

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, predlagateljev in imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmaceutska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Bolgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Bolgarija	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Ciper	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Ciper	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Ciper	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Češka	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	cinkov oxid	600 mg/g	predmešanica	prašiči (prašički)	peroralno
Češka	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	cinkov oxid	622 mg/g	peroralni prašek	prašiči (prašički)	peroralno
Češka	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	cinkov oxid	622 mg/g	predmešanica	prašiči (prašički)	peroralno
Češka	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	cinkov oxid	492 mg/g	predmešanica	prašiči (prašički)	peroralno
Češka	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	cinkov oxid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	cinkov oxid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	cinkov oxid	1000 mg/g	peroralni prašek	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	cinkov oxid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	cinkov oxid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Danska	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	cinkov oksid	1000 mg/g	peroralni prašek	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	cinkov oksid	1000 mg/g	peroralni prašek	prašiči (prašički)	peroralno
Danska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Estonija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Finska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkehua varten	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Francija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MÉDICAMENTEUX POUR PORCELETS	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Nemčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	cinkov oksid kolistinijev sulfat	480 mg/g 25 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	cinkov oksid kolistinijev sulfat	480 mg/g 25 mg/g	prašek za peroralno dajanje	prašiči (prašički)	peroralno
Madžarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Madžarska	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.	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Madžarska	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Madžarska	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Islandija	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Irska	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.	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Irska	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Irska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Italija	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Italija	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Italija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Italija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Nizozemska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Norveška	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Poljska	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	cinkov oksid sulfagvanidin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Poljska	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Poljska	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Poljska	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	cinkov oksid sulfagvanidin	30 g/100 g 18,45 g/100 g	peroralni prašek	prašiči (prašički)	peroralno
Portugalska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Portugalska	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Portugalska	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)	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Portugalska	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)	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Romunija	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Romunija	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Romunija	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Slovaška	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix na medikovanie krmnej zmesi pre ošípané	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Slovaška	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	cinkov oksid	622 mg/g (500 mg zinc/g)	prašek za peroralno uporabo	prašiči (prašički)	peroralno
Slovaška	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	cinkov oksid	622mg/g (500 mg zinc/g)	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Slovaška	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	cinkov oksid	600 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Slovenija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Španija	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Španija	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Švedska	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Švedska	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Združeno kraljestvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
Združeno kraljestvo	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	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno

Združeno kraljestvo	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	cinkov oksid	1000 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči (prašički)	peroralno
------------------------	---	---	--------------	-----------	--	-----------------------	-----------

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom in umik obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil (glejte Prilogo I)

1. Uvod

V obdobju odstavljanja prašički niso več deležni koristi pasivne imunosti iz svinjinega mleka in zaradi spremenjene prehrane doživijo prebavne spremembe, kar jim povzroči stres in postanejo dovzetni za sekundarne okužbe. Stopnja stresa, ki jo prašički občutijo med odstavitvijo, se spreminja glede na starost ob odstavitvi (mlajši prašički doživijo večji stres) in pogoje reje ter lahko vpliva na resnost driske po odstavitvi.

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, se uporabljajo za zdravljenje in/ali preprečevanje in obvladovanje driske po odstavitvi pri prašičkih. Trenutno so priporočene različne indikacije in odmerki, vendar se cinkov oksid večinoma uporablja v krmi v odmerku 100 mg na kilogram telesne mase na dan 14 dni zapored, kar je 2 500 ppm cinka v krmi.

Leta 2015 so v okviru napotitvenega postopka (EMEA/V/A/108) v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES za zdravilo Gutal 1000 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašičke (v nadaljnjem besedilu: zdravilo Gutal)¹ ugotovili tveganje za okolje zaradi kopičenja cinka v kopenskem in vodnem ekosistemu (vključno s sedimenti), pri čemer so najbolj občutljiva kislina, peščena tla z dobrim odvodnjavanjem. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je v okviru navedenega postopka ocenil, da obstaja določena negotovost, povezana z izračunanimi tveganji za določene ekosisteme, saj predvidene okoljske koncentracije (PEC) zaradi uporabe cinka kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni mogoče validirati, pri predvideni koncentraciji brez učinka (PNEC) pa se ne upošteva vedno biološka razpoložljivost cinka (zlasti v usedlinah). Kljub negotovostim pri izračunavanju vrednosti PEC in PNEC v ekosistemi je splošna ocena tveganja obveljala za konservativno, zato so bili predlagani različni ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki naj bi predvidoma zmanjšali kopičenje cinka v okolju.

