óxido de zinco	622 mg/g	Pó oral	Suínos (leitões)	Oral
República Checa	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Óxido de zinco	622 mg/g	Pré-mistura	Suínos (leitões)	Oral
República Checa	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Óxido de zinco	492 mg/g	Pré-mistura	Suínos (leitões)	Oral
República Checa	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Dinamarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pó oral	Suínos (leitões)	Oral
Dinamarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Dinamarca	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral

Dinamarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Dinamarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pó oral	Suíños (leitões)	Oral
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pó oral	Suíños (leitões)	Oral
Dinamarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Estónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Finlândia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerehua varten	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
França	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Alemanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Óxido de zinco Sulfato de colistina	480 mg/g 25 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral

Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Óxido de zinco Sulfato de colistina	480 mg/g 25 mg/g	Pó para administração por via oral	Suíños (leitões)	Oral
Hungria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Hungria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Hungria	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Hungria	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Islândia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Irlanda	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for medicated feeding stuff.	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Irlanda	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral

Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Itália	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Itália	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Itália	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Itália	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Itália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Letónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Lituânia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Países Baixos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral

Noruega	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Polónia	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	Óxido de zinco Sulfaguanidina	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Polónia	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Polónia	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Polónia	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Óxido de zinco Sulfaguanidina	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Pó oral	Suíños (leitões)	Oral
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Portugal	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral

Portugal	CALIER PORTUGAL, S.A. Centro Empresarial Sintra- Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	OXIDO DE ZINCO CALIER 1000 mg/g Pré- mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Portugal	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinc 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Roménia	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Roménia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Roménia	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Eslováquia	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
Eslováquia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Óxido de zinco	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Pó para uso oral	Suínos (leitões)	Oral
Eslováquia	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Óxido de zinco	622mg/g (500 mg zinc/g)	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral

Eslováquia	Trouw Nutrition Biofactory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Óxido de zinco	600 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Eslovénia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral

Espanha	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Espanha	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Suécia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Suécia	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral
Reino Unido	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	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños (leitões)	Oral

Reino Unido	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Óxido de zinco	1000 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos (leitões)	Oral
-------------	---	---	-------------------	-----------	---	---------------------	------

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da
Autorização de Introdução no Mercado e para a retirada das
Autorizações de Introdução no Mercado existentes**

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm óxido de zinco para administração por via oral a espécies produtoras de alimentos (ver Anexo I)

1. Introdução

Durante o período de desmame, os leitões perdem o benefício da imunidade passiva proporcionada pelo leite materno, e sofrem alterações gastrointestinais que acompanham a mudança da dieta, o que lhes provoca stresse e os deixa vulneráveis a infeções secundárias. O grau de stresse sentido durante o período de desmame em leitões varia com a idade de desmame (mais stresse em leitões mais jovens) e com as condições de criação dos animais, e pode influenciar a gravidade da diarreia pós-desmame.

Os medicamentos veterinários que contêm óxido de zinco são usados no tratamento e/ou prevenção e controlo da diarreia pós-desmame em leitões. Atualmente, estão recomendadas diferentes indicações e dosagens, mas o óxido de zinco é principalmente utilizado na ração na dose de 100 mg por kg de peso corporal (pc) por dia, durante 14 dias consecutivos, ou seja, 2500 ppm de zinco na ração.

Em 2015, na sequência de um procedimento de consulta (EMA/V/A/108) nos termos do artigo 33.º, n.º 4, da Diretiva 2001/82/CE para Gutal 1000 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso para leitões (doravante designado por «Gutal»)¹, foi identificado um risco para o ambiente devido à acumulação de zinco nos compartimentos terrestre e aquático (incluindo sedimentos), sendo os solos ácidos, arenosos e bem drenados os mais vulneráveis. No âmbito do procedimento acima referido, o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) considerou que há alguma incerteza associada aos riscos calculados para alguns compartimentos ambientais, dado que a concentração previsível no ambiente (PEC) pelo uso de zinco como medicamento veterinário não pôde ser validada, e a concentração previsivelmente sem efeitos (PNEC) nem sempre considerou a biodisponibilidade do zinco (especificamente no compartimento de sedimentos). Apesar das incertezas quer no cálculo da PEC, quer no da PNEC nos compartimentos ambientais, a avaliação de riscos global foi considerada conservadora, tendo sido propostas diversas medidas de minimização dos riscos, que se preveem reduzir a acumulação de zinco no ambiente.

A 1 de fevereiro de 2016, os Países Baixos e a França apresentaram à Agência Europeia de Medicamentos uma notificação de consulta de acordo com o artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, relativa a medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para administração por via oral a espécies produtoras de alimentos, por preocupações relacionadas com o risco para o ambiente e o potencial aumento da prevalência de bactérias resistentes a antibióticos devido ao uso de medicamentos com óxido de zinco. Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis e avaliasse a relação risco-benefício global dos medicamentos em causa, de modo a determinar os benefícios associados ao uso de óxido de zinco em espécies produtoras de alimentos, bem como os riscos para o meio ambiente e os riscos de (co-)seleção de genes de resistência.

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. Discussão dos dados disponíveis

Avaliação de potenciais benefícios associados ao uso de óxido de zinco em animais produtores de alimentos

Óxido de zinco como única substância ativa

Vários titulares das AIM disponibilizaram estudos proprietários relativos a medicamentos veterinários contendo óxido de zinco como única substância ativa. As informações apresentadas foram escassas, tendo apenas sido disponibilizados os resumos dos estudos, e os métodos dos estudos estavam mal documentados (ausência de protocolos de estudo, dados em bruto, análise estatística).

Foi disponibilizado um resumo dos resultados de um estudo realizado por Johansen *et al.* na Dinamarca em 2007² relativo aos efeitos do óxido de zinco na diarreia pós-desmame em leitões. Tratou-se de um estudo comparativo realizado na ausência de Boas Práticas Clínicas (BPC), realizado numa única exploração agrícola, que incluiu 3200 leitões. Na ausência de dados de diagnóstico relevantes, não foi possível identificar os agentes patogénicos envolvidos. O estudo mostrou que a adição de 2,5 % de ácido em associação com 2500 ppm de zinco à ração durante os primeiros 14 dias pós-desmame reduziu significativamente a prevalência de diarreia e a mortalidade dos leitões.

Os dados publicados por Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) mostraram que, em dois estudos não-BPC, se observou um efeito estatisticamente significativo na consistência fecal (pontuação de 1 a 5) com a suplementação de ração com 2250 ppm de zinco em leitões desmamados (com 21 dias de idade) durante 14 dias, em comparação com um controlo negativo.

No estudo de Trckova *et al.* (2015)⁵, a observação clínica de leitões desmamados infetados com *E. coli* enterotóxica demonstrou uma menor pontuação de diarreia e incidência diarreica em animais tratados (alimentados com uma dieta contendo 2500 ppm de óxido de zinco na ração) do que os animais de controlo (não tratados). A suplementação com óxido de zinco foi dada durante três semanas a partir do desmame, e a infeção foi realizada quatro dias após o desmame.

Tendo em consideração a duração da administração de quantidades elevadas de zinco na ração de leitões desmamados (entre 2500 e 3000 ppm de zinco), Hollis (2000)⁶ aconselha que a administração de ração com elevado teor de zinco não deve ser prolongada por mais do que duas semanas após o desmame, e que o zinco deve ser administrado sob a forma de óxido de zinco. Foram descritos rendimentos maiores em animais tratados com 3000 ppm de zinco nos primeiros 21 dias após o desmame do que em animais de controlo, mas os animais tratados com zinco apresentaram sinais de toxicidade nas três semanas seguintes. Além disso, de acordo com Mateos *et al.*, 1998⁷, a suplementação com zinco não deve ser prolongada para além do período de desmame.

Num estudo sobre a administração de óxido de zinco em leitões desmamados, (Poulsen, 1995)⁸, a administração de quantidades elevadas de zinco como óxido de zinco durante 1, 2 ou 3 semanas após o desmame afetou a incidência de diarreia pós-desmame, entre outros parâmetros. O estudo foi

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

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

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

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

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

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

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

realizado em 260 leitões de 36 ninhadas desmamados aos 28 dias de idade e colocados, de acordo com o peso corporal inicial e ninhada de origem, num dos seis grupos de tratamento: 0 ppm de zinco, 100 ppm de zinco; 200 ppm de zinco; 1000 ppm de zinco; 2500 ppm de zinco e 4000 ppm de zinco. Observou-se diarreia apenas durante as duas primeiras semanas após o desmame. A percentagem de leitões com diarreia foi influenciada significativamente pela administração de zinco na ração. Os resultados demonstraram que, entre os leitões alimentados com 2500 ppm ou 4000 ppm de zinco, um número significativamente menor de leitões exigiu tratamento antidiarreia. No entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos de 2500 ppm e 4000 ppm a este respeito. Quando as quantidades elevadas de zinco foram administradas apenas durante uma semana, não se observaram diferenças entre tratamentos, enquanto a administração de altos níveis de zinco durante duas ou três semanas reduziu significativamente o número de dias com diarreia por leitão.

