

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare, solicitanții și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru al UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Bulgaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Cipru	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Cipru	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Cipru	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Republica Cehă	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	Oxid de zinc	600 mg/g	Premix	Porci (purcei)	Orală
Republica Cehă	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Oxid de zinc	622 mg/g	Pulbere orală	Porci (purcei)	Orală
Republica Cehă	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Oxid de zinc	622 mg/g	Premix	Porci (purcei)	Orală
Republica Cehă	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Oxid de zinc	492 mg/g	Premix	Porci (purcei)	Orală
Republica Cehă	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	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Danemarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Danemarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Oxid de zinc	1000 mg/g	Pulbere orală	Porci (purcei)	Orală
Danemarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Danemarca	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Danemarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Danemarca	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Oxid de zinc	1000 mg/g	Pulbere orală	Porci (purci)	Orală
Danemarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Danemarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Oxid de zinc	1000 mg/g	Pulbere orală	Porci (purci)	Orală
Danemarca	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Finlanda	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Franța	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Oxid de zinc Sulfat de colistină	480 mg/g 25 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purci)	Orală

Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Oxid de zinc Sulfat de colistină	480 mg/g 25 mg/g	Pulbere pentru administrare orală	Porci (purcei)	Orală
Ungaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Ungaria	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógyypremix sertések számára A.U.V.	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Ungaria	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Ungaria	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Islanda	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
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.	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Irlanda	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Italia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Italia	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Italia	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Italia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Țările de Jos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Norvegia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Oxid de zinc Sulfaguanidin ă	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Polonia	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Polonia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Oxid de zinc Sulfaguanidin ă	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Pulbere orală	Porci (purcei)	Orală
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Portugalia	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Portugalia	CALIER PORTUGAL, S.A. Centro Empresarial Sintra- Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	OXIDO DE ZINCO CALIER 1000 mg/g Pré- mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Portugalia	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)	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
România	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	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
România	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
România	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	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Republica Slovacă	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	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Republica Slovacă	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Oxid de zinc	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Pulbere pentru uz oral	Porci (purcei)	Orală
Republica Slovacă	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Oxid de zinc	622mg/g (500 mg zinc/g)	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Republica Slovacă	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	Oxid de zinc	600 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Slovenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	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	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Spania	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Spania	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Suedia	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Suedia	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Regatul Unit	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
Regatul Unit	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for Medicated Feeding Stuff	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală

Regatul Unit	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Oxid de zinc	1000 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci (purcei)	Orală
--------------	---	---	--------------	-----------	--	-------------------	-------

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru refuzul acordării
autorizației de punere pe piață și retragerea autorizațiilor de
punere pe piață existente**

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare (vezi Anexa I)

1. Introducere

În perioada de înțărcare, purceii nu mai beneficiază de imunitatea pasivă câștigată din laptele matern și suferă diferite modificări gastro-intestinale asociate cu schimbarea regimului alimentar, ceea ce le provoacă un anumit nivel de stres și îi vulnerabilizează la infecții secundare. Nivelul de stres apărut în perioada de înțărcare la purcei diferă în funcție de vârsta de înțărcare (stres mai accentuat la purceii mai tineri), precum și de condițiile de creștere, acesta putând influența gradul de severitate a diareii post-înțărcare.

Pentru tratarea și/sau prevenirea și controlul diareii post-înțărcare la purcei se utilizează medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc. În prezent, se recomandă diferite indicații și doze, însă oxidul de zinc se utilizează în principal în furaj, în doză de 100 mg/kg greutate corporală/zi, timp de 14 zile consecutive, ceea ce reprezintă 2 500 ppm zinc în furaje.

În anul 2015, în urma unei proceduri de sesizare (EMA/V/A/108) în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE, inițiată pentru Gutal 1 000 g/kg premix pentru furaje medicamentate destinate purceilor (numit în continuare „Gutal”)¹, s-a identificat un risc de mediu determinat de acumularea de zinc în compartimentul terestru și în cel acvatic (inclusiv în sedimente), solurile acide, nisipoase și bine drenate fiind cele mai vulnerabile. În cadrul procedurii menționate mai sus, Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) a considerat că există unele incertitudini în ceea ce privește calcularea riscurilor pentru anumite compartimente de mediu, deoarece concentrația predictibilă în mediu (PEC) determinată de folosirea zincului ca medicament de uz veterinar nu a putut fi validată, iar concentrația predictibilă fără efect (PNEC) nu a ținut cont întotdeauna de biodisponibilitatea zincului (în special în ceea ce privește compartimentul sedimentar). Cu toate că au existat incertitudini cu privire la calcularea PEC și a PNEC în compartimentele de mediu, s-a considerat prudentă o evaluare globală a riscurilor și, în consecință, s-au propus diferite măsuri de reducere a riscurilor, preconizându-se că aplicarea acestora va reduce acumularea de zinc în mediul înconjurător.

La 1 februarie 2016, Țările de Jos și Franța au înaintat Agenției Europene pentru Medicamente notificarea unei sesizări în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare, din cauza motivelor de îngrijorare în legătură cu riscul de mediu și posibila creștere a prevalenței bacteriilor rezistente la antibiotice determinate de utilizarea medicamentelor care conțin oxid de zinc. S-a solicitat CVMP să analizeze toate datele disponibile și să evalueze raportul global beneficiu-risc al medicamentelor în cauză, pentru a stabili beneficiile asociate cu utilizarea oxidului de zinc la specii de la care se obțin produse alimentare, precum și riscurile de mediu și riscurile de (co-)selecție a genelor de rezistență.

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. Discutarea datelor disponibile

Evaluarea posibilelor beneficii asociate cu utilizarea oxidului de zinc la animalele de la care se obțin produse alimentare

Oxidul de zinc ca substanță activă unică

Mai mulți deținători ai autorizațiilor de punere pe piață au prezentat studii protejate de drepturi de autor pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc ca substanță activă unică. Au fost prezentate puține informații, însoțite doar de sinteze ale rezultatelor studiilor, iar prezentarea metodelor de studiu a fost deficitară (au lipsit protocoalele studiilor, datele brute și analizele statistice).

S-a furnizat o sinteză a rezultatelor unui studiu realizat de Johansen *et al.* în Danemarca în anul 2007², în care s-au analizat efectele oxidului de zinc asupra diareei post-întărcare la purcei. Acesta a fost un studiu comparativ, efectuat în cadrul unei singure unități zootehnice, care nu a respectat bunele practici clinice (BPC) și a inclus un număr de 3 200 de purcei. Absența unor date de diagnostic relevante nu a permis identificarea agenților patogeni implicați. Din studiu a rezultat că hrănirea cu furaje cu adaos de 2,5 % acid în combinație cu 2 500 ppm zinc în primele 14 zile după întărcare a redus semnificativ prevalența diareei și a mortalității la purcei.

Datele publicate de Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) au demonstrat că adaosul de 2 250 ppm zinc administrat timp de 14 zile la purceii întărcați (cu vârsta de 21 de zile), a avut un efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra consistenței fecalelor (pe o scară de la 1 la 5) care a fost constatat în două studii non-BPC în comparație cu un grup de control negativ.

În studiul realizat de Trckova *et al.*, (2015)⁵, observarea clinică a purceilor întărcați, infectați experimental cu *E. coli* enterotoxigenă, a demonstrat un scor mai mic al diareei și o incidență mai scăzută a diareei la animalele tratate (cărora li s-a aplicat un regim alimentar cu furaje cu un conținut de 2 500 ppm oxid de zinc) față de animalele din grupul de control (porci netratați). Adaosul de oxid de zinc a fost administrat timp de trei săptămâni de la întărcare, iar infectarea experimentală s-a realizat la patru zile după întărcare.

În ceea ce privește durata de administrare a unor cantități mari de zinc în hrana purceilor întărcați (între 2 500 și 3 000 ppm zinc), Hollis (2000)⁶ recomandă ca administrarea de furaje cu conținut ridicat de zinc să nu depășească două săptămâni după întărcare și ca zincul utilizat să fie sub formă de oxid de zinc. La animalele tratate cu 3 000 ppm zinc în primele 21 de zile după întărcare s-au observat eficiențe mai mari decât la animalele din grupul de control, însă animalele tratate cu zinc au prezentat semne de toxicitate în următoarele trei săptămâni. De asemenea, potrivit lui Mateos *et al.*, 1998⁷, administrarea adaosului de zinc nu trebuie să depășească perioada de întărcare.

În cadrul unui studiu privind administrarea de oxid de zinc la purcei întărcați (Poulsen, 1995)⁸, administrarea unor cantități mari de zinc sub formă de oxid de zinc timp de 1, 2 sau 3 săptămâni după întărcare a influențat, printre alți parametri, și rata de incidență a diareei post-întărcare. Studiul a fost

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.

efectuat pe 260 de purcei proveniți din 36 de fătări, înțărcați la vârsta de 28 de zile și repartizați în unul dintre cele șase grupuri de tratament, în funcție de greutatea corporală inițială și de proveniență, astfel: 0 ppm zinc, 100 ppm zinc, 200 ppm zinc, 1 000 ppm zinc, 2 500 ppm zinc și 4 000 ppm zinc. Diareea a fost observată numai în primele două săptămâni după înțarcare. Administrarea de zinc în furaje a influențat semnificativ procentul de purcei cu diaree. Rezultatele au demonstrat că, printre purceii hrăniți cu 2 500 ppm sau 4 000 ppm zinc, numărul celor care au necesitat tratament antidiareic a fost semnificativ mai mic. Totuși, în această privință nu s-au observat diferențe între grupul căruia i s-au administrat 2 500 ppm și cel căruia i s-au administrat 4 000 ppm. În cazul administrării unor cantități mari de zinc timp de numai o săptămână nu s-au observat diferențe între tratamente, în timp ce administrarea unor niveluri ridicate de zinc timp de două sau trei săptămâni a redus semnificativ numărul de zile/purcel cu manifestare de diaree.