Nizozemska in Francija sta 1. februarja 2016 Evropski agenciji za zdravila predložili obvestilo o napotitvi v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, in sicer zaradi pomislekov, povezanih s tveganjem za okolje in morebitnim povečanjem prevalece bakterij, odpornih proti antibiotikom, zaradi uporabe zdravil, ki vsebujejo cinkov oksid. Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke in ovrednoti splošno razmerje med tveganji in koristmi za zadevna zdravila ter tako ugotovi koristi, povezane z uporabo cinkovega oksida pri vrstah za proizvodnjo živil, ter tveganja za okolje in (ko)selekcijo genov za odpornost.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Ocena morebitnih koristi, povezanih z uporabo cinkovega oksida pri vrstah za proizvodnjo živil

Cinkov oksid kot edina zdravilna učinkovina

Več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je predložilo lastniške študije za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid kot edino zdravilno učinkovino. Predložili so malo

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

informacij, ki so vsebovale samo povzetke rezultatov študij, poročila o metodah študij pa so bila skromna (brez študijskih protokolov, neobdelanih podatkov in statističnih analiz).

Predložen je bil povzetek rezultatov študije, ki so jo izvedli Johansen idr. na Danskem leta 2007² in s katero so preučevali učinke cinkovega oksida na drisko po odstavitvi pri prašičkih. To je bila primerjalna študija, neskladna z dobro klinično prakso, ki je bila opravljena na eni kmetiji pri 3 200 prašičkih. Ker ni bilo na voljo ustreznih diagnostičnih podatkov, ni bilo mogoče določiti vključenih patogenov. Študija je pokazala, da je krma, v katero so v prvih 14 dneh po odstavitvi v kombinaciji z 2 500 ppm cinka dodajali 2,5-odstotno kislino, značilno zmanjšala prevalenco driske in umrljivost prašičkov.

Podatki, ki so jih objavili Hu idr. (Hu idr., 2013a³; Hu idr., 2013b⁴), so v dveh študijah, neskladnih z dobro klinično prakso, pokazali statistično značilen učinek 14-dnevnega dodajanja 2 250 ppm cinka v krmo na konsistenco blata (ocenjeno z ocenami od 1 do 5) odstavljenih prašičkov (starih 21 dni) v primerjavi z negativno kontrolo.

V študiji Trckova idr. (2015)⁵ so klinična opažanja pri odstavljenih prašičkih po provokaciji z enterotoksično *E. coli* dokazala zmanjšanje resnosti in pojavnosti driske pri zdravljenih živalih (hranjenih s krmo, ki je vsebovala 2 500 ppm cinkovega oksida) v primerjavi s kontrolnimi živalmi (nezdravljenimi prašiči). Cinkov oksid so dodajali tri tedne po odstavitvi, provokacijo pa so izvedli štiri dni po odstavitvi.

Glede na trajanje dajanje velikih količin cinka v krmo odstavljenih prašičkov (od 2 500 do 3 000 ppm cinka) Hollis (2000)⁶ svetuje, da dajanje krme z veliko vsebnostjo cinka ne sme trajati dlje kot dva tedna po odstavitvi in da mora biti uporabljeni cink v obliki cinkovega oksida. Pri živalih, zdravljenih s 3 000 ppm cinka v prvih 21 dneh po odstavitvi, so opisali večje donose kot pri kontrolnih živalih, vendar so se pri živalih, zdravljenih s cinkom, v naslednjih treh tednih pokazali znaki toksičnosti. Kot navajajo Mateos idr., 1998,⁷ dodajanje cinka ne bi smelo trajati dlje kot obdobje odstavljanja.

V študiji o dajanju cinkovega oksida pri odstavljenih prašičkih (Poulsen, 1995)⁸ je dajanje velikih količin cinka v obliki cinkovega oksida v enem, dveh ali treh tednih po odstavitvi med drugimi parametri vplivalo tudi na pojavnost driske po odstavitvi. Študijo so izvedli na 260 prašičkih iz 36 legel, ki so jih odstavili pri starosti 28 dni in nato glede na začetno telesno maso in izvorno leglo razdelili v šest skupin zdravljenja: 0 ppm cinka, 100 ppm cinka, 200 ppm cinka, 1 000 ppm cinka, 2 500 ppm cinka in 4 000 ppm cinka. Drisko so opazili le v prvih dveh tednih po odstavitvi. Na odstotek prašičkov z drisko je bistveno vplivalo dajanje cinka v krmo. Rezultati so pokazali, da je med prašički, hranjenimi z 2 500 ppm ali 4 000 ppm cinka, bistveno manj prašičkov potrebovalo zdravljenje proti driski. Pri tem ni bilo razlik med skupinama, ki sta prejemale 2 500 ppm ali 4 000 ppm cinka. Če so velike količine cinka dajali samo en teden, med zdravljenjema ni bilo razlik, če pa so velike količine cinka dajali dva ali tri tedne, se je število dni z drisko pri posameznem prašičku bistveno zmanjšalo.