Um estudo para avaliar os efeitos da adição de quantidades elevadas de zinco na dieta de porcos desmamados (Lima *et al.*, 1994)⁹ incluiu 162 leitões de uma exploração agrícola com história anterior de diarreia por *E. coli*. Os tratamentos consistiram numa dieta basal de 100 ppm de zinco sob a forma de óxido de zinco, ou da mesma dieta suplementada com 2400 ppm de zinco (sob a forma de óxido de zinco). O período de administração foi de 14 ou 21 dias imediatamente após o desmame. Observou-se uma redução significativa da diarreia ($p < 0,02$) em animais tratados com dietas com elevado teor de zinco, apesar de não se terem observado diferenças significativas entre ambos os períodos de tratamento. A conclusão deste estudo foi que a adição de 2400 ppm de zinco (sob a forma de óxido de zinco) durante 14 dias após o desmame reduz a incidência de diarreia.

Tendo em consideração as condições específicas quando os medicamentos devem ser recomendados, é de salientar que não foi possível identificar um agente patogénico-alvo específico para o óxido de zinco, e que a literatura publicada apenas sustenta o uso de óxido de zinco em condições de diarreia fisiológica no período pós-desmame em leitões.

Não estão disponíveis dados de estudos proprietários ou publicados que sustentem a eficácia do óxido de zinco no tratamento da diarreia pós-desmame em leitões.

Tendo em conta a totalidade dos dados disponíveis, apesar da inexistência de estudos em BPC, o CVMP considerou que o efeito da suplementação com óxido de zinco na redução da diarreia pós-desmame foi considerado como estando suficientemente fundamentado. Este efeito está limitado à prevenção de diarreias inespecíficas que ocorrem no período pós-desmame em leitões. Os dados disponíveis mostram um efeito benéfico do óxido de zinco na dose de 100 mg/kg pc por dia (equivalente a 2500 ppm de zinco na ração), administrado na ração durante 12-14 dias. Durações de tratamento mais curtas ou longas foram consideradas como não sustentadas com dados suficientes.

Relativamente à redução do uso de antibióticos devido ao uso de óxido de zinco, considerou-se que os dados clínicos são demasiado escassos para concluir sobre este potencial efeito. Não estavam disponíveis informações suficientes para estabelecer a duração do efeito após o fim da administração de óxido de zinco.

Associação óxido de zinco com colistina

A colistina em monoterapia é suficientemente eficaz para a metafilaxia e o tratamento de infeções gastrointestinais provocadas por *E. coli* não invasiva (ver procedimento EMEA/V/A/106)¹⁰. Tendo em consideração que a duração recomendada da administração de colistina em suínos é de sete dias, a administração concomitante de óxido de zinco incluído no medicamento também é de sete dias. A

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](#)

duração deste tratamento difere de todos os outros medicamentos que contêm óxido de zinco (*i.e.*, 14 dias consecutivos).

A justificação do titular da AIM relativa à associação é baseada na adição dos dois efeitos: atividade bactericida da colistina e efeito protetor inespecífico do óxido de zinco durante o período pós-desmame.

A norma orientadora do CVMP relativa a medicamentos de associação fixa (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ indica: «Qualquer medicamento de associação fixa apenas pode ser justificado se tal associação apresentar uma vantagem sobre as suas substâncias ativas quando utilizadas como medicamentos em monoterapia. Os medicamentos de associação fixa não podem ser justificados para compensação de diagnóstico inadequado. Cada substância ativa numa associação fixa deve estar indicada para utilização no momento do tratamento e ser administrada na dose correta».

Não foi demonstrada sinergia e o potencial antagonismo não foi testado. Além disso, os dados fornecidos são apenas relativos à utilização independente de colistina e de óxido de zinco, e à utilização clínica da associação. Não foram realizados estudos com a associação na indicação proposta e, por conseguinte, o benefício clínico da associação não foi demonstrado.

A indicação proposta do medicamento de associação é para tratamento, mas não existem dados clínicos que sustentem o uso de óxido de zinco no tratamento da diarreia (*i.e.*, na presença da doença no início da administração de óxido de zinco – infeção já confirmada na vara). Todos os dados fornecidos para o óxido de zinco apenas referem a prevenção.

Em conclusão, a associação de colistina e óxido de zinco para a indicação aprovada (metafilaxia e tratamento de infeções gastrointestinais provocadas por *E. coli* não invasiva sensível à colistina) de duração de sete dias de administração não é justificada.

Associação óxido de zinco com sulfaguanidina

Não foi facultado qualquer estudo para demonstrar a eficácia no tratamento de diarreias pós-desmame em leitões. Não foi fornecido qualquer estudo de determinação da dose ou justificação da dose selecionada, nem dados de confirmação que sustentassem uma duração ótima de 14 dias de administração.

O medicamento de associação fixa apenas pode ser justificado se tal associação apresentar uma vantagem sobre as suas substâncias ativas quando utilizadas como medicamentos em monoterapia. As vantagens da associação de sulfaguanidina e óxido de zinco em relação ao uso das substâncias individuais não foram fornecidas.

Não foram identificados dados clínicos que sustentassem a indicação reivindicada de «prevenção e tratamento de vários tipos de diarreia que ocorrem no desmame». Além disso, o óxido de zinco parece ser útil para reduzir a incidência de diarreia pós-desmame, mas não para tratar a diarreia, não parecendo ser possível identificar claramente o mecanismo de ação de óxido de zinco e, por conseguinte, qualquer alvo específico. O Comité considerou assim que não está justificada a associação de uma substância antimicrobiana (por definição, apenas adequada em doenças infecciosas que envolvam o(s) agente(s) patogénico(s)-alvo e no tratamento e metafilaxia) ao óxido de zinco, pois não está orientada para um agente patogénico específico e não demonstrou eficácia no tratamento. Em conclusão, a associação de óxido de zinco e sulfaguanidina não está justificada.

Riscos para o meio ambiente

Foi disponibilizado ao CVMP um total de cinco avaliações diferentes do risco ambiental em medicamentos que contêm óxido de zinco para administração por via oral a leitões durante 2-6

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

semanas, em concentrações entre 2500 a 3100 ppm de óxido de zinco na ração durante este procedimento de consulta.

O CVMP considera que quatro das cinco avaliações do risco ambiental têm diversas deficiências na sua avaliação do risco e, consequentemente, não podem ser utilizadas na avaliação risco-benefício. No entanto, o CVMP gostaria de salientar que, embora estas avaliações não sejam consideradas, o resultado de duas delas também indica um risco ($PEC/PNEC \geq 1$) para os únicos compartimentos avaliados (solo e aquíferos de superfície). Para os outros dois, não foram fornecidos dados de Fase II.

Consequentemente, o CVMP considera que a avaliação dos riscos ambientais fornecida durante o procedimento de consulta nos termos do artigo 33.º, n.º 4 da Diretiva 2001/82/CE para Gital (EMA/V/A/108) é cientificamente sólida e deve ser utilizada na avaliação risco-benefício de medicamentos que contêm óxido de zinco para administração por via oral a espécies produtoras de alimento.

Avaliação do efeito

Diversos titulares das AIM referiram o Relatório sobre a Avaliação dos Riscos da União Europeia (RAR UE) sobre o zinco (2010)¹² na avaliação do seu efeito. Os valores da PNEC neste relatório são considerados fiáveis e, portanto, são adequados para utilização na caracterização dos riscos de medicamentos veterinários que contenham óxido de zinco para administração por via oral a animais produtores de alimentos. No entanto, desde a conclusão da pesquisa de dados para o RAR UE (2010), foram disponibilizados mais dados, que foram utilizados por alguns dos titulares das AIM para estabelecer (aferir) as PNEC para os compartimentos ambientais pertinentes. Nem todos os titulares das AIM apresentaram as informações necessárias à validação da adequabilidade destes estudos adicionais para aferição da PNEC. Porém, o titular da AIM Huvepharma apresentou resumos consistentes de estudos adicionais revistos pelos pares utilizados na avaliação do efeito, que não foram incluídos no RAR UE (2010), incluindo uma conclusão sobre a fiabilidade e a validade de cada estudo. Consequentemente, o CVMP considerou que as PNEC propostas pelo titular da AIM Huvepharma podem ser utilizadas para a caracterização dos riscos (cálculo dos quocientes de risco (QR)) de medicamentos veterinários que contenham óxido de zinco para utilização por via oral em animais produtores de alimentos.

Exposição: acumulação, biodisponibilidade e modelo de cálculo das concentrações de zinco no meio ambiente

Reconhece-se que, devido às propriedades físico-químicas do zinco (não volátil e não degradável), a aplicação contínua de estrume de animais tratados na terra sujeita a práticas de criação intensiva de suínos vai causar um aumento gradual na concentração de zinco no solo, seguido de um aumento noutros compartimentos correspondentes, ao longo do tempo. Por conseguinte, será apenas uma questão de tempo antes de qualquer PNEC ser excedida nestes compartimentos.