Pentru evaluarea efectelor adăugării unor cantități mari de zinc în regimul alimentar al purceilor înțărcați a fost efectuat un studiu (Lima *et al.*, 1994)⁹ în care au fost incluși 162 de purcei proveniți de la o unitate zootehnică cu antecedente de diaree din cauza infectării cu *E. coli*. Tratamentele au constat în regim alimentar de bază cu 100 ppm zinc sub formă de oxid de zinc, sau în același regim alimentar suplimentat cu 2 400 ppm zinc (sub formă de oxid de zinc). Perioada de administrare a fost de 14 sau 21 de zile imediat după înțarcare. La animalele hrănite cu furaje cu adaosuri mari de zinc s-a observat o reducere semnificativă a diareei ($p < 0,02$), cu toate că între cele două perioade de tratament nu s-au constatat diferențe importante. Concluzia acestui studiu a fost că adăugarea a 2 400 ppm zinc (sub formă de oxid de zinc) timp de 14 zile după înțarcare reduce rata de incidență a diareei.

Având în vedere condițiile specifice în care se recomandă administrarea medicamentelor, trebuie remarcat faptul că nu a fost posibilă identificarea unui agent patogen țintă specific pentru oxidul de zinc și că literatura de specialitate publicată susține utilizarea oxidului de zinc numai în condiții de diaree fiziologică în perioada post-înțarcare la purcei.

Nu sunt disponibile date din studii protejate de drepturi de autor sau publicate care să susțină eficacitatea oxidului de zinc pentru tratarea diareei post-înțarcare la purcei.

Având în vedere datele generale disponibile, în pofida absenței studiilor BPC, CVMP a considerat că efectul adaosului de oxid de zinc asupra reducerii diareei post-înțarcare este fundamentat suficient. Acest efect se limitează la prevenirea formelor nespecifice de diaree care apar în perioada post-înțarcare la purcei. Datele disponibile demonstrează un efect benefic al oxidului de zinc la o doză de 100 mg/kg greutate corporală/zi (echivalentul a 2 500 ppm zinc în furaje), administrată în furaje timp de 12-14 zile. S-a considerat că nu există date suficiente pentru fundamentarea perioadelor de tratament mai scurte sau mai lungi.

În ceea ce privește reducerea utilizării antibioticelor prin utilizarea oxidului de zinc, se consideră că datele clinice au fost insuficiente ca să permită o concluzie cu privire la acest posibil efect. Nu au fost disponibile informații care să permită stabilirea duratei efectului după încheierea administrării oxidului de zinc.

Asocierea colistină și oxid de zinc

Colistina în monoterapie prezintă eficacitate suficientă pentru metafilaxia și tratamentul infecțiilor gastro-intestinale cauzate de *E. coli* non-invazivă (vezi procedura EMEA/V/A/106)¹⁰. Având în vedere faptul că durata recomandată de administrare a colistinei la porci este de șapte zile, durata de administrare concomitentă a oxidului de zinc inclus în medicament este tot de șapte zile. Aceasta

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](#)

durată de tratament diferă față de toate celelalte medicamente care conțin oxid de zinc (și anume 14 zile consecutive).

Justificarea furnizată de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru asocierea în cauză se bazează pe combinarea celor două efecte: activitatea bactericidă a colistinei și efectul protector nespecific al oxidului de zinc în perioada post-înțărare.

În Ghidul CVMP privind produsele farmaceutice în combinație fixă (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ se menționează: „Utilizarea oricărui produs în combinație fixă se justifică numai în cazul în care combinația respectivă oferă un avantaj față de utilizarea substanțelor sale active în monoterapie. Compensarea unui diagnostic inadecvat nu constituie o justificare pentru produsele în combinație fixă. Fiecare substanță activă inclusă într-o combinație fixă trebuie indicată spre utilizare în momentul tratamentului și administrată în doza corectă”.

Nu a fost demonstrată nicio sinergie și nu a fost testată posibilitatea unui antagonism. În plus, datele furnizate se referă numai la utilizarea separată a colistinei și a oxidului de zinc și nu la utilizarea clinică a asocierii. Nu a fost realizat niciun studiu cu această combinație în indicația propusă, prin urmare nu este demonstrat beneficiul clinic al acesteia.

Indicația propusă a produsului combinat se referă la tratament, dar nu au fost disponibile date clinice care să susțină utilizarea oxidului de zinc în tratamentul diareei (adică în prezența bolii la inițierea administrării oxidului de zinc - infecție deja confirmată la nivelul efectivului de animale). Toate datele furnizate pentru oxidul de zinc se referă numai la o revendicare privind prevenirea.

În concluzie, asocierea colistină-oxid de zinc pentru indicația autorizată (metafilaxia și tratamentul infecțiilor gastro-intestinale cauzate de *E. coli* non-invazivă sensibilă la colistină), cu o durată de administrare de șapte zile, nu se justifică.

Asocierea sulfaguanidină și oxid de zinc

Nu s-a furnizat niciun studiu pentru a demonstra eficacitatea în tratamentul diareei post-înțărare la purcei. Nu s-a furnizat niciun studiu de stabilire a dozei sau o justificare a dozei alese și nici date de confirmare care să susțină durata optimă de administrare de 14 zile.

Produsul în combinație fixă se justifică numai în cazul în care asocierea respectivă oferă un avantaj față de utilizarea substanțelor sale active în monoterapie. Nu s-au prezentat avantajele asocierii sulfaguanidină-oxid de zinc, comparativ cu utilizarea separată a fiecăreia dintre substanțe.

Nu s-au identificat date clinice care să susțină indicația revendicată de „prevenire și tratament al diferitelor tipuri de diaree care apar la înțărare”. În plus, se pare că oxidul de zinc este util pentru reducerea incidenței diareei post-înțărare, dar nu și pentru tratamentul diareei și că nu este posibilă identificarea clară a mecanismului de acțiune a oxidului de zinc și în consecință a oricărei ținte specifice. Prin urmare, comitetul a considerat că asocierea unei substanțe antimicrobiene (adecvate, prin definiție, numai pentru boli infecțioase, care implică unul sau mai mulți agenți patogeni țintă, și pentru tratament și metafilaxie) cu oxidul de zinc nu se justifică, deoarece nu este îndreptată împotriva unui agent patogen specific și nu s-a demonstrat eficacitatea acesteia pentru tratament. În concluzie, asocierea oxid de zinc-sulfaguanidină nu se justifică.

Riscuri de mediu

Pe parcursul prezentei proceduri de sesizare, au fost puse la dispoziția CVMP în total cinci evaluări diferite privind riscurile de mediu ale medicamentelor care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la purcei timp de 2-6 săptămâni, în concentrații cuprinse între 2 500 și 3 100 ppm oxid de zinc adăugat în furaje.

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

CVMP consideră că patru dintre cele cinci evaluări ale riscurilor de mediu prezintă o serie de deficiențe în evaluarea riscurilor și, prin urmare, nu pot fi folosite în susținerea evaluării raportului beneficiu-risc. Cu toate acestea, CVMP dorește să remarce faptul că, deși evaluările respective nu mai sunt luate în considerare, rezultatul a două dintre ele indică și existența unui risc ($PEC/PNEC \geq 1$) pentru singurele compartimente evaluate (sol și ape de suprafață). Pentru celelalte două nu s-au furnizat date din studii de fază II.

În consecință, CVMP consideră că evaluarea riscurilor de mediu prezentată în cursul procedurii de sesizare inițiată pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108) este fundamentată științific și recomandă utilizarea acesteia pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare.

Evaluarea efectelor

În realizarea propriei evaluări a efectelor, mai mulți deținători ai autorizațiilor de punere pe piață au făcut trimitere la Raportul Uniunii Europene de evaluare a riscurilor (EU RAR) privind zincul (2010)¹². Valorile PNEC menționate în acest raport sunt considerate fiabile și, prin urmare, sunt adecvate pentru a fi utilizate pentru caracterizarea riscului la medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la animalele de la care se obțin produse alimentare. Totuși, de la finalizarea procesului de căutare a datelor pentru EU RAR (2010) au devenit disponibile mai multe date care au fost folosite de unii dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru stabilirea (rafinarea) valorilor PNEC pentru compartimentele de mediu relevante. Nu toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat informațiile necesare pentru validarea caracterului adecvat al acestor studii suplimentare pentru rafinarea valorilor PNEC. Unul dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, Huvepharma, a prezentat totuși sinteze solide ale studiilor suplimentare evaluate *inter pares* utilizate pentru evaluarea efectului, care nu au fost incluse în EU RAR (2010), inclusiv o concluzie privind fiabilitatea și validitatea fiecărui studiu. În consecință, CVMP a considerat că valorile PNEC propuse de Huvepharma, în calitate de deținător al autorizației de punere pe piață, pot fi utilizate pentru caracterizarea riscurilor [calculul coeficienților de risc (CR)] pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la animale de la care se obțin produse alimentare.

Expunere: acumularea, biodisponibilitatea și modelul de calcul al concentrațiilor de zinc în mediu

Este recunoscut faptul că, din cauza proprietăților fizico-chimice ale zincului (nevolatil și nedegradabil), aplicarea continuă a dejecțiilor provenite de la animale tratate pe terenul din cadrul exploatațiilor de creștere intensivă a porcilor va cauza creșterea treptată a concentrațiilor de zinc din stratul de sol vegetal, urmată în timp de o creștere în alte compartimente relevante. Prin urmare, va fi doar o problemă de timp până când valorile PNEC din aceste compartimente vor fi depășite.