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. 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.

Študija vrednotenja učinkov dodajanja velikih količin cinka v prehrani odstavljenih prašičkov (Lima idr., 1994)⁹ je vključevala 162 prašičkov s kmetije, na kateri je v preteklosti že bila prisotna driska zaradi *E. coli*. Zdravljenje je bilo sestavljeno iz izhodiščne prehrane s 100 ppm cinka v obliki cinkovega oksida ali enake prehrane, v katero so dodajali 2 400 ppm cinka (v obliki cinkovega oksida). Obdobje dajanja je bilo 14 ali 21 dni takoj po odstavitvi. Pri živalih, ki so prejemale prehrano z veliko vsebnostjo cinka, so opazili pomembno zmanjšanje driske ($p < 0,02$), med obdobjema zdravljenja pa ni bilo pomembnih razlik. Zaključek te študije je, da dodajanje 2 400 ppm cinka (v obliki cinkovega dioksida) 14 dni po odstavitvi zmanjša pojavnost driske.

V zvezi s posebnimi stanji, v katerih je zdravilo treba priporočati, je treba poudariti, da ni bilo mogoče določiti določenega ciljnega patogena za cinkov oksid in da objavljena literatura podpira uporabo cinkovega oksida samo pri stanjih fiziološke driske v obdobju po odstavitvi pri prašičkih.

Na voljo ni podatkov iz lastniških ali objavljenih študij, ki bi podpirali učinkovitost cinkovega oksida pri zdravljenju driske po odstavitvi pri prašičkih.

Z upoštevanjem skupnih razpoložljivih podatkov kljub odsotnosti študij, skladnih z dobro klinično prakso, je odbor CVMP menil, da je učinek dodajanja cinkovega oksida na zmanjšanje driske po odstavitvi dovolj utemeljen. Ta učinek je omejen na preprečevanje nespecifičnih drisk, ki se pojavijo pri prašičkih v obdobju po odstavitvi. Razpoložljivi podatki kažejo na pozitivne učinke cinkovega oksida v odmerku 100 mg/kg telesne mase na dan (kar ustreza 2 500 ppm cinka v prehrani), ki se daje v krmo 12–14 dni. Ocenjeno je bilo, da krajše ali daljše trajanje zdravljenja ni podprto z zadostnimi podatki.

Kar zadeva zmanjšanje uporabe antibiotikov zaradi uporabe cinkovega oksida, velja, da so klinični podatki preskromni, da bi lahko izpeljali zaključek o tem morebitnem učinku. Informacij, na podlagi katerih bi lahko določili trajanje učinka po koncu dajanja cinkovega oksida, niso bile na voljo.

Kombinacija kolistina in cinkovega oksida

Kolistin je sam po sebi dovolj učinkovit za metafilakso in zdravljenje prebavnih okužb, ki jih povzroča neinvazivna *E. coli* (glejte postopek EMEA/V/A/106)¹⁰. Ker je priporočeno trajanje dajanja kolistina pri prašičih sedem dni, sočasno dajanje cinkovega oksida, ki je vključen v zdravilo, prav tako traja sedem dni. To trajanje zdravljenja se razlikuje od trajanja pri vseh drugih zdravilih, ki vsebujejo cinkov oksid (tj. 14 dni zapored).

Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za kombinacijo temelji na dodajanju dveh učinkov: baktericidnega delovanja kolistina in nespecifičnega zaščitnega učinka cinkovega oksida v obdobju po odstavitvi.

V smernici odbora CVMP o farmacevtskih proizvodih s fiksno kombinacijo (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ je navedeno: „Katero koli zdravilo s fiksno kombinacijo je mogoče utemeljiti le, če ima takšna kombinacija prednost pred zdravilnimi učinkovinami, kadar se uporabljajo kot zdravila z eno učinkovino. Zdravil s fiksno kombinacijo ni mogoče upravičiti z nezadostno diagnozo. Vsaka zdravilna učinkovina v fiksni kombinaciji mora biti indicirana za uporabo v času zdravljenja in dana v pravilnem odmerku.“

Sinergijski učinek ni bil dokazan in morebitnega antagonizma niso preskušali. Poleg tega se predloženi podatki nanašajo samo na ločeno uporabo kolistina in cinkovega oksida in ne na klinično uporabo

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](#)

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

kombinacije. S kombinacijo pri predlagani indikaciji ni bila izvedena nobena študija, zato klinična korist kombinacije ni bila dokazana.