Uma consideração crítica em relação à avaliação do risco ambiental dos metais é a determinação da sua biodisponibilidade. No caso de cada compartimento (solo, água e sedimentos), a biodisponibilidade do zinco depende de vários fatores bióticos e abióticos. No compartimento aquático, a biodisponibilidade do zinco em água foi prevista usando a Ferramenta de Avaliação da Biodisponibilidade dos Metais (Agência do Ambiente do Reino Unido)¹³, uma versão de utilização fácil do Modelo de Ligando Biótico, um modelo que é usado para prever os metais biodisponíveis para diferentes espécies aquáticas (algas, dafnia e peixes) e que tem sido utilizado e bem relatado num grande número de estudos para o zinco revistos pelos pares, e os dados utilizados no RAR UE para o zinco (2010). A Ferramenta de Avaliação da Biodisponibilidade dos Metais requer menos informações

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

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

novas para prever a biodisponibilidade do zinco na água do que o Modelo de Ligando Biótico, e pode ser usada para calcular PNEC específicas do local. A Ferramenta de Avaliação da Biodisponibilidade dos Metais baseia-se nos resultados dos Modelos de Ligandos Bióticos do zinco e no conjunto de dados utilizado na derivação da Norma de Qualidade Ambiental para o zinco, e requer apenas informações novas para o pH da água e a concentração do carbono orgânico dissolvido e do cálcio dissolvido, mas não toma em conta a presença de outros iões que podem afetar a especiação do zinco e, por conseguinte, a biodisponibilidade.

No solo, propriedades como o pH, o teor de carbono orgânico, a capacidade de troca catiónica e o teor de argila determinam a biodisponibilidade no compartimento terrestre. A fração biodisponível de zinco no solo é pequena (< 1 %). Os fatores mais importantes para determinar a biodisponibilidade (e, por conseguinte, a ecotoxicidade) nos solos são o tipo de solo e o tempo entre a adição de zinco ao solo e os testes de toxicidade («envelhecimento»). Por exemplo, os solos contaminados por um período prolongado de tempo apresentam uma toxicidade reduzida em comparação com solos recentemente enriquecidos. Consequentemente, foi estabelecido um fator de «envelhecimento» de 3, que é usado no cálculo de PNEC específicas do local. As PNEC específicas do local para Gutal foram calculadas usando uma ferramenta Excel de cálculo da PNEC no solo (desenvolvida pela Arche Consulting)¹⁴ que incorpora parâmetros relevantes para determinar a biodisponibilidade do zinco do solo, como o pH, o teor de matéria orgânica e argila e a capacidade de troca catiónica.

Para os sistemas de sedimentos, desde a obtenção da concentração previsível no ambiente (PEC) (RAR UE, 2010), têm ocorrido mudanças significativas na forma como as concentrações em sedimentos são determinadas. Acredita-se que a biodisponibilidade dos metais no sedimento pode ser prevista medindo o sulfureto ácido volátil (AVS) e os teores de metais extraídos simultaneamente (SEM) dos sedimentos. Outros parâmetros que afetam (diminuem) a biodisponibilidade do zinco em sedimentos são a presença de fases minerais precipitadas, por exemplo, oxi/hidróxidos de ferro e óxidos de manganês, bem como o teor de matéria orgânica nos sedimentos. O zinco liga-se fortemente ao AVS e torna-se não biodisponível, o que permitiria fazer uma correção na avaliação da exposição para a biodisponibilidade de metais em sistemas de sedimentos (ECHA 2014)¹⁵. O AVS é produzido por bactérias em sedimentos anóxicos. Quando o RAR UE (2010) do zinco foi elaborado, existiam muito poucos efeitos ou dados de exposição que conseguissem explicar o efeito destes dois parâmetros (AVS/SEM) na biodisponibilidade do zinco em sedimentos. Consequentemente, a biodisponibilidade não foi considerada para cálculos da exposição (que estabelecem as PEC), levando assim a uma avaliação dos riscos que não explicou a fração biodisponível do zinco, mas antes as concentrações totais do zinco (biodisponíveis e não biodisponíveis). Por isso, quando existe um excesso de AVS e se formam sulfuretos de zinco, a PNEC pode ser substancialmente excedida antes de se observarem quaisquer efeitos adversos. A um nível específico do local, se os dados necessários estiverem disponíveis, podem ser efetuadas correções da biodisponibilidade da PNEC em sedimentos em resultado do teor de AVS/SEM em sedimentos; no entanto, esses dados são escassos. Por conseguinte, embora os solos e as águas superficiais possam ser ambos corrigidos em termos de biodisponibilidade, não foi possível proceder a uma correção para o cálculo das PEC dos sedimentos nesta avaliação de riscos ambientais.

Dado que as normas orientadoras do VICH e do CVMP^{16,17,18} sobre a avaliação de riscos ambientais de Fase II dos medicamentos veterinários não foram desenvolvidas principalmente para moléculas

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

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

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

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

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

inorgânicas, muitas das premissas e modelos de exposição descritos nas normas orientadoras são inadequados para uma substância como o zinco. O Comité também considera que a variabilidade nas características edáficas (*i.e.*, tipos de solo) provoca variações no destino e comportamento do zinco. A avaliação da exposição deve, idealmente, ter abordado este aspeto e considerado uma situação realista de pior caso em relação aos respetivos compartimentos ambientais recetores. O CVMP considerou que a maioria das avaliações de risco fornecida para os medicamentos em causa apresentou deficiências nos modelos de destino utilizados. O titular da AIM Huvepharma apresentou uma abordagem pragmática da sua avaliação da exposição com Gutal e considerou os resultados de um modelo utilizado pela EFSA (o Modelo Intermédio Dinâmico para Metais (IDMM), da autoria de Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ para estimar a exposição ambiental a do uso de óxido de zinco como aditivo alimentar.

O IDMM prevê o equilíbrio da massa a longo prazo dos metais, com informações definidas (p. ex.: utilização de medicamentos veterinários) e resultados definidos (p. ex.: contaminação das culturas, envelhecimento), e conclui que o zinco se acumulará no solo após a aplicação contínua de estrume, sendo que os solos ácidos arenosos são mais vulneráveis devido à tendência para acumularem zinco mais rapidamente do que outro tipo de solo e terão também uma maior drenagem e escoamento do zinco para as águas superficiais. Existem várias incertezas associadas à utilização do IDMM para prever a exposição ambiental do zinco devido ao uso em medicamentos veterinários, tais como os efeitos da hidrologia, carbono orgânico dissolvido e envelhecimento do metal. Além disso, como o modelo não foi disponibilizado ao CVMP, não foi possível avaliar a relevância dos parâmetros padrão utilizados e não foi possível executar o modelo usando dados sobre taxas de aplicação específicas para o zinco. Por conseguinte, a exposição com taxas de aplicação consideradas relevantes derivadas do uso de medicamentos veterinários contendo zinco é calculada a partir dos níveis de carga predefinidos do IDMM. No entanto, para taxas de aplicação mais elevadas do que aquelas notificadas pelo uso do IDMM (EFSA, 2012)²⁰, é necessária extrapolação, e a relação entre o nível de carga do zinco e os valores da PEC calculados pelo IDMM não é linear, o que poderia questionar a validade das PEC extrapoladas com as taxas de aplicação de zinco mais elevadas. Apesar destas incertezas, e na ausência de uma alternativa melhor, considera-se que o IDMM pode ser usado para se obter uma avaliação razoável dos riscos para o meio ambiente causados pela utilização do Gutal. Além disso, a validação do IDMM foi realizada pela comparação das previsões do modelo com os dados de monitorização publicados para aplicações de zinco. Apesar de estarem disponíveis dados limitados, os resultados mostram que as concentrações de zinco estão previstas com precisão em solos, mas nem tanto em águas superficiais e sedimentos. Além disso, como foi tomado em consideração para a avaliação da EFSA da exposição ao zinco, o IDMM também pode ser considerado relevante para a avaliação dos medicamentos veterinários em termos de avaliação da exposição ambiental.

Avaliação dos riscos

Para avaliar o risco para cada compartimento após a aplicação prolongada de estrume na terra, os valores de PEC e PNEC para cada cenário FOCUS²¹ foram comparados em três momentos (anos: 2020, 2040, 2060), utilizando duas taxas de aplicação: a taxa de aplicação do pior caso (7 kg de zinco ha⁻¹ a⁻¹) e uma taxa de aplicação mais baixa (4 kg de zinco ha⁻¹ a⁻¹). Estas taxas de aplicação foram escolhidas por serem as registadas no estudo de Monteiro *et al.* (2010), um estudo para aditivos alimentares contendo óxido de zinco, e não representam o pior cenário para medicamentos veterinários contendo óxido de zinco, que se situaria à volta dos 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Nos compartimentos

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](#)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](#)

terrestre e aquático, detetou-se um risco ($RQ > 1$) em 4 de um total de 19 cenários e em 5 de um total de 15 cenários a partir de 2060, para a taxa do pior caso e de aplicação mais baixa, respetivamente. Para dois dos cenários FOCUS (solos ácidos arenosos), os quocientes de risco (RQ) são >1 para ambos os níveis de carga em todos os pontos temporais. Foi identificado um risco para todos os cenários de sedimentos FOCUS, em ambos os níveis de carga e em cada ponto temporal. Os resultados da avaliação de riscos ambientais para o Gutal refletem a conclusão da EFSA relativamente ao zinco, ou seja, existe uma potencial preocupação ambiental relacionada com o compartimento aquático (incluindo os sedimentos), sendo que os solos ácidos, arenosos e bem drenados são os mais vulneráveis a estes processos.