Un aspect esențial al procesului de evaluare a riscurilor de mediu determinate de metale o constituie stabilirea biodisponibilității acestora. Pentru fiecare compartiment (sol, apă și sedimente), biodisponibilitatea zincului depinde de diferiți factori biotici și abiotici. În compartimentul acvatic, biodisponibilitatea zincului în apă a fost prognozată cu ajutorul instrumentului de evaluare a biodisponibilității metalelor (Agenția de Mediu din Regatul Unit)¹³, o versiune ușor de folosit a modelului ligandului biotic, un model care se utilizează pentru a prognoza metalele biodisponibile în raport cu diferite specii acvatice (alge, dafnia și pești) folosit și bine documentat în numeroase studii evaluate *inter pares* pentru zinc, iar datele au fost utilizate în EU RAR pentru zinc (2010). Instrumentul de evaluare a biodisponibilității metalelor necesită mai puține date de intrare decât modelul ligandului biotic pentru a prognoza biodisponibilitatea zincului în apă și poate fi utilizat pentru a calcula valorile PNEC specifice fiecărui amplasament. Instrumentul de evaluare a biodisponibilității metalelor se

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

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

bazează pe rezultatele modelelor ligandului biotic pentru zinc și pe setul de date utilizat la determinarea standardului de calitate a mediului pentru zinc, singurele date de intrare necesare fiind pH-ul apei, valoarea carbonului organic dizolvat și concentrația calciului dizolvat, însă fără a ține cont de prezența altor ioni care ar putea afecta speciația zincului și, prin urmare, biodisponibilitatea acestuia.

În sol, biodisponibilitatea în compartimentul terestru este determinată de proprietăți precum pH-ul, conținutul de carbon organic, capacitatea de schimb de cationi și conținutul de argilă. Frația de zinc biodisponibilă în soluri este redusă (<1%). Cei mai importanți factori pentru stabilirea biodisponibilității (și astfel a ecotoxicității) din soluri sunt tipul de sol și intervalul dintre depunerea de zinc în sol și analiza toxicității („îmbătrânirea”). De exemplu, solurile contaminate de-a lungul unei perioade îndelungate de timp prezintă un nivel redus de toxicitate în comparație cu solurile proaspăt îmbogățite. În consecință, s-a stabilit un factor de „îmbătrânire” de 3, care se utilizează în calculul valorilor PNEC specifice amplasamentului. Calculul valorilor PNEC specifice amplasamentului pentru Guta s-a realizat cu ajutorul unui instrument Excel de calculare a valorilor PNEC pentru sol (dezvoltat de Arche Consulting)¹⁴, care cuprinde parametri relevanți pentru stabilirea biodisponibilității zincului în sol, precum pH-ul, conținutul de material organic și de argilă, precum și capacitatea de schimb de cationi.

În ceea ce privește sistemele sedimentare, întrucât valoarea concentrației predictibile în mediu (PEC) la nivelul sedimentelor a fost extrapolată (EU RAR, 2010), s-au produs modificări semnificative în modul de stabilire a valorilor concentrației în sedimente. Se consideră că biodisponibilitatea metalelor în sedimente se poate prognoza prin măsurarea conținutului de sulfuri acide volatile (acid volatile sulphide - AVS) și de metale extrase simultan (simultaneously extracted metal - SEM) din sediment. Alți parametri care afectează (reduc) biodisponibilitatea zincului în sedimente sunt prezența fazelor minerale precipitate, de exemplu, oxizi/hidroxizi de fier și oxizi de mangan, precum și conținutul de materie organică din sedimente. Zincul formează o legătură puternică cu AVS și devine non-biodisponibil, ceea ce permite efectuarea unei corecții privind evaluarea expunerii pentru biodisponibilitatea metalelor în sistemele sedimentare (ECHA 2014)¹⁵. AVS sunt produse de bacteriile din sedimentele anoxice. La momentul elaborării EU RAR (2010) pentru zinc existau prea puține date privind efectele sau expunerea pentru a permite justificarea efectului acestor doi parametri (AVS/SEM) asupra biodisponibilității zincului în sedimente. În consecință, nu s-a ținut cont de biodisponibilitate la calcularea expunerii (stabilirea PEC), ceea ce a dus la evaluarea riscului fără a ține cont de fracția biodisponibilă a zincului, ci de concentrațiile totale de zinc (biodisponibil și non-biodisponibil). Astfel, în cazul existenței unui exces de AVS și al formării sulfurilor de zinc, valoarea PNEC poate fi considerabil depășită înainte de observarea oricăror efecte adverse. Referitor la PNEC specific fiecărui amplasament, biodisponibilitatea din sedimente poate fi corectată în funcție de conținutul AVS/SEM din sedimente, dacă sunt disponibile datele necesare; totuși, aceste date sunt rare. Prin urmare, deși biodisponibilitatea poate fi corectată atât pentru sol, cât și pentru apele de suprafață, în această evaluare a riscului de mediu nu a fost posibilă o corecție pentru calculul valorilor PEC din sedimente.

Dat fiind faptul că ghidurile VICH și CVMP^{16,17,18} privind faza II de evaluare a riscului de mediu pentru medicamentele de uz veterinar nu sunt elaborate în mod specific pentru moleculele anorganice, multe dintre ipotezele și modelele de expunere prezentate în aceste ghiduri nu sunt adecvate pentru o

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](#)

substanță de tipul zincului. De asemenea, comitetul consideră că variabilitatea caracteristicilor solului (adică tipurile de sol) produce variații în ceea ce privește evoluția și comportamentul zincului. În mod ideal, evaluarea expunerii ar fi trebuit să abordeze acest aspect și să fi luat în considerare situația cea mai defavorabilă în mod realist în privința respectivelor compartimente de mediu receptoare. CVMP a considerat că majoritatea evaluărilor riscurilor prezentate pentru produsele care au ridicat motive de îngrijorare au demonstrat deficiențe în ceea ce privește modelele de evoluție utilizate. Huvepharma, deținător al autorizației de punere pe piață, a prezentat o abordare pragmatică în cadrul evaluării expunerii privind Gutal și a ținut cont de rezultatele obținute prin utilizarea unui model folosit de către EFSA [modelul dinamic intermediar pentru metale (IDMM), elaborat de Monteiro *et al.* (2010)]¹⁹ pentru estimarea expunerii mediului la utilizarea oxidului de zinc ca aditiv furajer.

IDMM prognozează bilanțul masic al metalelor pe termen lung, cu date de intrare (de exemplu, utilizarea medicamentelor de uz veterinar) și rezultate (de exemplu, preluarea în culturi, îmbătrânirea) definite și concluzionează că zincul se va acumula în sol ca urmare a aplicării continue pe teren a dejecțiilor de la animalele tratate, solurile nisipoase acide fiind cele mai vulnerabile din cauza tendinței pe care o au de acumulare a zincului mult mai rapid față de alte tipuri de soluri, precum și din cauza capacității lor mai mari de drenaj și de deversare a zincului în apele de suprafață. Există o serie de incertitudini asociate cu utilizarea IDMM pentru prognozarea expunerii mediului la zincul rezultat din utilizarea medicamentelor de uz veterinar, cum ar fi efectele hidrologice, ale carbonului organic dizolvat și ale îmbătrânirii metalului. În plus, întrucât modelul nu a fost pus la dispoziția CVMP, relevanța parametrilor de intrare implicați nu a putut fi evaluată, iar modelul nu a putut fi aplicat cu folosirea datelor privind ratele specifice de aplicare pentru zinc. Prin urmare, valoarea expunerii folosind ratele de aplicare considerate relevante pentru utilizarea medicamentelor de uz veterinar care conțin zinc se calculează pe baza ratelor de încărcare predefinite din IDMM. Totuși, în cazul unor rate de aplicare superioare celor raportate prin utilizarea IDMM (EFSA, 2012)²⁰ este necesară extrapolarea, iar relația dintre rata de încărcare cu zinc și valorile PEC calculate prin IDMM nu este liniară, ceea ce ar putea pune la îndoială validitatea valorilor PEC extrapolate la ratele cele mai mari de aplicare a zincului. În pofida acestor incertitudini și în absența unei soluții mai bune, se consideră că IDMM se poate utiliza pentru realizarea unei evaluări rezonabile a riscurilor de mediu ridicate de utilizarea Gutal sau a oricărui alt medicament de uz veterinar care conține zinc. În plus, validarea IDMM s-a realizat prin compararea prognozelor modelului cu datele de monitorizare publicate privind aplicările de zinc. Deși datele disponibile au fost limitate, rezultatele demonstrează că, pentru soluri, concentrațiile de zinc au fost prognozate cu acuratețe, precizia fiind însă mai redusă în ceea ce privește apele de suprafață și sedimentele. În plus, întrucât pentru evaluarea expunerii la zinc realizată de EFSA s-a ținut cont de IDMM, acesta poate fi considerat relevant și pentru evaluarea medicamentelor de uz veterinar din punct de vedere al evaluării expunerii mediului.

Evaluarea riscurilor

Pe baza datelor obținute pentru Gutal, pentru evaluarea riscurilor aferente fiecărui compartiment ca urmare a aplicării îndelungate a dejecțiilor animaliere pe teren, s-a realizat o comparație între valorile PEC și PNEC pentru fiecare scenariu FOCUS²¹ la trei momente diferite (anii: 2020, 2040, 2060), folosindu-se două rate de aplicare: o rată de aplicare de 7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹ și o rată de aplicare scăzută de 4 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹. S-a optat pentru ratele respective deoarece au fost cele raportate în studiul realizat de Monteiro *et al.* (2010) asupra aditivilor furajeri care conțin oxid de zinc și nu reprezintă cel mai pesimist scenariu pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc, care s-ar situa în intervalul 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. La nivelul compartimentelor terestru și acvatic s-a identificat

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](#)

un risc ($CR > 1$) în 4 din 19 scenarii și în 5 din 15 scenarii începând cu anul 2060, pentru cazul pesimist și, respectiv, pentru rata scăzută de aplicare. În cazul a două dintre scenariile FOCUS (soluri acide, nisipoase) CR sunt > 1 pentru ambele rate de încărcare la toate momentele evaluate. S-a identificat un risc pentru toate scenariile FOCUS pentru sedimente, pentru ambele rate de încărcare și la fiecare dintre momentele evaluate. Rezultatele evaluării riscului de mediu pentru Gutal reflectă concluziile EFSA privind zincul, și anume existența unui posibil motiv de îngrijorare pentru mediu în ceea ce privește compartimentul acvatic (inclusiv cel sedimentar), cele mai vulnerabile la aceste procese fiind solurile acide, nisipoase și bine drenate.