Predlagana indikacije kombiniranega zdravila je namenjena zdravljenju, vendar ni bilo na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali uporabo cinkovega oksida pri zdravljenju driske (tj. v prisotnosti bolezni ob uvedbi dajanja cinkovega oksida – potrjena okužba v čredi). Vsi predloženi podatki za cinkov oksid se nanašajo samo na trditev o preprečevanju.

Zaključek je, da sedemdnevno dajanje kombinacije kolistina in cinkovega oksida za odobreno indikacijo (metafilakso in zdravljenje prebavnih okužb, ki jih povzroča neinvazivna *E. coli*, občutljiva za kolistin) ni utemeljeno.

Kombinacija sulfagvanidina in cinkovega oksida

Predložena ni bila nobena študija, ki bi dokazala učinkovitost pri zdravljenju driske po odstititvi pri prašičkih. Prav tako ni bila predložena nobena študija za določitev odmerka ali utemeljitev izbranega odmerka niti potrditveni podatki, ki bi podpirali optimalno trajanje dajanja 14 dni.

Zdravilo s fiksno kombinacijo je mogoče utemeljiti le, če ima takšna kombinacija prednost pred zdravilnimi učinkovinami, kadar se uporabljajo kot zdravila z eno učinkovino. Dokazi o prednostih kombinacije sulfagvanidina in cinkovega oksida v primerjavi z uporabo posameznih učinkovin niso bili predloženi.

Predloženi niso bili nobeni klinični podatki, ki bi podpirali navedeno indikacijo „preprečevanje in zdravljenje različnih vrst driske, ki se pojavi ob odstititvi“. Poleg tega se zdi, da je cinkov oksid koristen za zmanjševanje pojavnosti driske po odstititvi, ne pa za zdravljenje driske, in da ni mogoče jasno opredeliti mehanizma delovanja cinkovega oksida in s tem posebnega cilja. Odbor je zato presodil, da ni upravičeno povezovati protimikrobne snovi (ki je že po definiciji primerna samo za nalezljive bolezni, ki vključujejo ciljne patogene, ter za zdravljenje in metafilakso) in cinkovega oksida, saj ta ni osredotočen na določen patogen in nima dokazane učinkovitosti pri zdravljenju. Zaključili so, da kombinacija cinkovega oksida in sulfagvanidina ni utemeljena.

Tveganja za okolje

Odbor CVMP je imel v tem napotitvenem postopku skupaj na voljo pet različnih ocen tveganja za okolje za zdravila, ki vsebujejo cinkov oksid za 2- do 6-tedensko peroralno dajanje prašičkom v koncentracijskem razponu med 2 500 in 3 100 ppm cinkovega oksida v krmi.

Odbor CVMP meni, da imajo štiri od petih ocen tveganja za okolje številne pomanjkljivosti glede ocene tveganja in jih zato ni mogoče uporabiti v podporo oceni razmerja med tveganji in koristmi. Kljub temu bi želel opozoriti, da čeprav te ocene niso nadalje obravnavane, rezultat dveh od njih kaže na tveganje ($PEC/PNEC \geq 1$) za edina ocenjena ekosistema (tla in površinske vode). Pri drugih dveh podatki za fazo II niso bili predloženi.

Zato meni, da je ocena tveganja za okolje, predložena v napotitvenem postopku v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES za zdravilo Gutal (EMA/V/A/108), znanstveno utemeljena in jo je treba uporabiti pri vrednotenju razmerja med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil.

Ocena učinka

Številni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se pri svoji oceni učinka sklicevali na poročilo EU o oceni tveganja (EU RAR) za cink (2010)¹². Vrednosti PNEC v tem poročilu veljajo za zanesljive in so torej primerne za uporabo pri določanju tveganja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil. Odkar se je iskanje podatkov

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

za poročilo EU RAR (2010) zaključilo, pa je na voljo več podatkov, ki so jih uporabili nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom za določitev (izboljšavo) vrednosti PNEC za ustrezne ekosisteme. Vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili informacij, potrebnih za validacijo primernosti teh dodatnih študij za izboljšano določitev vrednosti PNEC. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Huvepharma je predložil okvirne povzetke dodatnih medsebojno strokovno pregledanih študij, uporabljenih za oceno učinka, ki niso bile vključene v poročilo EU RAR (2010), vključno z zaključkom o zanesljivosti in veljavnosti posamezne študije. Zato je odbor CVMP menil, da se vrednosti PNEC, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Huvepharma, lahko uporabijo za določitev tveganj (izračun količnikov tveganja (KT)) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno uporabo pri vrstah za proizvodnjo živil.