Para uma melhor indicação dos riscos com taxas de aplicação consideradas particularmente relevantes pelo uso de Gutal de 8,2 kg de zinco $ha^{-1} y^{-1}$, 7,2 kg de zinco $ha^{-1} a^{-1}$, 3,3 kg de zinco $ha^{-1} a^{-1}$ e 2,8 kg de zinco $ha^{-1} a^{-1}$, os RQ foram extrapolados (linearmente) a partir de taxas de aplicação de 4 e 7 kg de zinco $ha^{-1} a^{-1}$. Esta extrapolação linear é questionável, visto que os processos envolvidos não são lineares. As informações fornecidas indicam que existem erros e que estes são mais pronunciados para o compartimento de sedimentos e com cargas baixas. Apesar destas incertezas, considerando a natureza da substância ativa, uma molécula inorgânica, e as dificuldades identificadas durante todo o processo do pedido em termos de avaliar os riscos ambientais para um composto «fora» da diretriz atual do CVMP/ VICH, pode aceitar-se que os valores PEC estimados extrapolados a partir dos resultados do IDMM proporcionam um reflexo razoável da exposição ambiental para utilização na caracterização dos riscos para o Gutal.

Embora os valores PEC para cada compartimento não possam ser verificados porque o IDMM não é fornecido, em geral eles parecem ser bastante conservadores, na medida em que se considera um cenário razoável de exposição de pior caso, ou seja, a aplicação contínua de estrume não diluído até 2060. Relativamente, sobretudo, às PEC em sedimentos, os fatores de acumulação não são considerados (por exemplo, depósito, ressuspensão e enterro de zinco), assume-se que sedimentos em suspensão são representativos do sedimento depositado, e não é fornecida qualquer explicação para os níveis de sulfureto ácido volátil. Estes últimos podem reduzir a biodisponibilidade do zinco e, embora os níveis sejam variáveis, sempre que se formam sulfuretos de zinco, as PNEC podem ser largamente excedidas antes de se observarem efeitos adversos.

A combinação de uma PNEC (sem ter em conta a biodisponibilidade) e de uma PEC conservadoras pode resultar numa sobre-estimativa dos riscos devido ao zinco em sedimentos. A maior certeza nas PEC do IDMM é relativamente ao compartimento do solo, com uma certeza mais baixa nas águas superficiais e, em seguida, nos sedimentos. No entanto, verifica-se que, para todos os compartimentos, os RQ serão excedidos de imediato (sedimentos) ou acabarão por ser excedidos (solos, aquíferos subterrâneos e aquíferos de superfície), e esses riscos têm de ser abordados. Como o zinco é um metal, não se aplicam as suposições gerais habitualmente feitas sobre a decomposição; por conseguinte, uma vez excedidas as concentrações críticas, os riscos serão difíceis de corrigir.

Em geral, verifica-se que a utilização contínua e a longo prazo de medicamentos veterinários contendo zinco resultará numa clara entrada gradual do zinco no meio ambiente. Qualquer que seja o modelo e as taxas de aplicação utilizados, prevê-se um risco para o meio ambiente ($RQ \geq 1$), sendo apenas uma questão de tempo até os riscos estarem presentes em todos os compartimentos ambientais, em caso de aplicação de estrume de suínos tratados com medicamentos veterinários que contenham óxido de zinco nas terras.

Durante o procedimento de consulta no âmbito do artigo 33.º, n.º4 da Diretiva 2001/82/CE para Gutal (EMA/V/A/108), não estavam disponíveis estudos de campo de apoio referentes à acumulação do zinco nos solos. Para este procedimento de consulta, e para sustentar a avaliação do risco de zinco devido à sua administração oral como medicamento veterinário em animais produtores de alimentos,

Bak *et al.* (2015)²² analisou um período de 28 anos após aplicação de chorume de suínos. Os dados mostraram que a utilização destas águas nos solos aumentou significativamente as concentrações de zinco no solo, especialmente no último período monitorizado (1998 a 2014). Em 45 % de todas as amostras de solo, as PNEC já tinham sido ultrapassadas. Em solos arenosos, as PNEC foram ultrapassadas em 66 % de todos os casos. Saliente-se que a biodisponibilidade não foi considerada, mas as PNEC utilizadas neste estudo foram superiores (caso pior menos grave) às relatadas no RAR UE e que a aplicação anual de estrume foi baseada em 140 kg/N/ha/ano, que é um caso pior menos grave do que o limite europeu para solos sensíveis, estabelecido em 170 kg/N/ha/ano. Além disso, os autores concluíram que a utilização atual de zinco na produção de suínos na Dinamarca pode levar à lixiviação de zinco dos campos fertilizados com chorume de suínos para os compartimentos de aquíferos, em concentrações que podem constituir um risco para as espécies aquáticas. Este estudo dinamarquês de monitorização confirma que os resultados obtidos com as normas orientadoras do IDMM e CVMP de que a utilização de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco leva a um aumento significativo das concentrações de zinco no solo (e tal acaba por se refletir nas concentrações aquáticas). Na verdade, a utilização de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco contribui para cerca de 30 % do zinco total presente em estrume. Só este contributo de 30 % já permite identificar um risco para os solos dinamarqueses.

Medidas de minimização dos riscos

Embora existam incertezas com a extrapolação linear dos resultados do IDMM, considera-se que os valores PEC extrapolados a partir dos resultados do IDMM são um reflexo «razoável» da exposição ambiental para utilização na caracterização dos riscos de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para utilização em animais produtores de alimentos. Atualmente, não há certezas quanto ao que representa um cenário razoável de exposição de pior caso para a taxa de aplicação de estrume. Não obstante, no caso de cada compartimento, foram identificados riscos para alguns cenários em cada taxa de aplicação investigada. Tendo em consideração a utilização destes produtos, as atuais regras da UE e de Boas Práticas Agrícolas sobre a dispersão de estrume, como são mantidos os animais-alvo e como o estrume é gerido (diluição do estrume e distância para águas de superfície), apesar de estarem em linha com a norma orientadora do CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) e terem sido recomendadas no procedimento de consulta nos termos do procedimento de consulta nos termos do artigo 33.º, n.º 4 da Diretiva 2001/82/CE para o Gutal (EMA/V/A/108), de modo a reduzir a acumulação de zinco em cada compartimento, não é possível garantir que estas regras possam efetivamente eliminar riscos ambientais iminentes e futuros identificados na avaliação de risco, retardando apenas a acumulação de zinco total no ambiente (ou seja, o momento em que a PEC excede as PNEC). Isto não é apenas aplicável em explorações em que a diluição do estrume não é possível, mas também em explorações agrícolas com capacidade para diluir estrume. Embora, durante o procedimento de consulta para Gutal acima referido, a possibilidade de evitar a dispersão de estrume na mesma área de terra durante anos sucessivos para retardar a acumulação de zinco tenha sido considerada uma possível medida de minimização dos riscos, e apesar de estar em linha com os critérios estabelecidos no documento de reflexão do CVMP sobre medidas de minimização dos riscos²³, a sua passagem à prática pode revelar-se difícil, não só em situações em que pode não ser possível aplicar o estrume tratado em diferentes áreas de terra, mas também devido ao comércio de estrume entre Estados-Membros e à possibilidade de estrume contendo concentrações elevadas de óxido de zinco estar a ser utilizado em solos suscetíveis.

²² Bak JL, Jensen J, Larsen MM. 2015. Belysning af kobber- og zinkindholdet i jord. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi – nr. 159. – [link](#)

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

Quanto a medidas de minimização dos riscos para conformidade com as regras locais ou nacionais para a distância mínima de aquíferos abertos à qual o estrume deve ser espalhado, o CVMP considerou que tal só seria aplicável para evitar a entrada direta em cursos de água, mas não afetaria o zinco que alcança os aquíferos de superfície e a água potável através de processos de lixiviação e escoamento.

Consequentemente, o CVMP considera que, em vista da totalidade dos dados disponíveis, os riscos ambientais identificados pela acumulação anual contínua de zinco no solo resultante da dispersão de estrume em terrenos agrícolas não podem ser eficazmente controlados através da aplicação das duas medidas de minimização dos riscos apresentadas acima. As medidas de minimização dos riscos acima referidas apenas retardam os riscos identificados em todos os compartimentos ambientais, se o estrume de suínos tratados com medicamentos veterinários contendo óxido de zinco for aplicado na terra.

Riscos de (co)seleção de bactérias resistentes

De acordo com dados publicados recentemente, o zinco utilizado em pecuária pode promover a disseminação da resistência aos antibióticos por corresponsabilidade. Vários estudos publicados demonstraram (durante experiências *in vivo* ou por investigação de isolados ambientais) uma correlação entre doses altas de suplementação com zinco na ração e a prevalência de resistência antimicrobiana. No entanto, a importância destes achados para a saúde pública e animal não é clara, devido a lacunas no conhecimento disponível.