Pentru a indica mai bine riscurile pe care le implică utilizarea Gutal la ratele de aplicare considerate foarte relevante, de $8,2 \text{ kg de zinc ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $7,2 \text{ kg de zinc ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, $3,3 \text{ kg de zinc ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ și $2,8 \text{ kg de zinc ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, CR au fost extrapolați (liniar) din ratele de aplicare de 4 și 7 kg de zinc $\text{ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$. Această extrapolare liniară este discutabilă, deoarece procesele implicate nu sunt liniare. Informațiile furnizate indică existența unor erori, mai pregnante în cazul compartimentului sedimentar și la încărcări reduse. În pofida acestor incertitudini, având în vedere natura substanței active, de moleculă anorganică, precum și dificultățile identificate pe parcursul întregii proceduri de soluționare a cererii în ceea ce privește evaluarea riscurilor de mediu pentru un compus „din afara” versiunii actuale a ghidului CVMP/VICH, se poate accepta faptul că valorile PEC estimate, extrapolate pe baza rezultatelor IDMM, reflectă în mod rezonabil expunerea mediului pentru a fi utilizate în caracterizarea riscurilor pentru Gutal.

Cu toate că nu se pot verifica valorile PEC pentru fiecare compartiment, deoarece IDMM nu a fost prezentat, acestea par în general destul de prudente, întrucât s-a avut în vedere un scenariu pesimist rezonabil de expunere, și anume aplicarea continuă a dejecțiilor animaliere nediluate până în anul 2060. În ceea ce privește în mod specific valorile PEC pentru sedimente, nu s-a ținut cont de factorii de acumulare (de exemplu, depunerea, resuspensia și îngroparea zincului) și se presupune că sedimentele aflate în suspensie sunt reprezentative pentru sedimentul depus, neținându-se cont de nivelurile de sulfuri acide volatile. Acestea din urmă pot reduce biodisponibilitatea zincului și, în pofida variabilității nivelurilor, valorile PNEC pot fi considerabil depășite în cazul formării de sulfuri de zinc,, înainte să se observe efectele adverse.

Asocierea unor PNEC prudente (care nu țin cont de biodisponibilitate) și PEC poate conduce la o supraestimare a riscului datorat zincului în sedimente. Valorile PEC cele mai precise determinate prin IDMM sunt cele obținute pentru compartimentul sol, nivelul de certitudine fiind mai scăzut pentru apele de suprafață și în continuare pentru sedimente. Cu toate acestea, este evident că CR vor fi depășite pentru toate compartimentele de mediu, fie imediat (sedimente), fie ulterior (sol și ape subterane și ape de suprafață), iar aceste riscuri trebuie avute în vedere. Dat fiind faptul că zincul este un metal, nu sunt valabile ipotezele generale aplicabile de obicei cu privire la degradare; prin urmare, odată depășite concentrațiile critice, riscul va fi dificil de remediat.

În general, este clar că utilizarea continuă, pe termen lung, a medicamentelor de uz veterinar care conțin zinc va determina introducerea treptată a zincului în mediu. Indiferent de model și de ratele de aplicare utilizate se prognozează un risc de mediu ($CR \geq 1$) și, în cazul aplicării pe teren a dejecțiilor provenite de la porci tratați cu medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc, apariția riscului la nivelul tuturor compartimentelor de mediu este doar o chestiune de timp.

Pe parcursul procedurii de sesizare inițiate pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108) nu au fost disponibile studii de teren de susținere privind acumularea de zinc în soluri. În scopul acestei proceduri de sesizare și pentru a sprijini evaluarea riscului privind zincul, rezultat din administrarea orală a acestuia ca medicament de uz veterinar la

animale de la care se obțin produse alimentare, Bak *et al.* (2015)²² a efectuat o analiză privind o perioadă de 28 de ani de aplicare a dejecțiilor lichide provenite de la porci. Datele au demonstrat că aplicarea pe sol a dejecțiilor lichide provenite de la porci a dus la creșterea semnificativă a concentrațiilor de zinc din sol, în special în ultima perioadă monitorizată (1998-2014). În 45 % din totalul probelor de sol, valorile PNEC erau deja depășite. În solurile nisipoase, valorile PNEC erau depășite în 66 % din totalul cazurilor. Trebuie remarcat faptul că în acest studiu nu s-a analizat biodisponibilitatea, însă valorile PNEC utilizate au fost mai mari (cazul mai puțin defavorabil) decât cele raportate în EU RAR și că aplicarea anuală a dejecțiilor animaliere a fost de 140 kg/N/ha/an, valoare inferioară cazului mai puțin defavorabil al limitei europene pentru soluri sensibile, de 170 kg/N/ha/an. În plus, autorii au concluzionat că utilizarea curentă a zincului în producția de porcine în Danemarca poate duce la eluvionarea zincului din terenurile fertilizate cu dejecții lichide provenite de la porci în compartimentele acvatice, în concentrații care pot prezenta risc pentru speciile acvatice. Studiul danez de monitorizare la nivel național confirmă rezultatele obținute prin aplicarea IDMM și a ghidurilor CVMP, conform cărora utilizarea medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc duce la mărirea semnificativă a concentrațiilor de zinc din sol (fapt reflectat în final în concentrațiile din apă). De fapt, utilizarea medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc contribuie cu aproximativ 30 % la cantitatea totală de zinc prezentă în dejecțiile animaliere. Pentru acest aport individual de 30 % s-a identificat deja un risc pentru solurile din Danemarca.

Măsuri de reducere a riscului

Cu toate că există incertitudini privind extrapolarea liniară a rezultatelor IDMM, se consideră că valorile PEC extrapolate din rezultatele IDMM reflectă în mod „rezonabil” expunerea mediului, acestea putând fi utilizate pentru caracterizarea riscurilor prezentate de medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare. În prezent nu se cunoaște cu certitudine care este scenariul de expunere cel mai pesimist, în mod rezonabil, în ceea ce privește rata de aplicare a dejecțiilor animaliere. Cu toate acestea, pentru fiecare compartiment au fost identificate riscuri pentru anumite scenarii, la fiecare rată de aplicare investigată. Având în vedere utilizarea acestor produse, normele actuale ale UE și bunele practici agricole privind împrăștierea dejecțiilor animaliere, modul de îngrijire a animalelor țintă și gestionarea dejecțiilor animaliere, nu se poate garanta că măsurile propuse pentru reducerea riscurilor (diluarea dejecțiilor animaliere și distanța față de apele de suprafață), deși sunt conforme cu ghidul CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) și au fost recomandate pentru procedura de sesizare inițiată pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108) pentru a reduce acumularea zincului în fiecare compartiment de mediu, pot să elimine efectiv riscurile de mediu, iminente sau viitoare, identificate în urma evaluării riscurilor; prin aplicarea măsurilor menționate se va realiza doar amânarea acumulării cantității totale de zinc în mediu (adică a momentului în care PEC va depăși PNEC). Acest lucru nu este valabil doar în cazul unităților zootehnice în care nu se poate realiza diluarea dejecțiilor animaliere, ci și în cel al unităților zootehnice care au această capacitate. Cu toate că, în cursul procedurii de sesizare pentru Gutal menționate mai sus, posibilitatea de a nu împrăști dejecțiile animaliere pe aceeași suprafață de teren în fiecare an, pentru a încetini acumularea zincului, a fost considerată o măsură posibilă de reducere a riscurilor și în pofida faptului că aceasta respectă criteriile stabilite prin documentul de reflecție al CVMP privind măsurile de reducere a riscurilor²³, măsura în cauză se poate dovedi dificil de adoptat în practică, nu numai în cazurile în care nu există posibilitatea aplicării dejecțiilor animaliere tratate pe suprafețe de teren diferite, ci și din cauza comerțului cu dejecții

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](#)

animaliere între statele membre și a posibilității ca dejecțiile animaliere cu concentrații mari de oxid de zinc să fie utilizate pe tipuri de sol sensibile.

În ceea ce privește măsura de reducere a riscului care constă în respectarea reglementărilor locale sau naționale privind distanța minimă permisă la care trebuie împrăștiate dejecțiile animaliere față de apele de suprafață, CVMP a considerat că măsura ar fi aplicabilă numai pentru prevenirea pătrunderii directe în cursurile de apă, dar nu ar influența pătrunderea zincului în apa de suprafață și în apa potabilă prin procese de eluvionare și de scurgere.

În consecință, având în vedere datele generale disponibile, CVMP consideră că riscurile de mediu identificate prin acumularea continuă anuală în sol a zincului provenit din împrăștierea dejecțiilor animaliere pe terenurile agricole nu pot fi controlate în mod eficace prin aplicarea celor două măsuri de reducere a riscurilor prezentate mai sus. Măsurile de reducere a riscurilor de mai sus nu vor face decât să amâne apariția riscurilor identificate la nivelul tuturor compartimentelor de mediu, dacă se vor aplica pe teren dejecțiile provenite de la porci tratați cu medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc.