Izpostavljenost: kopičenje, biološka uporabnost in modelni izračun koncentracij cinka v okolju

Priznava se, da zaradi fizikalno-kemijskih lastnosti cinka (nehlapnost in nerazgradljivost) stalen vnos gnojla zdravljenih živali na zemljišča pri intenzivni praiščereji postopoma zviša koncentracije cinka v vrhnji plasti tal, čemur sčasoma sledi zvišanje v drugih ustreznih ekosistemih. Zato je le še vprašanje časa, kdaj bodo vrednosti PNEC v teh ekosistemih presežene.

Ključni vidik pri ocenjevanju tveganja, ki ga za okolje predstavljajo kovine, je določanje njihove biološke uporabnosti. V vsakem ekosistemu (tleh, vodi in sedimentih) je biološka uporabnost cinka odvisna od različnih biotskih in abiotskih dejavnikov. V vodnem ekosistemu se biološka uporabnost cinka v vodi napoveduje z orodjem za ocenjevanje biološke uporabnosti kovin (Agencija Združenega kraljestva za okolje)¹³, tj. uporabniku prijazno različico biotskega ligandskega modela, ki se uporablja za napovedovanje biološke uporabnosti kovin pri različnih vodnih vrstah (algah, vodnih bolhah in ribah) ter so ga uporabljali in o njem obširno poročali v številnih medsebojno strokovno pregledanih študijah o cinku ter pri podatkih, uporabljenih v poročilu EU RAR za cink (2010). Orodje za ocenjevanje biološke uporabnosti kovin za napovedovanje biološke uporabnosti cinka v vodi zahteva manj vhodnih podatkov kot biotski ligandski model in se lahko uporablja za izračun vrednosti PNEC, specifičnih za posamezno mesto. Orodje za ocenjevanje biološke uporabnosti temelji na izhodnih podatkih biotskih ligandskih modelov za cink in naborih podatkov, uporabljenih pri izpeljavi okoljskega standarda kakovosti za cink, ter zahteva le vhodne podatke za pH vode, koncentracijo raztopljenega organskega ogljika in raztopljenega kalcija, vendar ne upošteva prisotnosti drugih ionov, ki bi lahko vplivali na sestavo drobnih delcev cinka in s tem na njegovo biološko uporabnost.

V kopenskem ekosistemu biološko uporabnost določajo lastnosti, kot so pH, vsebnost organskega ogljika, kationska izmenjalna kapaciteta in vsebnost gline v tleh. Biološko uporabni delež cinka v tleh je majhen (< 1 %). Najpomembnejša dejavnika pri določanju biološke uporabnosti (in s tem ekotoksičnosti) v tleh sta vrsta tal in čas med vnosom cinka v tla in preskusom toksičnosti („staranje“). Tla, ki so onesnažena daljše časovno obdobje, so na primer manj toksična kot pravkar onesnažena tla. Zato je bil določen faktor „staranja“ v vrednosti 3, ki se uporablja za izračun vrednosti PNEC, specifičnih za posamezno mesto. Vrednosti PNEC, specifične za posamezno mesto, za zdravilo Gural so bile izračunane z Excelovim orodjem za računanje PNEC (ki ga je razvilo podjetje Arche Consulting),¹⁴ ki vključuje parametre, pomembne za določanje biološke uporabnosti cinka v prsti, kot so pH, vsebnost organskih snovi in gline ter kationska izmenjalna kapaciteta.

V zvezi s sistemi sedimentov je prišlo do precejšnjih sprememb načina določanja koncentracij v sedimentih, ker je bila izpeljana napovedana okoljska koncentracija za sedimente (PEC) (poročilo EU RAR, 2010). Domneva se, da je mogoče biološko uporabnost kovin v sedimentu napovedati z merjenjem vsebnosti v kislini hlapnega sulfida (AVS) in sočasno ekstrahirane kovine (SEM) v sedimentih. Drugi parametri, ki vplivajo na (znižujejo) biološko uporabnost cinka v sedimentih, so