Uma redução no uso de agentes antimicrobianos para tratamento da diarreia pós-desmame em leitões provavelmente reduzirá a pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. No entanto, a potencial redução no uso de antimicrobianos na sequência do uso de óxido de zinco não é considerada um «benefício adicional», neste caso. O uso de óxido de zinco pode promover a seleção de bactérias que expressam resistência ao zinco. Foi demonstrado que o gene *czrC* de resistência ao zinco ocorre em SCCmec de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), e ficou demonstrado que o uso de zinco leva à co-seleção para MRSA que transporta este gene (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Porém, o aumento da prevalência de MRSA durante a administração de óxido de zinco em leitões parece ser parcialmente transitório (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. A suplementação com zinco pode também influenciar diretamente os perfis de resistência antimicrobiana de bactérias através de outros mecanismos, tendo por base trabalho em *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. No entanto, são necessários estudos adicionais para responder às lacunas de dados nesta área e para confirmar estes efeitos.

Neste momento, não está disponível uma avaliação detalhada dos riscos que analise o(s) risco(s) associado(s) à co-seleção para resistência antimicrobiana na sequência o uso de óxido de zinco. Assim, na ausência de dados adicionais, não é possível caracterizar melhor o risco para a saúde pública e animal. Os dados apresentados identificam um perigo para a saúde humana e animal mas, atualmente, esse risco não é quantificável.

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.

3. Avaliação risco-benefício

Avaliação dos benefícios

Benefícios terapêuticos diretos

Os dados apresentados sustentam o uso de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para a prevenção da diarreia pós-desmame em leitões na dose de 100 mg/kg pc por dia (equivalente a 2500 ppm de zinco na ração), por um período de 14 dias. Os dados disponíveis não incluem um estudo de campo multicêntrico, efetuado em BPC, realizado em várias áreas geográficas europeias e em animais que representem as diversas práticas de criação.

Duração recomendada da administração

As informações disponíveis sustentam a duração de 12 a 14 dias para prevenção da diarreia pós-desmame em leitões. Uma semana de administração não parece ser suficientemente eficaz, e um período superior a 14 dias também não é justificado.

Duração do efeito protetor

A duração do efeito protetor foi investigada apenas num estudo (Johansen *et al.* (2007)), no qual o período de seguimento foi de aproximadamente 41 dias. No entanto, após a interrupção da suplementação com óxido de zinco no dia 14, foram adicionados ácidos à ração e, consequentemente, os efeitos de cada componente não puderam ser avaliados durante o período de seguimento. Assim, a continuação do efeito benéfico do óxido de zinco após interrupção do tratamento permanece incerta.

Determinação de condições específicas

- A etiologia da diarreia observada não foi estabelecida na maioria dos estudos apresentados. A ação específica (sobre alguns dos agentes patogénicos) ou inespecífica (ação local no sistema digestivo) ainda não está, por conseguinte, totalmente esclarecida. Deste modo, parece que a indicação deve ser limitada à prevenção da diarreia inespecífica de pós-desmame, *i.e.*, induzida pela prática de desmame em certas condições de criação. No entanto, continua a existir o risco potencial de utilização excessiva de óxido de zinco, uma vez que não é possível prever quais os animais que irão desenvolver diarreia, pois alguns casos de diarreia no desmame são apenas transitórios e ligeiros, sem impacto na saúde geral dos animais.
- Com base nos estudos fornecidos, a eficácia do elevado teor de óxido de zinco na ração foi demonstrada em leitões desmamados com 3-4 semanas de idade em condições particulares de criação (criação intensiva, em sistemas de estabulação, agrupados em varas com leitões de diferente ninhadas/origens, separação prematura da porca, transição abrupta de leite para ração à base de cereais). A eficácia em leitões desmamados mais tardiamente ou em condições de criação menos intensiva não está documentada.
- A inexistência de um estudo de campo multicêntrico realizado a nível europeu de acordo com BPC para testar a eficácia de tais medicamentos nas várias condições de campo não permite definir a indicação de forma mais precisa do que «diarreia pós-desmame», nem concluir sobre a eficácia dos medicamentos em situações em que agente(s) patogénico(s) específico(s) está(ão) envolvido(s) ou noutras situações que não envolvendo leitões desmamados às 3-4 semanas. Atualmente, é ainda difícil definir quais as situações em que os medicamentos contendo óxido de zinco serão benéficos ou não.

Tratamento da diarreia pós-desmame em leitões

Na ausência de dados, a indicação «tratamento da diarreia pós-desmame em leitões» não é suportada.

Associação de óxido de zinco e colistina ou sulfaguanidina

Com base nos dados apresentados, as associações de óxido de zinco, recomendadas para a prevenção da diarreia inespecífica durante o período pós-desmame, com qualquer substância antimicrobiana recomendada para o tratamento e metafilaxia da diarreia induzida por agente(s) patogénico(s)-alvo não se justificam.

Benefícios adicionais

Redução da utilização global de antibióticos

O óxido de zinco foi autorizado durante vários anos em diversos Estados-Membros da UE e a experiência nalguns destes países sugere que a utilização do óxido de zinco pode estar correlacionada com uma menor magnitude de redução da utilização de colistina do que o anteriormente esperado; além disso, o zinco utilizado em pecuária pode desempenhar um papel no aumento da prevalência de resistência aos antibióticos, devido à coresistência.

Os dados apresentados sobre o potencial efeito da utilização de óxido de zinco na redução da utilização de antibióticos são escassos, pelo que não pode ser tirada qualquer conclusão sobre esta matéria.

Avaliação dos riscos

Resistência antimicrobiana

De acordo com dados publicados recentemente, o zinco utilizado em pecuária pode promover a disseminação da resistência aos antimicrobianos (MRSA) devido à coresistência. Vários estudos publicados demonstraram (durante experiências *in vivo* ou por investigação de isolados ambientais) uma correlação forte entre doses altas de suplementação com zinco na ração e o aumento da prevalência de bactérias resistentes aos antimicrobianos. O óxido de zinco administrado em doses elevadas parece poder co-selecionar para resistência antimicrobiana, um fenómeno demonstrado *in vivo* para LA-MRSA ST398. No entanto, estes efeitos só foram observados durante o tratamento inicial.

Neste momento, não está disponível uma avaliação detalhada dos riscos que analise o(s) risco(s) associado(s) à co-seleção para resistência antimicrobiana na sequência do uso de óxido de zinco. Assim, na ausência de dados adicionais, não é possível caracterizar melhor o risco para a saúde pública e animal. Os dados apresentados identificam um perigo para a saúde humana e animal mas, atualmente, esse risco não é quantificável.

Tolerância

Foi realizado um estudo de segurança em animais-alvo na dose recomendada (100 mg/kg pc por dia, durante 14 dias) e não foram observados efeitos secundários significativos. Na dose mais elevada (x3 durante 28 dias) foram observados efeitos secundários significativos (impacto sobre a taxa de crescimento, sinais clínicos). A margem de segurança pode ser considerada como inferior a 3 vezes a dose recomendada.

Meio ambiente

Os dados indicam que a aplicação anual de estrume vindo de explorações onde os animais são tratados com medicamentos veterinários contendo óxido de zinco leva a um aumento contínuo e gradual de zinco no solo, na água e nos sedimentos. Devido à natureza intrínseca do zinco (não volátil e não degradável), o potencial para as PNEC serem eventualmente excedidas em resultado da aplicação contínua na terra de estrume de animais tratados durante um período de tempo prolongado constitui uma preocupação ambiental significativa, sobretudo no que diz respeito aos tipos de solos mais vulneráveis (solos que drenam livremente, ácidos e arenosos) e aos organismos dos compartimentos aquáticos. Este aumento das concentrações de zinco no solo e consequentes riscos identificados para compartimentos selecionados é estabelecido nesta avaliação, considerando apenas a exposição de

zinco proveniente de medicamentos veterinários. Potenciais concentrações adicionais de exposição, por exemplo, provenientes de aditivos alimentares contendo zinco ou de outras fontes industriais, não foram consideradas nesta avaliação dos riscos ambientais. A contaminação do solo e dos aquíferos por metais pesados, como zinco, é atualmente de remediação difícil com as tecnologias existentes. O CVMP reconhece que uma fração do zinco adicionado ao solo através das aplicações de estrume será absorvida pelas plantas, e poderá ser mineralizada e sequestrada em partículas no solo estando, por conseguinte, indisponível.

Se as práticas atuais permanecem inalteradas no futuro próximo, a aplicação contínua de estrume de animais tratados irá resultar na observação de riscos (definidos por valores $RQ > 1$) em 4 de 19 cenários de solo, 5 de 15 cenários de aquíferos de superfície e em todos os 15 cenários de sedimentos até 2060. Identificou-se um risco antecipado (ano 2020) para dois de 15 cenários de aquíferos de superfície (solos ácidos arenosos) e para todos os 15 cenários de sedimentos. No entanto, é de notar que o nível de incerteza na caracterização dos riscos para o sedimento é consideravelmente maior do que para o solo ou os aquíferos de superfície, por ter sido mais difícil ter em conta as considerações de biodisponibilidade.