Riscurile de (co-)selecție a bacteriilor rezistente

Potrivit unor date publicate recent, zincul utilizat în creșterea animalelor ar putea promova răspândirea rezistenței la antibiotice determinate de co-rezistență. Mai multe studii publicate au demonstrat (prin experimente *in vivo* sau prin investigarea unor izolate de mediu) existența unei corelații între adaosul unor doze mari de zinc în furaje și prevalența rezistenței la antimicrobiene. Totuși, importanța acestor constatări pentru sănătatea animală și sănătatea publică rămâne neclară din cauza lacunelor din cunoștințele disponibile.

Utilizarea mai redusă a agenților antimicrobieni în tratarea diareei post-întărcare la purcei poate reduce presiunea de selecție pentru dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene. Însă în cazul de față reducerea potențială a utilizării agenților antimicrobieni ca urmare a folosirii oxidului de zinc nu este considerată un „beneficiu suplimentar”. Utilizarea oxidului de zinc poate promova selecția unor bacterii care manifestă rezistență la zinc. S-a dovedit prezența genei de rezistență la zinc *czrC* la nivelul SCCmec a *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină (MRSA) și s-a dovedit că utilizarea zincului determină co-selecția MRSA care transportă gena respectivă (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Cu toate acestea, creșterile prevalenței MRSA în timpul administrării de oxid de zinc la purcei par a fi parțial tranzitorii (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Adaosul de zinc poate influența în mod direct și profilurile de rezistență la antimicrobiene ale bacteriilor, prin intermediul altor mecanisme, potrivit studiilor pe *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Sunt necesare însă mai multe studii pentru completarea datelor lipsă din acest domeniu și confirmarea acestor efecte.

În prezent, nu este disponibilă o evaluare detaliată a riscurilor care să analizeze riscul (riscurile) asociat(e) cu co-selecția pentru rezistența la antimicrobiene ca urmare a utilizării oxidului de zinc. Prin urmare, în absența mai multor date nu este posibilă caracterizarea suplimentară a riscului pentru sănătatea publică și a animalelor. Datele prezentate identifică un pericol pentru sănătatea umană și animală, dar în prezent riscul respectiv nu poate fi cuantificat.

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. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Evaluarea beneficiului

Beneficii terapeutice directe

Datele prezentate susțin utilizarea medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru prevenirea diareei post-întărcare la purcei, la doza de 100 mg/kg greutate corporală/zi (echivalentul a 2 500 ppm zinc în furaje), timp de 14 zile. Datele disponibile nu au cuprins un studiu BPC de teren, multicentric, realizat în mai multe zone geografice din Europa și pe animale care să reprezinte întreaga gamă de practici de creștere a animalelor.

Durata recomandată de administrare

Informațiile disponibile susțin administrarea timp de 2-14 zile pentru prevenirea diareei post-întărcare la purcei. Se pare că administrarea timp de o săptămână nu este suficient de eficace și nici administrarea pe perioade mai lungi de 14 zile nu se justifică.

Durata efectului protector

Durata efectului protector a fost investigată într-un singur studiu [Johansen *et al.* (2007)], în care perioada de urmărire a fost de aproximativ 41 de zile. După oprirea adăugării oxidului de zinc în ziua 14, în furaje s-au adăugat însă acizi și, în consecință, în perioada de urmărire nu au putut fi evaluate efectele fiecărei componente. Prin urmare, menținerea efectului benefic al oxidului de zinc după întreruperea tratamentului rămâne neclară.

Stabilirea condițiilor specifice

- În majoritatea studiilor prezentate nu s-a stabilit etiologia diareei observate. Prin urmare, acțiunea specifică (asupra anumitor agenți patogeni) sau cea nespecifică (acțiunea locală asupra tractului digestiv) nu a fost pe deplin elucidată încă. În aceste condiții, se pare că indicația trebuie să se limiteze la prevenirea diareei post-întărcare nespecifice, adică a diareei induse de practica întărcării în anumite condiții de creștere. Cu toate acestea, riscul potențial de utilizare excesivă a oxidului de zinc se menține, deoarece este imposibil să se anticipeze la ce animale va apărea diareea, întrucât unele cazuri de diaree la întărcare se manifestă numai în forme tranzitorii și ușoare, fără impact asupra stării generale de sănătate a animalelor.
- Pe baza studiilor furnizate, eficacitatea conținutului ridicat de oxid de zinc în furaje a fost demonstrată la purceii întărcați în vârstă de 3-4 săptămâni, în anumite condiții de creștere (creștere intensivă, adăpostire în clădiri, grupare în țarcuri cu purcei din fătări/de origini diferite, separare prematură de scroafă, tranziție bruscă de la alăptare la hrănirea cu furaje pe bază de cereale). Nu sunt documentate nici eficacitatea la purceii întărcați mai târziu, nici eficacitatea în condiții de creștere mai puțin intensivă.
- În absența unui studiu de teren multicentric realizat la nivelul întregii Europe în conformitate cu BPC pentru testarea eficacității acestor produse în diferite condiții de teren, nu este posibilă o definire mai precisă a indicației decât „diaree post-întărcare” și nici formularea unei concluzii privind eficacitatea produselor în situațiile în care sunt implicați unul sau mai mulți agenți patogeni specifici și nici în situații diferite de cea a purceilor întărcați în vârstă de 3-4 săptămâni, de exemplu. În prezent, este încă dificil să se definească în ce situații produsele care conțin oxid de zinc sunt benefice și în ce situații nu prezintă beneficii.

Tratamentul diareei post-întărcare la purcei

În absența datelor, indicația „tratamentul diareei post-întărcare la purcei” nu este susținută.

Asocierea oxid de zinc-colistină/sulfaguanidină

Datele prezentate nu justifică asocierile oxidului de zinc, recomandat pentru prevenirea diareii nespecifice în perioada post-întărcare, cu nicio substanță antimicrobiană recomandată pentru tratamentul și metafilaxia diareii induse de unul sau mai mulți agenți patogeni țintă.

Beneficii suplimentare

Reducerea utilizării antibioticelor în general

Oxidul de zinc este autorizat de mai mulți ani în mai multe state membre ale UE, iar experiența unora dintre aceste țări sugerează că utilizarea oxidului de zinc poate fi corelată cu o scădere a utilizării colistinei mai puțin semnificativă decât era preconizat; în plus, este posibil ca zincul utilizat în creșterea animalelor să dețină un rol în creșterea prevalenței rezistenței la antibiotice ca urmare a co-rezistenței.

Au fost prezentate puține date privind efectul potențial al folosirii oxidului de zinc asupra utilizării mai reduse a antibioticelor, prin urmare nu se pot formula concluzii în acest sens.

Evaluarea riscurilor

Rezistența la antimicrobiene

Potrivit unor date publicate recent, zincul utilizat în creșterea animalelor ar putea promova răspândirea rezistenței la antimicrobiene (MRSA) determinată de --rezistență. Mai multe studii publicate au demonstrat (prin experimente *in vivo* sau prin investigarea unor izolate de mediu) existența unei corelații puternice între adaosul unor doze mari de zinc în furaje și creșterea prevalenței bacteriilor rezistente la antibiotice. Se pare că oxidul de zinc administrat în doze mari are capacitatea de co-selecție pentru rezistența la antimicrobiene, fenomen demonstrat *in vivo* pentru LA-MRSA ST398. Aceste efecte au fost însă observate numai în timpul tratamentului precoce.

În prezent, nu este disponibilă o evaluare detaliată a riscurilor care să analizeze riscul (riscurile) asociat(e) cu co-selecția pentru rezistența la antimicrobiene ca urmare a utilizării oxidului de zinc. Prin urmare, în absența mai multor date nu este posibilă caracterizarea suplimentară a riscului pentru sănătatea publică și a animalelor. Datele prezentate identifică un pericol pentru sănătatea umană și animală, dar în prezent riscul respectiv nu poate fi cuantificat.

Toleranță

A fost realizat un studiu privind siguranța animalelor țintă la doza recomandată (100 mg/kg greutate corporală/zi, timp de 14 zile), în urma căruia nu s-au observat efecte secundare semnificative. La o doză mai mare (crescută de 3 ori și administrată timp de 28 de zile), au fost observate efecte secundare semnificative (impact asupra ratei de creștere, semne clinice). Marja de siguranță poate fi considerată ca fiind sub de 3 ori doza recomandată.

Mediu

Datele indică faptul că aplicarea anuală a dejecțiilor animaliere provenite de la unități zootehnice în care animalele sunt tratate cu medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc determină creșterea treptată și continuă a cantității de zinc din sistemele de sol, apă și sedimente. Din cauza naturii intrinsece a zincului (nevolatil și nedegradabil), posibilitatea ca valorile PNEC să fie la un moment dat depășite ca rezultat al aplicării continue și îndelungate pe teren a dejecțiilor provenite de la animale tratate reprezintă un motiv de îngrijorare semnificativ pentru mediu, în special în cazul celor mai vulnerabile tipuri de sol (soluri acide, cu drenaj liber, nisipoase) și pentru organismele din compartimentele acvatice. În cadrul prezentei evaluări, această creștere a concentrațiilor de zinc din sol și riscurile aferente identificate pentru compartimentele respective a fost stabilită ținând cont numai de expunerea la zincul provenit din medicamentele de uz veterinar. Pentru această evaluare a riscurilor de mediu nu s-a ținut cont de alte concentrații potențiale de expunere, cum ar fi cele provenite din

aditivii furajeri care conțin zinc sau din alte surse industriale. În prezent, contaminarea sistemelor de sol și apă cu metale grele, precum zincul, este dificil de remediat cu tehnologiile existente. CVMP admite faptul că o fracțiune din zincul acumulat în sol prin aplicările de dejecții animaliere este preluată de plante și că poate fi mineralizată și reținută în particulele de sol, pierzându-și astfel disponibilitatea.