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

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

prisotnost oborjenim mineralnih faz, npr. železovih (oksi)hidroksidov in manganovih oksidov, ter vsebnost organske snovi v sedimentih. Cink se močno veže na AVS in postane biološko neuporaben, kar omogoča popravek ocene izpostavljenosti glede biološke uporabnosti kovin v sistemih sedimentov (ECHA 2014)¹⁵. AVS proizvajajo bakterije v anoksičnih sedimentih. Med pripravo poročila EU RAR za cink (2010) še ni bilo dovolj podatkov o učinkih ali izpostavljenosti, da bi lahko upoštevali učinek teh dveh parametrov (AVS/SEM) na biološko uporabnost cinka v sedimentih. Zato biološka uporabnost pri izračunih izpostavljenosti (za ugotavljanje vrednosti PEC) ni bila upoštevana, zaradi česar se pri oceni tveganja ni upošteval biološko uporaben delež cinka, temveč skupne koncentracije cinka (biološko uporabnega in biološko neuporabnega). V prisotnosti presežnih količin AVS in pri tvorbi cinkovih sulfidov je vrednost PNEC lahko bistveno presežena, še preden so vidni škodljivi učinki. Če so na voljo potrebni podatki, so na posameznem mestu mogoči popravki vrednosti PNEC glede na biološko uporabnost v sedimentu kot rezultat vsebnosti AVS/SEM v sedimentu, vendar so takšni podatki omejeni. To pomeni, da je bilo mogoče pri tej oceni tveganja za okolje popraviti izračune za tla in površinske vode glede na biološko uporabnost, kar pa ne velja za izračune vrednosti PEC v sedimentu.

Ker smernice odbora VICH in odbora CVMP^{16,17,18} o oceni tveganja za okolje faze II zdravil za uporabo v veterinarski medicini predvsem niso bile pripravljene za anorganske molekule, številne predpostavke in modeli izpostavljenosti, opisani v smernicah, niso primerni za snov, kot je cink. Odbor meni, da spremenljivost značilnosti tal (tj. vrste tal) povzroča razlike v končnem stanju in obnašanju cinka. Ocena izpostavljenosti bi morala to v idealnem primeru upoštevati in obravnavati realno najslabše možno stanje glede na ustrezne sprejemne ekosisteme. Odbor CVMP je ocenil, da ima večina ocen tveganja, predloženih za zadevna zdravila, pomanjkljivosti, kar zadeva uporabljene modele končnega stanja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Huvepharma je predstavil pragmatični pristop k svoji oceni izpostavljenosti za zdravilo Gutal in upošteval rezultate modela, ki ga je uporabila agencija EFSA (vmesni dinamični model za kovine (IDMM), ki so ga razvili Monteiro idr. (2010))¹⁹ za ocenjevanje izpostavljenosti okolja zaradi uporabe cinkovega oksida kot dodatka krmi.

Model IDMM napove dolgoročno masno bilanco kovin na podlagi opredeljenih vnosov (npr. uporabe zdravil v veterinarski medicini) in odvzemov (npr. pobiranja pridelkov, staranja) in je zaključil, da se bo cink po stalnem vnosu gnoja zdravljenih živali kopičil v tleh, pri čemer so najbolj občutljiva kislja peščena tla, saj se v tovrstnih tleh cink kopiči hitreje kot v drugih vrstah tal, večje pa je tudi odvodnjavanje in odtekanje cinka v površinske vode. Z uporabo modela IDMM pri napovedovanju izpostavljenosti okolja cinku zaradi uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini so povezane številne negotovosti, kot so hidrološki vplivi, vplivi raztopljenega organskega ogljika in staranje kovine. Ker model odboru CVMP ni bil na voljo, ni bilo mogoče oceniti ustreznosti privzetih vhodnih parametrov niti ni bilo mogoče uporabiti modela z uporabo podatkov o odmerkih, značilnih za cink. Zato se izpostavljenost z uporabo odmerkov, ki veljajo za pomembne pri uporabi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cink, izračuna na podlagi vnaprej določenih stopenj obremenitve v modelu IDMM. Vendar je pri odmerkih, večjih od odmerkov, o katerih so poročali pri uporabi modela IDMM (EFSA, 2012),²⁰ potrebna ekstrapolacija, povezava med stopnjo obremenitve s cinkom in vrednostmi PEC, izračunanimi z modelom IDMM, pa ni linearna, kar lahko povzroča pomisleke glede veljavnosti ekstrapoliranih vrednosti PEC pri največjih odmerkih cinka. Kljub tem negotovostim in ker

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

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

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

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

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](#)

ni boljše možnosti, velja, da se lahko z modelom IDMM pridobi smiselna ocena tveganja za okolje, ki jo pomeni uporaba zdravila Gutal ali drugega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje cink. Opravljena je bila tudi validacija modela IDMM s primerjavo napovedi modela z objavljenimi podatki o spremljanju uporabe cinka. Čeprav so bili na voljo le omejeni podatki, rezultati kažejo, da so napovedane koncentracije cinka za tla natančne, manj natančne pa so za površinske vode in sedimente. Ker je bil model IDMM upoštevan pri oceni izpostavljenosti cinku, ki jo je opravila agencija EFSA, se lahko šteje za ustreznega tudi za oceno zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kar zadeva oceno izpostavljenosti okolja.