Esta tendência de acumulação de zinco em solos agrícolas devido à utilização veterinária de óxido de zinco foi recentemente reportada por Bak *et al.* (2015). Neste relatório, dados da Dinamarca resultantes da monitorização do solo mostraram que a utilização de chorume de suínos em solos conduziu a um aumento significativo nas concentrações totais de zinco no solo, particularmente no último período de monitorização, entre 1998 e 2014. Em 45 % de todas as amostras de solo, as PNEC já tinham sido ultrapassadas. Em solos arenosos, as PNEC foram ultrapassadas em 66 % de todos os casos. De salientar que as PNEC utilizadas neste estudo foram adaptadas às condições dinamarquesas e podem ser inferiores (mais pior cenário) noutras partes da Europa com diferentes tipos de solo. Os autores do relatório também concluíram que a utilização atual de zinco na produção de suínos na Dinamarca pode levar à lixiviação de zinco dos campos fertilizados com chorume de suíno para os compartimentos de água em concentrações que podem constituir um risco para as espécies aquáticas.

Medidas de minimização ou gestão dos riscos

Para todos os compartimentos, os riscos foram identificados para alguns cenários nas taxas de aplicação investigadas. Tendo em consideração a utilização destes produtos, as atuais regras da UE e de Boas Práticas Agrícolas (GAP) sobre a dispersão de estrume, como são mantidos os animais-alvo e como o estrume é gerido, as medidas de minimização dos riscos acima propostas, apesar de estarem em linha com a norma orientadora do CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) e terem sido propostas no procedimento de consulta para Gutal nos termos do procedimento de consulta nos termos do artigo 33.º, n.º 4 da Diretiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108), de modo a reduzir a acumulação de zinco em cada compartimento, não é possível garantir que estas regras possam efetivamente eliminar riscos ambientais iminentes e futuros identificados na avaliação de risco, retardando apenas a acumulação de zinco total no ambiente (ou seja, o momento em que a PEC excede as PNEC). Isto não é apenas aplicável em explorações em que a diluição do estrume não é possível, mas também em explorações agrícolas com capacidade para diluir estrume. Durante o procedimento referido para Gutal, a possibilidade de não espalhar o estrume nos mesmos terrenos em anos sucessivos, de modo a retardar a acumulação de zinco foi considerada como uma medida possível de minimização dos riscos. Embora em linha com os critérios estabelecidos no documento de reflexão do CVMP sobre medidas de minimização dos riscos, tal pode ser difícil, não apenas em casos onde pode não ser possível aplicar estrume tratado em diferentes áreas de terra, mas também devido ao comércio de estrume entre Estados-Membros e à possibilidade de estrume contendo concentrações elevadas de óxido de zinco estar a ser utilizado em solos suscetíveis.

Quanto a medidas de minimização dos riscos para conformidade com as regras locais ou nacionais para a distância mínima de aquíferos abertos à qual o estrume deve ser espalhado, o CVMP considerou que tal só seria aplicável para evitar a entrada direta em cursos de água, mas não afetaria o zinco que alcança os aquíferos de superfície e água potável através de processos de lixiviação e escoamento.

Consequentemente, o CVMP considera que os riscos ambientais identificados pela acumulação anual de zinco no solo resultante da dispersão de estrume em terrenos agrícolas não podem ser controlados apenas com as medidas de minimização dos riscos acima mencionadas. Mesmo aplicando as medidas de minimização dos riscos acima, será apenas uma questão de tempo até os riscos estarem presentes em todos os compartimentos ambientais, se o estrume de suínos tratados com medicamentos veterinários contendo óxido de zinco for aplicado na terra.

Avaliação e conclusões sobre a relação risco-benefício

O óxido de zinco é considerado como sendo benéfico para a prevenção da diarreia pós-desmame (*i.e.*, redução da incidência de diarreia durante o período pós-desmame) em leitões. Este efeito benéfico do óxido de zinco foi demonstrado numa dose de 100 mg/kg pc por dia (equivalente a 2500 ppm na ração), administrada durante 12-14 dias após o desmame.

O tratamento curativo de diarreias pós-desmame em leitões não é sustentado pelos dados fornecidos.

A margem de segurança para os animais-alvo na dose acima indicada é relativamente pequena, mas aceitável.

De acordo com dados recentemente publicados, o zinco utilizado em pecuária pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes a antibióticos devido à co-seleção para genes de resistência antimicrobiana. Vários estudos publicados demonstraram durante experiências *in vivo* ou por investigação de isolados ambientais uma correlação entre doses altas de suplementação com zinco na ração e a prevalência de bactérias resistentes aos antimicrobianos (LA-MRSA) ou de clones bacterianos multirresistentes (*E. coli*). Neste momento, não está disponível uma avaliação detalhada dos riscos que analise o(s) risco(s) associado(s) à co-seleção para resistência antimicrobiana na sequência da utilização de óxido de zinco. Assim, na ausência de dados adicionais, não é possível caracterizar melhor o risco para a saúde pública e animal. Os dados apresentados identificam um perigo para a saúde humana e animal mas, atualmente, esse risco não é quantificável.

Devido à acumulação de zinco, foram identificados riscos para todos os compartimentos ambientais, seja imediatamente (sedimentos, alguns tipos de solo e aquíferos de superfície) ou no futuro (outros tipos de solo, aquíferos subterrâneos e aquíferos de superfície). O zinco não se decompõe no ambiente, e uma carga de zinco no meio ambiente, uma vez estabelecida, é de difícil remediação com as tecnologias existentes.

O CVMP considera que os riscos ambientais identificados pela acumulação anual de zinco no solo resultante da dispersão de estrume em terrenos agrícolas não podem ser controlados com medidas de minimização dos riscos.

Assim, o CVMP, durante a sua reunião de dezembro de 2016, considerou que a relação risco-benefício global dos medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para administração oral em espécies produtoras de alimentos é negativa, pois os benefícios de óxido de zinco na prevenção da diarreia em suínos não são superiores aos riscos para o ambiente. O Comité reconheceu que há um risco de co-seleção para resistência associado ao uso de óxido de zinco mas, no momento, esse risco não é quantificável.

4. Procedimento de reexaminação

Na sequência do parecer emitido pelo CVMP em 8 de dezembro de 2016 sobre este procedimento de consulta, vários titulares das AIM (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., Andrés Pinaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. e Vetpharma Animal Health S.L.) apresentaram um pedido de reexaminação do parecer do CVMP.

Os titulares das AIM apresentaram os fundamentos para o pedido de reexaminação antes de 6 de fevereiro de 2017.

Alguns dos fundamentos para reexaminação citados pelos titulares das AIM estão relacionados com considerações de natureza jurídica e processual. É de notar que o CVMP é um comité científico e que, apesar de exercer as suas atividades no quadro da legislação da União que regula medicamentos veterinários, não está habilitado a discutir os méritos específicos dos aspetos jurídicos e processuais dos procedimentos administrativos estipulados na legislação. Assim, as considerações processuais e jurídicas não caem no âmbito das competências do CMVP; por conseguinte, durante a reexaminação deste procedimento de consulta, o CVMP considerou apenas os fundamentos científicos para a reexaminação apresentados pelos titulares das AIM.

As conclusões do Comité sobre os pontos citados nos fundamentos científicos dos titulares das AIM são apresentadas de seguida.

aniMedica GmbH

Os fundamentos científicos para reexaminação apresentados pela aniMedica focaram-se nos benefícios associados ao uso dos seus medicamentos (medicamentos veterinários contendo sulfato de colistina e óxido de zinco), nos riscos de (co-)seleção de genes de resistência e nos riscos para o ambiente associados à utilização dos seus medicamentos.

A posologia dos medicamentos veterinários da aniMedica (dose diária de 1 g de medicamento por 5 kg pc, equivalente a 5 mg de sulfato de colistina e 96 mg de óxido de zinco por kg pc, durante 5 – 7 dias) significa que a concentração de óxido de zinco na ração será de 3000 ppm (aproximadamente 2400 ppm de zinco). O CVMP confirmou que, nesta concentração, o óxido de zinco não pode ser considerado como apenas como excipiente e que, para além disso, considerando a quantidade substancial de óxido de zinco presente nos medicamentos referidos (Enteroxid N AMV aniMedica e aniMedica Enteroxid N), a classificação da substância como excipiente ou substância ativa não é relevante. Além disso, os leitões são desmamados com entre 3-4 semanas de idade (isto é, 7-8 kg), mas os medicamentos referidos mencionam a aplicação em suínos com até 40 kg pc. A relevância clínica do óxido de zinco na redução do nível de diarreia provocada por *E. coli* nestes animais mais pesados é desconhecida. O Comité considerou que a colistina em monoterapia seria suficiente para reduzir a diarreia clínica, quando usada durante sete dias, em estreita ligação com o desmame, onde a diarreia por *E. coli* é a principal causa de diarreia. Note-se que não foi disponibilizada informação de suporte de uma administração de óxido de zinco durante sete dias. Em ensaios com apenas sete dias de suplementação com óxido de zinco na dose recomendada, não se verificaram efeitos significativos.