În condițiile menținerii practicilor actuale și în viitorul apropiat, aplicarea continuă a dejecțiilor provenite de la animale tratate va determina apariția, până în anul 2060, a unor riscuri de mediu (definite prin valori $CR > 1$), dovedite în 4 din 19 scenarii pentru sol, în 5 din 15 scenarii pentru apele de suprafață și în fiecare dintre cele 15 scenarii pentru sedimente. Pentru o dată mai apropiată (anul 2020), s-a identificat un risc pentru două dintre cele 15 scenarii pentru apele de suprafață (soluri acide, nisipoase) și pentru toate cele 15 scenarii pentru sedimente. Cu toate acestea, trebuie precizat că nivelul de incertitudine în caracterizarea riscurilor pentru sedimente este considerabil mai mare decât în cazul solului sau al apelor de suprafață, deoarece a fost dificil să se țină cont de aspectele privind biodisponibilitatea.

Această tendință de acumulare în solurile agricole a zincului provenit din utilizarea veterinară a oxidului de zinc a fost raportată recent în studiul realizat de Bak *et al.* (2015). În acest raport, datele de monitorizare a solului din Danemarca au demonstrat că utilizarea pe soluri a dejecțiilor lichide provenite de la porci a dus la creșterea semnificativă a concentrațiilor totale de zinc din sol, în special în ultima perioadă de monitorizare, 1998-2014. În 45 % din totalul probelor de sol, valorile PNEC erau deja depășite. În solurile nisipoase, valorile PNEC erau depășite în 66 % din totalul cazurilor. Trebuie menționat faptul că valorile PNEC utilizate în acest studiu sunt adaptate la situațiile din Danemarca, ele putând fi mai mici (caz și mai pesimist) în alte părți ale Europei cu tipuri diferite de sol. De asemenea, autorii raportului au concluzionat că utilizarea actuală a zincului în producția de porcine din Danemarca poate duce la eluvionarea în compartimente acvatice a zincului din terenurile fertilizate cu dejecții lichide provenite de la porci, în concentrații care pot prezenta un risc pentru speciile acvatice.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

În unele scenarii au fost identificate riscuri pentru toate compartimentele la ratele de aplicare investigate. Având în vedere utilizarea acestor produse, normele actuale ale UE și bunele practici agricole (BPA) privind împrăștierea dejecțiilor animaliere, modul de îngrijire a animalelor țintă și gestionarea dejecțiilor animaliere, nu se poate garanta că măsurile de reducere a riscurilor propuse mai sus, deși sunt conforme cu ghidul CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) și au fost propuse pentru procedura de sesizare inițiată pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108) în vederea reducerii acumulării de zinc în fiecare compartiment de mediu, pot să elimine efectiv riscurile de mediu, iminente sau viitoare, identificate în urma evaluării riscurilor; prin aplicarea măsurilor menționate se va realiza doar amânarea acumulării cantității totale de zinc în mediu (adică a momentului în care PEC va depăși PNEC). Acest lucru nu este valabil doar în cazul unităților zootehnice în care nu se poate realiza diluarea dejecțiilor animaliere, ci și în cel al unităților zootehnice care au această capacitate. În cursul procedurii pentru Gutal, menționată anterior, posibilitatea de a nu împrăști dejecțiile animaliere pe aceeași suprafață de teren în fiecare an, pentru a încetini acumularea zincului, a fost considerată o măsură posibilă de reducere a riscurilor. Deși este în conformitate cu criteriile stabilite de documentul de reflecție al CVMP privind măsurile de reducere a riscurilor, această măsură se poate dovedi dificil de adoptat în practică, nu numai în cazurile în care nu există posibilitatea aplicării dejecțiilor animaliere tratate pe suprafețe de teren diferite, ci și din cauza comerțului cu dejecții animaliere între statele membre și a posibilității ca dejecțiile cu concentrații mari de oxid de zinc să fie utilizate pe tipuri de sol sensibile.

În ceea ce privește măsura de reducere a riscurilor care constă în respectarea reglementărilor locale sau naționale privind distanța minimă permisă față de apele de suprafață la care trebuie împrăștiate dejecțiile animaliere, CVMP a considerat că măsura ar fi aplicabilă numai pentru prevenirea pătrunderii

directe în cursurile de apă, dar nu ar influența pătrunderea zincului în apa de suprafață și în apa potabilă prin procese de eluvionare și de scurgere.

În consecință, CVMP consideră că riscurile de mediu identificate prin acumularea anuală în sol a zincului provenit din împrăștierea dejecțiilor animaliere pe terenurile agricole nu pot fi controlate exclusiv prin măsurile de reducere a riscurilor menționate anterior. Chiar și în condițiile aplicării măsurilor de reducere a riscurilor de mai sus, apariția riscurilor în toate compartimentele de mediu este doar o chestiune de timp dacă se vor aplica pe teren dejecții provenite de la porci tratați cu medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Oxidul de zinc este considerat benefic pentru prevenirea diareei post-întărcare la purcei (adică reducerea incidenței diareei în perioada post-întărcare). Acest efect benefic al oxidului de zinc a fost demonstrat la o doză de 100 mg/kg greutate corporală/zi (echivalentul a 2 500 ppm în furaje), administrată timp de 12-14 zile de la întărcare.

Datele furnizate nu susțin tratamentul curativ al diareei post-întărcare la purcei.

Marja de siguranță pentru animalele țintă la doza prezentată mai sus este relativ mică, însă acceptabilă.

Potrivit unor date publicate recent, zincul utilizat în creșterea animalelor ar putea mări prevalența bacteriilor rezistente la antibiotice din cauza co-selecției de gene de rezistență la antimicrobiene. Mai multe studii publicate au demonstrat, în cursul experimentelor *in vivo* sau prin investigarea unor izolate de mediu, existența unei corelații între adaosul unor doze mari de zinc în furaje și prevalența bacteriilor rezistente la antimicrobiene (LA-MRSA) sau a clonelor bacteriene multirezistente (*E. coli*). În prezent, nu este disponibilă o evaluare detaliată a riscurilor care să analizeze riscul (riscurile) asociat(e) cu co-selecția pentru rezistența la antimicrobiene ca urmare a utilizării oxidului de zinc. Prin urmare, în absența mai multor date nu este posibilă caracterizarea suplimentară a riscului pentru sănătatea publică și a animalelor. Datele prezentate identifică un pericol pentru sănătatea umană și animală, dar în prezent riscul respectiv nu poate fi cuantificat.

Din cauza acumulării de zinc au fost identificate riscuri pentru toate compartimentele de mediu, fie imediate (pentru sedimente, unele tipuri de soluri și de ape de suprafață), fie mai întârziate (pentru alte tipuri de soluri și pentru apele subterane și de suprafață). Deoarece zincul nu se degradează în mediu, odată formată, încărcătura de zinc în mediu este dificil de remediat cu tehnologiile existente.

CVMP consideră că riscurile de mediu identificate prin acumularea anuală în sol a zincului provenit din împrăștierea dejecțiilor animaliere pe terenurile agricole nu pot fi controlate prin măsuri de reducere a riscurilor.

Prin urmare, în cursul reuniunii sale din decembrie 2016, CVMP a considerat că raportul global beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare este negativ, întrucât beneficiile oxidului de zinc pentru prevenirea diareei la porci nu depășesc riscurile de mediu. Comitetul a recunoscut că există un risc de co-selecție pentru rezistență asociat cu utilizarea oxidului de zinc, dar în prezent acest risc nu poate fi cuantificat.

4. Procedura de reexaminare

Ca urmare a avizului CVMP din 8 decembrie 2016 privind această procedură de sesizare, mai mulți deținători ai autorizațiilor de punere pe piață [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. și Vetpharma Animal Health S.L.] au solicitat reexaminarea avizului CVMP.

Motivele detaliate pentru reexaminare ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață au fost prezentate înainte de 6 februarie 2017.

Unele dintre motivele pentru reexaminare invocate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață priveau aspecte de natură procedurală și juridică. Trebuie menționat faptul că CVMP este un comitet științific și că, atâta timp cât funcționează în cadrul legislației Uniunii care reglementează domeniul medicamentelor de uz veterinar, el nu poate discuta fondul specific al aspectelor procedurale și juridice ale procedurilor administrative prevăzute în legislație. Astfel, considerațiile procedurale și juridice nu sunt de competența CVMP; prin urmare, în cursul reexaminării prezentei proceduri de sesizare, CVMP a ținut cont numai de argumentele științifice invocate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ca motive pentru reexaminare.

În cele ce urmează se prezintă concluziile CHMP privind aspectele invocate în argumentele științifice ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață.

aniMedica GmbH

Argumentele științifice prezentate de aniMedica în susținerea reexaminării s-au concentrat asupra beneficiilor asociate cu utilizarea produselor lor (medicamente de uz veterinar care conțin sulfat de colistină și oxid de zinc), asupra riscurilor de (co-)selecție a genelor de rezistență și asupra riscurilor de mediu asociate cu utilizarea produselor lor.

Dozele medicamentelor de uz veterinar ale aniMedica (doză zilnică 1 g de produs la 5 kg greutate corporală, echivalentul a 5 mg sulfat de colistină și 96 mg oxid de zinc pe kg greutate corporală, timp de 5-7 zile) duc la o concentrație a oxidului de zinc în furaje de 3 000 ppm (aproximativ 2 400 ppm zinc). CVMP a confirmat faptul că, la acest nivel, oxidul de zinc nu poate fi considerat un simplu excipient și că, în plus, având în vedere cantitatea substanțială de oxid de zinc prezentă în produsele menționate anterior (Enteroxid N AMV aniMedica și aniMedica Enteroxid N), includerea acestei substanțe în categoria excipienților sau a substanțelor active nu este relevantă. De asemenea, purceii sunt înțărcați între 3 și 4 săptămâni (adică 7-8 kg), în condițiile în care se susține că produsele menționate anterior sunt indicate la porci cu greutate corporală de până la 40 kg. Nu se cunoaște relevanța clinică a oxidului de zinc pentru reducerea diareei cauzate de infecția cu *E. coli* la acești porci cu greutate mai mare. Comitetul a considerat că pentru reducerea diareei clinice ar fi suficient un medicament care conține numai colistină, folosit timp de șapte zile în strânsă legătură cu înțărirea, perioadă în care infecția cu *E. coli* constituie cauza principală de apariție a diareei. Trebuie menționat faptul că nu a fost disponibilă nicio informație care să susțină administrarea oxidului de zinc pe o perioadă de șapte zile. În studiile realizate cu un adaos de oxid de zinc la doza recomandată pe o perioadă de numai șapte zile, nu s-a demonstrat niciun efect semnificativ.