Ocena tveganja

Za ocenjevanje tveganja za posamezen ekosistem so se na podlagi podatkov za zdravilo Gutal po povečanem vnosu gnoj v zemljišča primerjale vrednosti PEC in PNEC za vsak scenarij v modelu FOCUS²¹ na treh časovnih točkah (leta: 2020, 2040, 2060), in sicer z uporabo dveh odmerkov: odmerek cinka $7 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$ in manjši odmerek cinka $4 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$. Odmerka sta bila izbrana zato, ker so o njima poročali v študiji, ki so jo izvedli Monteiro idr. (2010) o dodatkih za krmo, ki vsebujejo cinkov oksid, in ne predstavljata najslabšega možnega scenarija za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, kar bi bil odmerek približno $8 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$. V kopenskem in vodnem ekosistemu je bilo tveganje ($KT > 1$) ugotovljeno pri 4 od 19 scenarijev v najslabšem možnem primeru in pri 5 od 15 scenarijev pri manjšem odmerku od leta 2060 naprej. Pri dveh scenarijih modela FOCUS (kisla, peščena tla) so bili $KT > 1$ pri obeh stopnjah obremenitve in na vseh časovnih točkah. Tveganje je bilo ugotovljeno pri vseh scenarijih modela FOCUS za sedimente, in sicer pri obeh stopnjah obremenitve in ob vseh časovnih točkah. Rezultati ocene tveganja za okolje za zdravilo Gutal izražajo zaključke agencije EFSA glede cinka, tj. da obstaja morebitno tveganje za okolje, povezano z vodnim ekosistemom (vključno s sedimenti), pri čemer so za te procese najbolj občutljiva kisla, peščena tla z dobrim odvodnjavanjem.

Da bi bolje prikazali tveganja, ki jih predstavljajo odmerki, ki se štejejo za zelo pomembne pri uporabi zdravila Gutal, tj. cink v odmerkih $8,2 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$, $7,2 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$, $3,3 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$ in $2,8 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$, so bili količniki (linearno) ekstrapolirani iz odmerkov cinka 4 in $7 \text{ kg ha}^{-1} \text{ l}^{-1}$. Ta linearna ekstrapolacija je vprašljiva, saj vključeni procesi niso linearni. Predloženi podatki kažejo, da so prisotne napake, ki so še izrazitejše pri ekosistemu sedimentov in manjših obremenitvah. Kljub tem negotovostim je ob upoštevanju narave zdravilne učinkovine, ki je anorganska molekula, in težav pri ocenjevanju tveganja za okolje za spojino, ki ni obravnavana v veljavni smernici odbora CVMP/VICH, ki so bile prisotne v celotnem postopku obravnavanja vloge, lahko sprejemljivo, da so ocenjene vrednosti PEC, ekstrapolirane iz izhodnih podatkov modela IDMM, zadovoljiv odraz izpostavljenosti okolja in se lahko uporabijo pri določanju tveganja za zdravilo Gutal.

Čeprav vrednosti PEC za posamezen ekosistem ni mogoče preveriti, saj model IDMM ni bil predložen, se zdijo precej konservativne, saj je upoštevan razumen najslabši možni scenarij izpostavljenosti, torej stalen vnos nerazredčenega gnoj do leta 2060. Kar zadeva vrednosti PEC za sedimente, dejavniki kopičenja niso bili upoštevani (npr. odlaganje, resuspenzija in zakopavanje cinka), zato se predvideva, da so suspendirani sedimenti reprezentativni za odložene sedimente, koncentracije v kislini hlapnih sulfidov pa niso upoštevane. Ti zmanjšujejo biološko uporabnost cinka in kljub spremenljivosti njihovih koncentracij so lahko vrednosti PNEC na območjih, na katerih nastajajo cinkovi sulfidi, bistveno presežene, preden je mogoče opaziti škodljive učinke.