O CVMP considerou que as associações de óxido de zinco, recomendadas para a prevenção da diarreia inespecífica durante o período pós-desmame, com qualquer substância antimicrobiana recomendada para o tratamento e metafilaxia da diarreia induzida por agente(s) patogénico(s)-alvo não se justificam.

O titular da AIM afirma que as preocupações com resistência antimicrobiana relacionadas com doses elevadas de óxido de zinco não se aplicam aos seus medicamentos, e que a maioria das preocupações é de natureza hipotética. O CVMP não aceita estes argumentos, em que os medicamentos do titular da AIM têm o mesmo risco proporcional para selecionar bactérias resistentes aos antimicrobianos como os medicamentos contendo exclusivamente óxido de zinco.

O CVMP não pode apoiar a reivindicação do titular da AIM de que a determinação dos riscos ambientais deve ser baseada apenas considerando as condições na Alemanha, dado que os medicamentos apenas estão autorizados a nível nacional neste Estado-Membro. O CVMP considera que, dado que os medicamentos Enteroxid estão incluídos no âmbito deste procedimento nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para administração por via oral em espécies produtoras de alimentos, tal argumento não é aplicável. O titular da AIM conclui que a quantidade de óxido de zinco libertado para o ambiente decorrente do uso destes medicamentos na Alemanha é significativamente menor do que a de outros medicamentos abrangidos, e inferior às cargas anuais para libertação ambiental de zinco permitidas na Alemanha. No entanto, apesar de o titular da AIM alegar uma menor exposição e carga anual dos seus medicamentos em comparação com outros medicamentos veterinários contendo óxido de zinco, não apresentou dados que fundamentem uma avaliação quantitativa dos riscos e não considerou que, embora a sua conclusão sobre uma libertação ambiental limitada de óxido de zinco seja estimada com base no uso destes medicamentos em leitões com 3-4 semanas de idade (7-8 kg), a reivindicação do seu medicamento é para animais até 40 kg/pc, e que tratar animais mais pesados também aumentaria a carga ambiental. Assim, o CVMP considera que a avaliação dos riscos ambientais apresentada acima para todos os medicamentos exclusivamente com óxido de zinco é também adequada para prever os riscos ambientais derivados do uso de Enteroxid na UE.

Huvepharma N.V.

Os fundamentos científicos para reexaminação apresentados pela Huvepharma centraram-se nos riscos para o meio ambiente. O CVMP não concorda com o argumento do titular da AIM de que a avaliação risco-benefício inicial foi considerada positiva no procedimento nos termos do artigo 33.º, n.º 4 da Diretiva 2001/82 para Gital (EMA/V/A/108). Durante o procedimento de consulta acima mencionado, o CVMP não realizou uma avaliação risco-benefício completa e, apesar de os benefícios terapêuticos de Gital não terem sido considerados, dado tratar-se de um medicamento genérico e a bioequivalência com o medicamento de referência ter sido aceite, a qualidade, a segurança dos animais-alvo, o impacto da segurança do utilizador no desenvolvimento de resistência antimicrobiana e os resíduos não foram avaliados durante o procedimento de consulta inicial (dado o âmbito dessa consulta).

Como fundamentos para a reexaminação, o titular da AIM concentra-se no que considera ser resultados inconclusivos de um estudo recente, efetuado na Dinamarca, de monitorização de solo (Bak *et al.* 2015). O CVMP concorda que este estudo não pode ser utilizado, isoladamente, como prova de que existem riscos ambientais decorrentes do uso de óxido de zinco na suinicultura. No entanto, o estudo sustenta a linha de evidência que o uso de óxido de zinco como medicamento veterinário na suinicultura irá conduzir a uma acumulação gradual em solos agrícolas, que irá eventualmente não só exceder as concentrações seguras de zinco no solo, mas também em sedimentos e aquíferos. O titular da AIM também optou por incluir aspetos de biodisponibilidade no solo calculando a PNEC_{biodisponível} em 19 solos europeus através da calculadora da PNEC da Arche Soil. No entanto, o CVMP não foi capaz de estabelecer a validade dos valores indicados da PNEC, dado que a calculadora Arche Soil da PNEC e o conjunto de parâmetros de entrada relevantes não foram disponibilizados ao CVMP durante a avaliação inicial. O CVMP reconhece a importância da biodisponibilidade quando se aborda a toxicidade de metais, e considera que, embora modelos diferentes possam levar em consideração a fração biodisponível de óxido de zinco e concluir sobre um período temporal ligeiramente diferente para o momento (isto é, em que ano) se prevê a ocorrência de riscos ambientais, nenhum dos modelos

sustenta uma previsão de ausência de risco ambiental decorrente do uso de óxido de zinco como medicamento veterinário, nem que o zinco não ficará biodisponível no solo, água ou biota aquáticos.

O titular da AIM também argumenta a falta de justificação para rejeitar as medidas de minimização dos riscos propostas durante o procedimento nos termos do artigo 33.º, n.º 4 da Diretiva 2001/82 para Gutal (EMA/V/A/108). O CVMP faz notar que, após considerações adicionais relativas às atuais regras da UE e de Boas Práticas Agrícolas sobre dispersão de estrume e à forma como os animais-alvo são mantidos e como o estrume é gerido, as medidas de minimização dos riscos inicialmente sugeridas retardariam a acumulação de zinco em cada compartimento. No entanto, isto apenas retardaria a acumulação total de zinco no meio ambiente (*i.e.*, o momento em que a PEC excederia as PNEC), mas, dada a natureza do zinco, as medidas de minimização dos riscos não podem garantir a eliminação eficaz dos riscos a curto prazo (2020) identificados na avaliação dos riscos. Durante o procedimento de consulta acima referido para Gutal, a possibilidade de não dispersar o estrume nos mesmos terrenos em anos sucessivos, para retardar a acumulação de zinco, foi considerada como uma medida possível de minimização dos riscos. Embora esta medida de minimização dos riscos possa ser considerada em conformidade com os critérios estabelecidos no documento de reflexão do CVMP sobre medidas de minimização dos riscos (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), o CVMP foi de opinião que, na prática, a aplicação dessa medida de minimização dos riscos não será viável quando não é possível aplicar estrume tratado em diferentes áreas de terra ou quando há comercialização de estrume. Existe também a possibilidade de estrume com altas concentrações de óxido de zinco ser aplicado em solos suscetíveis. Quanto à possibilidade de redução dos riscos em caso de conformidade com as regras locais ou nacionais relativamente à distância mínima de aquíferos abertos à qual o estrume pode ser espalhado, o CVMP considerou que tal só seria aplicável para limitar a entrada direta em cursos de água, mas não afetaria o zinco que alcança os aquíferos de superfície através de processos de lixiviação e escoamento. Consequentemente, o CVMP considera que as medidas de minimização dos riscos anteriormente recomendadas no âmbito do procedimento nos termos do artigo 33.º, n.º 4 da Diretiva 2001/82 para Gutal (EMA/V/A/108) apenas retardam os riscos identificados em todos os compartimentos ambientais se o estrume de suínos tratados com medicamentos veterinários contendo óxido de zinco for aplicado na terra.

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

Os titulares das AIM informaram a EMA que não tinham recebido a notificação oficial da inclusão dos seus medicamentos (Pigzin e ZincoTec) neste procedimento de consulta nos termos do Artigo 35.º. Assim, as informações apresentadas por estes titulares das AIM no âmbito da reexaminação foram tidas em consideração de modo a salvaguardar os seus direitos.

Os fundamentos científicos para reexaminação apresentados por DSM Nutritional Products e por Provimi centraram-se na eficácia do óxido de zinco, nos riscos de (co-)seleção de genes de resistência e nos riscos para o meio ambiente.

Não foram apresentados dados proprietários originais ou ensaios clínicos pelos titulares das AIM que sustentassem as indicações e a dose. Grande parte do texto centrou-se nos benefícios do óxido de zinco para a saúde e o crescimento. No entanto, as únicas indicações autorizadas são para o tratamento e controlo da diarreia em leitões. Várias das publicações apresentadas em apoio da dose não foram relevantes, dado que se centravam nos benefícios do óxido de zinco para o crescimento ou em ensaios clínicos que associavam óxido de zinco e antimicrobianos. Isto limita o foco dos achados de Poulsen (1995) e Holm (1990)²⁷. Nalguns dos outros ensaios, não se observou diarreia nos grupos de leitões. Globalmente, nas referências bibliográficas fornecidas pelos titulares das AIM, havia questões de desenho dos estudos que impediam a sustentação de 2500 ppm de óxido de zinco na ração durante

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.

14 dias pós-desmame, tal como descrito nas indicações aprovadas. Não foram apresentados estudos que sustentassem a indicação do tratamento. Para concluir sobre este ponto, os titulares das AIM não forneceram quaisquer dados adicionais que mudem a conclusão original do CVMP em relação à eficácia. Isto é, não obstante a deficiência nos dados apresentados, considera-se que a eficácia de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco na prevenção da diarreia pós-desmame em leitões está demonstrada.