CVMP a considerat că nu se justifică asocierile oxidului de zinc, recomandat pentru prevenirea diareei nespecifice în perioada post-înțărare, cu nicio substanță antimicrobiană recomandată pentru tratamentul și metafilaxia diareei induse de unul sau mai mulți agenți patogeni țintă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață afirmă că motivele de îngrijorare privind rezistența la antimicrobiene asociată cu oxidul de zinc în doze mari nu se justifică în cazul produselor sale și că majoritatea motivelor de îngrijorare sunt ipotetice. CVMP nu acceptă aceste argumente, în condițiile în care produsele deținătorului autorizației de punere pe piață prezintă același risc proporțional de selecție a bacteriilor rezistente la antimicrobiene ca și produsele care conțin numai oxid de zinc.

CVMP nu poate susține afirmația deținătorului autorizației de punere pe piață conform căreia stabilirea riscurilor de mediu trebuie să se bazeze exclusiv pe luarea în considerare a condițiilor din Germania, deoarece produsele sunt autorizate la nivel național numai în acest stat membru. CVMP consideră că, din moment ce produsele cu denumirea Enteroxid intră sub incidența prezentei proceduri în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare, un astfel de argument nu este valabil. Deținătorul autorizației de punere pe piață formulează concluzia conform căreia cantitatea de oxid de zinc eliberată în mediu ca urmare a utilizării acestor produse în Germania este semnificativ inferioară celei provenite din alte produse vizate și sub încărcările anuale stabilite în Germania ca permise pentru eliberarea zincului în mediu. Cu toate acestea, deși deținătorul autorizației de punere pe piață susține că expunerea și încărcarea anuală provenite de la produsele sale sunt mai mici în comparație cu alte medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc, acesta nu a prezentat date care să susțină o evaluare cantitativă a riscurilor și nu a avut în vedere faptul că, deși concluzia sa privind eliberarea în mediu a unei cantități limitate de oxid de zinc a fost estimată pe baza utilizării acestor produse la porci în vârstă de 3-4 săptămâni (7-8 kg), produsele sale sunt indicate pentru porci de până la 40 kg greutate corporală, iar tratarea unor porci cu greutate mai mare ar mări și încărcarea mediului. În consecință, CVMP consideră că evaluarea riscurilor de mediu prezentată mai sus pentru toate produsele care conțin numai oxid de zinc este adecvată și pentru prognozarea riscurilor de mediu asociate cu utilizarea produselor cu denumirea Enteroxid în UE.

Huvepharma N.V.

Argumentele științifice prezentate de Huvepharma N.V. ca motiv pentru reexaminare s-au concentrat asupra riscurilor de mediu. CVMP nu este de acord cu argumentul deținătorului autorizației de punere pe piață conform căruia evaluarea inițială a raportului beneficiu-risc s-a finalizat cu un rezultat pozitiv pentru procedura inițiată pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMA/V/A/108). În cadrul procedurii de sesizare menționate mai sus, CVMP nu a efectuat o evaluare completă a raportului beneficiu-risc și, în timp ce beneficiile terapeutice ale medicamentului Gutal nu au fost analizate deoarece acesta este un medicament generic a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost acceptată, în cadrul procedurii inițiale de sesizare nu au fost evaluate nici calitatea, siguranța animalului țintă, impactul asupra siguranței utilizatorului în ceea ce privește dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene și reziduurile (dat fiind domeniul de aplicare al sesizării respective).

În ceea ce privește motivele de reexaminare, deținătorul autorizației de punere pe piață se concentrează asupra a ceea ce consideră a fi rezultate neconcludente ale unui studiu recent de monitorizare a solului, desfășurat în Danemarca (Bak *et al.* 2015). CVMP admite că studiul respectiv nu poate fi folosit ca atare pentru a dovedi existența unor riscuri de mediu determinate de utilizarea oxidului de zinc în producția de porci. Cu toate acestea, studiul susține seria de dovezi conform căroră utilizarea oxidului de zinc ca medicament de uz veterinar în creșterea porcilor va duce la o acumulare treptată în solurile agricole, în cantități care vor ajunge în cele din urmă să depășească nu numai concentrațiile sigure de zinc din sol, ci și pe cele din sistemele sedimentare și acvatică. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață a optat pentru includerea aspectelor de biodisponibilitate în sol, prin calcularea valorii $PNEC_{biodisponibil}$ pentru 19 tipuri de sol din Europa, cu ajutorul calculatorului Arche pentru $PNEC$ sol. Cu toate acestea, CVMP nu putut stabili validitatea valorilor $PNEC$ raportate deoarece, în cursul evaluării inițiale, comitetului nu i s-a pus la dispoziție nici calculatorul Arche pentru $PNEC$ sol, nici setul de parametri de intrare relevanți. CVMP recunoaște importanța biodisponibilității pentru studiul toxicității metalelor și consideră că, deși unele modele pot ține cont de fracția biodisponibilă a oxidului de zinc, stabilind astfel un interval ușor diferit până la momentul (adică anul) anticipat pentru apariția riscurilor de mediu, niciunul dintre modele nu susține o prognoză privind lipsa oricărui risc de mediu ca urmare a utilizării oxidului de zinc ca medicament de uz veterinar și nici faptul că zincul din sol nu va deveni biodisponibil pentru sol, apă sau biocenoză acvatică.

De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață susține lipsa justificării pentru respingerea măsurilor de reducere a riscurilor propuse în cursul procedurii inițiate pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108). CVMP observă că, după o analiză suplimentară a normelor actuale ale UE și a bunelor practici agricole privind împrăștierea dejecțiilor animaliere, precum și a modului de îngrijire a animalelor țintă și de gestionare a dejecțiilor animaliere, măsurile de reducere a riscurilor sugerate inițial ar urma să încetinească acumularea de zinc la nivelul fiecărui compartiment. Acest lucru ar realiza însă doar o amânare a acumulării totale de zinc în mediu (adică a momentului în care PEC va depăși PNEC), dar având în vedere natura zincului, măsurile de reducere a riscurilor nu pot garanta eliminarea efectivă a riscurilor pe termen scurt (până în anul 2020) identificate în evaluarea riscurilor. În cursul procedurii de sesizare pentru Gutal, menționată mai sus, posibilitatea de a nu împrăști dejecțiile animaliere pe aceeași suprafață de teren în fiecare an, pentru a încetini acumularea zincului, a fost considerată o măsură posibilă de reducere a riscurilor. Cu toate că această măsură ar putea fi considerată conformă cu criteriile stabilite în documentul de reflecție al CVMP privind măsurile de reducere a riscurilor (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), CVMP a considerat că aplicarea ei nu este fezabilă în practică acolo unde nu există posibilitatea împrăstierii dejecțiilor animaliere tratate pe suprafețe de teren diferite sau în cazurile în care dejecțiile animaliere sunt comercializate. De asemenea, există posibilitatea ca dejecțiile animaliere cu conținut ridicat de oxid de zinc să fie aplicate pe tipuri de sol sensibile. În ceea ce privește posibilitatea de reducere a riscului prin respectarea reglementărilor locale sau naționale privind distanța minimă permisă față de apele de suprafață la care trebuie împrăștiate dejecțiile animaliere, CVMP a considerat că măsura ar fi aplicabilă numai pentru limitarea pătrunderii directe în cursurile de apă, dar nu ar influența pătrunderea zincului în apa de suprafață prin procese de eluvionare și de scurgere. În consecință, CVMP consideră că măsurile de reducere a riscurilor recomandate anterior în cadrul domeniului de aplicare al procedurii inițiate pentru Gutal în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/108) nu vor face decât să amâne apariția riscurilor identificate la nivelul tuturor compartimentelor de mediu dacă se vor aplica pe teren dejecții provenite de la porci tratați cu medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc.

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

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au informat EMA că nu au primit notificarea oficială privind includerea medicamentelor lor (Pigzin și ZincoTec) în prezenta procedură de sesizare în temeiul articolului 35. Prin urmare, pentru a garanta drepturile respectivilor deținători ai autorizațiilor de punere pe piață, s-a ținut cont de informațiile transmise de aceștia în etapa de reexaminare.

Argumentele științifice prezentate de DSM Nutritional Products și de Provimi ca motive pentru reexaminare s-au concentrat asupra eficacității oxidului de zinc, a riscurilor de (co-)selecție a genelor de rezistență și a riscurilor de mediu.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au prezentat studii clinice sau date protejate de drepturi de autor pentru susținerea indicațiilor și dozei propuse. O mare parte a textului s-a concentrat asupra beneficiilor oxidului de zinc pentru sănătate și dezvoltare. Cu toate acestea, singurele indicații autorizate sunt cele pentru tratamentul și controlul diareei la purcei. Mai multe dintre publicațiile prezentate în sprijinul dozei propuse nu au fost relevante, deoarece cercetările se concentrau fie pe beneficiile oxidului de zinc pentru dezvoltare, fie pe studii clinice privind asocierile oxidului de zinc cu agenți antimicrobieni. Din acest motiv, comitetul s-a putut limita doar la constatările lui Poulsen (1995) și Holm (1990)²⁷. În unele dintre celelalte studii, nu s-a observat diaree în grupurile de purcei. În general, dintre referințele bibliografice prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, au ridicat probleme studiile concepute într-un mod care nu permite susținerea administrării a 2 500 ppm

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

oxid de zinc în furaje timp de 14 zile după înțărare, conform descrierii din indicațiile autorizate. Nu s-au prezentat studii de susținere a indicației de tratament. Drept concluzie privind acest punct, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au furnizat date suplimentare care să modifice concluzia inițială a CVMP în ceea ce privește eficacitatea. Cu alte cuvinte, în pofida caracterului deficitar al datelor prezentate, eficacitatea medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru prevenirea diareii post-înțărare la porci se consideră a fi demonstrată.