O CVMP reconhece que LA-MRSA é uma causa rara da infeção em suínos, mas constitui uma preocupação emergente para a saúde pública, devido ao elevado estatuto de portador destes animais e à transferência de MRSA para produtos alimentares e para o ser humano em contacto próximo (p. ex., suinicultores, veterinários, funcionários de matadouros). O facto de LA-MRSA CC398 ter atualmente um impacto reduzido sobre as populações humanas não impede as preocupações relacionadas com a saúde pública.

Em relação aos riscos ambientais, os titulares das AIM consideram que, na avaliação inicial, o CVMP não utilizou a metodologia de avaliação dos riscos aplicada durante o RAR UE sobre zinco, e argumenta que a evolução na literatura científica publicada após o RAR UE sobre zinco, sobre a forma de incorporar a biodisponibilidade do metal na avaliação dos riscos, não foi tida em consideração.

Os titulares das AIM apresentaram uma avaliação dos riscos ambientais que: a) abordava as concentrações de zinco no solo medidas em solos (dinamarqueses) - mas não tinha em consideração a contribuição da carga repetida (anual) de zinco em chorume de suíno não envelhecido; e b) combinava dois métodos para incorporação da biodisponibilidade (a chamada «abordagem do risco cumulativo» aliada à «abordagem de correção da biodisponibilidade»), mas a combinação de ambos não é sustentada pelo CVMP. O CVMP calculou as PEC_{solos} considerando as duas abordagens acima referidas, separadamente. Os resultados indicam que, tanto para solos argilosos como arenosos, está identificado um risco através da abordagem do risco cumulativo, com os valores PEC acima da $PNEC_{\text{solo}}$ de 26 mg/kg. Por outro lado, usando a abordagem de correção da biodisponibilidade, e considerando nesta abordagem que a biodisponibilidade depende do tipo de solo e do momento em que o zinco foi incorporado no solo (ou seja, envelhecimento do zinco), a fração biodisponível foi inferior à $PNEC_{\text{solo}}$ de 26 mg/kg (16,3 e 14,4 mg/kg para solos arenosos e argilosos, respetivamente), tanto para solos argilosos como arenosos.

Independentemente da abordagem apresentada, os dados indicam que, se o uso de óxido de zinco como medicamento veterinário em suinicultura e a aplicação de estrume na terra se mantiverem como nos últimos anos, o zinco continuará a acumular-se na matriz do solo, levando a um aumento da fração biodisponível de zinco nos solos, eventualmente em níveis superiores à PNEC.

O CVMP concluiu que, ao utilizar a abordagem do risco cumulativo, então:

- Já está presente em solo argiloso um risco de zinco para espécies com habitat no solo;
- Já está presente em solo arenoso um risco de zinco para espécies com habitat no solo.

E ao utilizar a correção de biodisponibilidade, então:

- Irá, em média, ser alcançado em 55 anos, em solos argilosos, um risco de zinco para espécies com habitat no solo;
- Irá, em média, ser alcançado em 31 anos, em solos arenosos, um risco de zinco para espécies com habitat no solo.

Para controlar os riscos e determinar medidas de minimização dos riscos adequadas, os titulares das AIM sugeriram a adição de um conjunto de indicações na Informação do Medicamento em relação à mistura e/ou dispersão de estrume na terra. No entanto, e como anteriormente sublinhado, as medidas de minimização dos riscos acima referidas retardariam a acumulação de zinco em cada

compartimento, adiando assim a acumulação total de zinco no meio ambiente (*i.e.*, o momento em que a PEC excederia as PNEC), mas, dada a natureza do zinco, essas medidas não podem garantir a eliminação eficaz dos riscos iminentes e futuros identificados na avaliação dos riscos.

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

Os fundamentos do pedido de reexaminação do parecer do CVMP pelos titulares das AIM centraram-se nos riscos para (co-)seleção de genes de resistência e nos riscos para o meio ambiente.

Apesar de os titulares das AIM reconhecerem possíveis ligações entre medicamentos veterinários contendo óxido de zinco e bactérias multirresistentes (p. ex., LA-MRSA, *E. coli*) e o meio ambiente, os titulares das AIM consideram que os benefícios dos seus medicamentos são superiores aos riscos. Afirmam ainda que os seus medicamentos contribuem para diminuir o consumo de antimicrobianos em suínos, e que os riscos identificados não serão minimizados com a retirada do mercado de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco. Os titulares das AIM, embora reconhecendo que há um risco para o meio ambiente devido à acumulação de zinco, propõem a recolha de dados sobre a venda e o consumo de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco no âmbito da atividade do ESVAC, como já é feito com os antibióticos. Tais dados ajudariam a investigar mais aprofundadamente o uso e consequente impacto ambiental do óxido de zinco quando utilizado como medicamento veterinário. Além disso, os titulares das AIM consideram que um grupo de peritos *ad hoc*, conjuntamente com a EFSA, ajudaria a abordar os riscos ambientais a partir de um ponto de vista mais genérico.

O Comité aceita que, embora podendo haver benefícios decorrentes da monitorização do consumo de óxido de zinco como medicamento veterinário, foi identificado um risco para o meio ambiente e, neste momento, considera-se que os riscos do óxido de zinco como medicamento veterinário são superiores aos benefícios. Com efeito, há exemplos de que alguns Estados-Membros da UE já monitorizam o consumo de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco (p. ex., Dinamarca, República Checa), bem como as concentrações de zinco no solo (p. ex., Dinamarca).

Os titulares das AIM aceitam que, com base na avaliação do CVMP, as medidas de minimização dos riscos propostas apenas diluem, e não reduzem, a libertação total de zinco no meio ambiente e, assim, será apenas uma questão de tempo até os riscos estarem presentes em todos os compartimentos. No entanto, os titulares das AIM argumentam que podem ser consideradas medidas de minimização dos riscos adicionais para reduzir ou limitar a emissão de óxido de zinco para o meio ambiente a partir da utilização de estrume de suínos, mas não propõem quaisquer medidas adicionais.

O CVMP também salienta que outras fontes de zinco no meio ambiente irão também contribuir para o aumento anual de óxido de zinco em terrenos agrícolas.

Conclusões globais do CVMP após reexaminação

Com base na totalidade dos dados disponíveis, incluindo as informações fornecidas durante o procedimento de avaliação original e os fundamentos científicos detalhados para reexaminação apresentados pelos titulares das AIM, o CVMP concluiu que não há fundamentos científicos suficientes para rever as suas conclusões anteriores incluídas no parecer de 8 de dezembro de 2016, que concluiu que a relação risco-benefício global dos medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para administração oral a espécies produtoras de alimentos é negativa.

Fundamentos para a recusa da Autorização de Introdução no Mercado e para a retirada das Autorizações de Introdução no Mercado existentes

Considerando que:

- o CVMP considerou que, com base nos dados disponíveis, a eficácia de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para a prevenção da diarreia pós-desmame em leitões está demonstrada;
- o CVMP considerou que a eficácia de medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para tratamento da diarreia pós-desmame em leitões não é sustentada por dados e não pode ser demonstrada;
- o CVMP considerou que, com base nos dados disponíveis, o benefício clínico dos medicamentos veterinários contendo sulfato de colistina e óxido de zinco não pode ser demonstrado;
- o CVMP considerou que, com base nos dados disponíveis, a associação de óxido de zinco, para a prevenção da diarreia inespecífica durante o período pós-desmame, com sulfaguanidina, para o tratamento e metafilaxia da diarreia induzida por agente(s) patogénico(s)-alvo, não está justificada;
- o CVMP reconheceu que há um risco de co-seleção para resistência associado ao uso de óxido de zinco mas, no momento, esse risco não é quantificável.
- o CVMP considerou que, com base nos dados disponíveis, foram identificados riscos para o meio ambiente devido à acumulação de zinco em todos os cenários, seja imediatamente (sedimentos, alguns tipos de solo e de aquíferos de superfície) ou no futuro (outros tipos de solo, aquíferos subterrâneos e aquíferos de superfície); o CVMP reconheceu que todos os modelos preditivos têm um grau de incerteza inerente à sua parametrização, e os resultados gerados (isto é, estimativas temporais) são baseados numa quantidade limitada de dados de entrada que provavelmente influencia o resultado do modelo;
- o CVMP considerou que as medidas de minimização dos riscos apenas irão diluir, e não diminuir, as emissões totais de zinco para o meio ambiente e, por conseguinte, será apenas uma questão de tempo até os riscos estarem presentes em todos os compartimentos;
- o CVMP considerou que a relação risco-benefício global dos medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para administração oral em espécies produtoras de alimentos é negativa, pois os benefícios de óxido de zinco na prevenção da diarreia em suínos não são superiores aos riscos para o ambiente.

o CVMP recomendou a recusa da concessão das autorizações de introdução no mercado e a retirada das autorizações de introdução no mercado existentes para medicamentos veterinários contendo óxido de zinco para administração oral em espécies produtoras de alimentos, como referido no Anexo I.