CVMP recunoaște că, deși o cauză rară de infecție la porci, LA-MRSA constituie o problemă emergentă pentru sănătatea publică din cauza statutului de purtător important pe care îl reprezintă porcii și al transmiterii MRSA la produsele alimentare și la persoanele care intră în contact cu animalele (de exemplu, crescători de porci, medici veterinari, angajați ai abatoarelor). Impactul în prezent redus al LA-MRSA la om nu invalidează îngrijorările cu privire la sănătatea publică.

În ceea ce privește riscurile de mediu, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că, în cadrul evaluării inițiale, CVMP nu a utilizat metodologia de evaluare a riscurilor aplicată în procesul de elaborare a raportului EU RAR privind zincul și susțin că nu s-a ținut cont de evoluțiile publicate în literatura științifică de specialitate după apariția EU RAR privind zincul referitoare la includerea biodisponibilității metalelor în procesul de evaluare a riscurilor.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat o evaluare a riscurilor de mediu care a constatat în: a) studierea concentrațiilor măsurate de zinc din sol (din Danemarca) - fără a ține cont însă de aportul de zinc în mediu rezultat în urma aplicării (anuale) repetate de dejecții lichide provenite de la porci tineri; și b) combinarea a două metode de includere a biodisponibilității (așa-numita metodă „a riscului adăugat” și metoda „de corectare a biodisponibilității”), CVMP nesusținând însă aplicarea combinată a celor două. Luând în considerare cele două metode menționate mai sus, CVMP a calculat separat PEC_{soluri} . Rezultatele aplicării metodei riscului adăugat indică existența unui risc atât pentru solurile argiloase, cât și pentru cele nisipoase, cu valori PEC care depășesc $PNEC_{sol}$, și anume 26 mg/kg. Pe de altă parte, utilizând metoda corectării biodisponibilității și luând în considerare, în cadrul acestei metode, faptul că biodisponibilitatea este dependentă de tipul de sol, precum și perioada de înglobare a zincului în sol (îmbătrânirea zincului), fracția biodisponibilă s-a situat sub valoarea de 26 mg/kg a $PNEC_{sol}$ atât pentru solurile argiloase, cât și pentru cele nisipoase (16,3 mg/kg pentru solurile nisipoase și, respectiv, 14,4 mg/kg pentru solurile argiloase).

Indiferent de metoda prezentată, datele indică faptul că, în cazul în care utilizarea oxidului de zinc ca medicament de uz veterinar în creșterea porcilor și aplicarea dejecțiilor animaliere pe terenurile agricole vor continua la fel ca în ultimii ani, zincul va continua să se acumuleze în matricea solului, ducând la o mărire a fracției biodisponibile a zincului în soluri și, în cele din urmă, la niveluri mai mari decât PNEC.

CVMP a concluzionat că utilizarea metodei riscului adăugat indică următoarele:

- în solurile argiloase este prezent deja un risc legat de zinc pentru speciile care trăiesc în sol;
- în solurile nisipoase este prezent deja un risc legat de zinc pentru speciile care trăiesc în sol.

Iar utilizarea metodei corectării biodisponibilității indică următoarele:

- în solurile argiloase va apărea un risc legat de zinc pentru speciile care trăiesc în sol, în medie în aproximativ 55 de ani;
- în solurile nisipoase va apărea un risc legat de zinc pentru speciile care trăiesc în sol, în medie în aproximativ 31 de ani.

Pentru gestionarea riscurilor și stabilirea unor măsuri adecvate de reducere a acestora, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață sugerează adăugarea în informațiile referitoare la produs a mai multor mențiuni privind amestecarea și/sau împrăștierea dejecțiilor animaliere pe teren. Cu toate acestea, așa

cum s-a menționat mai sus, măsurile sugerate anterior pentru reducerea riscurilor ar încetini acumularea zincului la nivelul fiecărui compartiment, deci doar ar amâna acumularea totală de zinc în mediu (adică a momentului în care PEC va depăși PNEC), dar având în vedere natura zincului, ele nu pot garanta eliminarea efectivă a riscurilor de mediu iminente și viitoare identificate în evaluarea riscurilor.

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

Motivele invocate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru solicitarea reexaminării avizului CVMP s-au concentrat asupra riscurilor de (co-)selecție a genelor de rezistență și asupra riscurilor de mediu.

Deși recunosc existența unor posibile legături între medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc și bacteriile multirezistente (de exemplu, LA-MRSA, *E. coli*), precum și între acestea și mediu, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că beneficiile produselor lor depășesc riscurile asociate. Aceștia susțin în continuare că produsele lor contribuie la realizarea unui consum mai mic de agenți antimicrobieni la porci și că riscurile identificate nu se vor reduce prin eliminarea de pe piață a medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc. Deși recunosc existența unui risc de mediu din cauza acumulării zincului, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață propun ca în cadrul activității ESVAC să fie colectate date privind comercializarea și consumul de medicamente de uz veterinar care conțin oxid de zinc, așa cum se realizează deja în cazul antibioticelor, întrucât aceste date ar fi utile pentru studierea mai aprofundată a utilizării oxidului de zinc și a impactului aferent asupra mediului în cazul folosirii acestuia ca medicament de uz veterinar. În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că, prin constituirea unui grup ad-hoc de experți împreună cu EFSA, s-ar putea contribui la abordarea riscurilor de mediu dintr-o perspectivă mai largă.

Comitetul acceptă faptul că, deși monitorizarea consumului de oxid de zinc ca medicament de uz veterinar ar putea aduce beneficii, s-a identificat totuși un risc de mediu și, în prezent, se consideră că riscurile depășesc beneficiile oxidului de zinc utilizat ca medicament veterinar. Într-adevăr, există exemple de state membre ale UE care monitorizează deja consumul de medicamente de uz veterinar care conțin de oxid de zinc (de exemplu, Danemarca, Republica Cehă), precum și concentrațiile zincului din sol (de exemplu, Danemarca).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață admit faptul că, pe baza evaluării CVMP, măsurile de reducere a riscurilor propuse vor dilua doar emisia totală de zinc în mediu, fără a o reduce, și că prin urmare apariția riscurilor în toate compartimentele de mediu este doar o chestiune de timp. Cu toate acestea, ei argumentează că pot fi avute în vedere măsuri suplimentare de reducere a riscurilor pentru diminuarea sau limitarea eliberării în mediu a oxidului de zinc provenit din utilizarea dejecțiilor de la porci, fără însă a propune nicio măsură suplimentară de reducere a riscurilor.

CVMP remarcă și faptul că în mediu există și alte surse de zinc, care vor contribui la rândul lor la creșterea anuală a aportului de oxid de zinc în terenurile agricole.

Concluziile generale ale CVMP după reexaminare

Pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a informațiilor prezentate în cursul procedurii inițiale de evaluare și a argumentelor științifice detaliate prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ca motive pentru reexaminare, CVMP a concluzionat că nu există suficiente argumente științifice pentru revizuirea concluziilor sale anterioare, astfel cum au fost incluse în avizul din 8 decembrie 2016, care a concluzionat că raportul global beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare este negativ.

Motive pentru refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață și retragerea autorizațiilor de punere pe piață existente

Întrucât

- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că eficacitatea medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru prevenirea diareii post-înțărcare la porci a fost demonstrată;
- CVMP a considerat că eficacitatea medicamentelor de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru tratarea diareii post-înțărcare la porci nu este susținută de date și nu poate fi demonstrată;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că beneficiul clinic al medicamentelor de uz veterinar care conțin sulfat de colistină și oxid de zinc nu poate fi demonstrat;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că asocierea oxidului de zinc, pentru prevenirea diareii nespecifice în perioada post-înțărcare, cu sulfaguanidină, pentru tratamentul și metafilaxia diareii induse de unul sau mai mulți agenți patogeni țintă, nu este justificată;
- CVMP a admis existența unui risc de co-selecție pentru rezistență asociat cu utilizarea oxidului de zinc, dar în prezent acest risc nu poate fi cuantificat;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că în toate scenariile s-au identificat riscuri de mediu determinate de acumularea de zinc, fie imediate (pentru sedimente și unele tipuri de sol și ape de suprafață), fie mai întârziate (pentru alte tipuri de sol și pentru apele subterane și cele de suprafață); CVMP a admis faptul că toate modelele predictive prezintă un grad inerent de incertitudine în ceea ce privește parametrizarea specifică, iar rezultatele generate (adică estimările referitoare la timp) se bazează pe un volum limitat de date de intrare, ceea ce este de natură să influențeze rezultatul modelului;
- CVMP a considerat că măsurile de reducere a riscurilor vor dilua doar emisiile totale de zinc în mediu, fără a o reduce, și că prin urmare apariția riscurilor în toate compartimentele de mediu este doar o chestiune de timp;
- CVMP a considerat că raportul global beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare este negativ, întrucât beneficiile oxidului de zinc pentru prevenirea diareii la porci nu depășesc riscurile de mediu,

CVMP a recomandat refuzarea acordării autorizațiilor de punere pe piață și retragerea autorizațiilor de punere pe piață existente pentru medicamentele de uz veterinar care conțin oxid de zinc pentru administrare orală la specii de la care se obțin produse alimentare menționate în Anexa I.