Kombinacija konservativne ocene vrednosti PNEC (ki ne upošteva biološke uporabnosti) in PEC lahko privede do precenjenega tveganja zaradi cinka v sedimentih. Vrednosti PEC, izračunane z modelom IDMM, so najbolj natančne za tla, manj za površinske vode in najmanj za sedimente. Vendar je očitno, da so količniki tveganja preseženi v vseh ekosistemih, bodisi takoj (v sedimentih) bodisi sčasoma (tla,

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

podtalnica in površinske vode), zato je ta tveganja treba obvladati. Ker je cink kovina, običajne splošne predpostavke o razpadanju ne veljajo, zato je tveganje težko obvladati, ko so kritične koncentracije že presežene.

Na splošno je očitno, da dolgotrajna stalna uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cink, privede do postopnega neto vnosa cinka v okolje. Ne glede na to, kateri model in odmere uporabimo, napovemo tveganje za okolje ($KT \geq 1$) in le vprašanje časa je, kdaj se bodo tveganja pojavila v vseh ekosistemih, če v zemljo vnašamo gnoj prašičev, zdravljenih z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid.

Podporne terenske študije o kopičenju cinka v prsti v okviru napotitvenega postopka v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES za zdravilo Gutal (EMA/V/A/108) niso bile na voljo. Za ta napotitveni postopek in kot podporo oceni tveganja za cink zaradi peroralne uporabe v obliki zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri vrstah za proizvodnjo živil so Bak idr. (2015)²² analizirali 28-letno obdobje po vnosu prašičje gnojevke. Podatki so pokazali, da je uporaba prašičje gnojevke v tleh privedla do pomembnega povečanja koncentracij cinka v tleh, zlasti v zadnjem spremljanem obdobju (od 1998 do 2014). Pri 45 % vseh vzorcev prsti so bile vrednosti PNEC že presežene. V peščenih tleh so bile vrednosti PNEC presežene pri 66 % primerov. Treba je omeniti, da biološka uporabnost ni bila upoštevana, vendar so bile vrednosti PNEC, uporabljene v tej študiji, večje (nenajslabši primer) od vrednosti, navedenih v poročilu EU RAR, in da je letni vnos gnoja temeljil na odmerku 140 kg/N/ha/leto, kar je boljši primer kot evropska mejna vrednost za občutljiva tla z odmerkom, ki znaša 170 kg/N/ha/leto. Poleg tega so avtorji zaključili, da lahko sedanja uporaba cinka pri prašičereji na Danskem privede do izpiranja cinka s polj, gnojenih s prašičjo gnojevko, v vodne ekosisteme, in sicer v koncentracijah, ki lahko pomenijo tveganje za vodne vrste. Danska nacionalna študija spremljanja potrjuje rezultate, dobljene z modelom IDMM, in smernice odbora CVMP, da uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, povzroči pomembno povečano koncentracijo cinka v tleh (kar se ne nazadnje izraža v koncentracijah v vodi). Dejansko uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, prispeva k približno 30 % skupnega cinka, prisotnega v gnoju. Za danska tla je bilo tveganje ugotovljeno že pri tem 30-odstotnem prispevku.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Kljub negotovostim pri linearni ekstrapolaciji rezultatov modela IDMM velja, da vrednosti PEC, ekstrapolirane iz izhodnih podatkov modela IDMM, razumno izražajo izpostavljenost okolja za uporabo pri določanju tveganja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, pri živalih za proizvodnjo živil. Trenutno ni jasno, kaj pomeni razumen najslabši možen scenarij izpostavljenosti glede odmerka gnoja. Ne glede na to so bila pri nekaterih scenarijih tveganja ugotovljena v vseh ekosistemih in pri vseh preučevanih odmerkih. Glede na uporabo teh zdravil, veljavna pravila EU in dobro kmetijsko prakso gnojenja, način vzreje ciljnih živali in način ravnanja z gnojem predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja (redčenje gnoja in oddaljenost od površinskih vod), čeprav so skladni s smernico odbora CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) in so bili priporočeni za napotitveni postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82 za zdravilo Gutal (EMA/V/A/108) za zmanjšanje kopičenja cinka v vseh ekosistemih, ne morejo zagotoviti učinkovite odprave takojšnjega in prihodnjega tveganja za okolje, ki je bilo ugotovljeno v oceni tveganja, temveč bodo skupno kopičenje cinka v okolju le odložili (tj. podaljšali čas, ko bo vrednost PEC presegla vrednosti PNEC). To ne velja le za kmetije, na katerih redčenje gnoja ni mogoče, temveč tudi za kmetije, na katerih je to mogoče. Čeprav se je v zgorajnavedenem napotitvenem postopku za zdravilo Gutal kot morebiten ukrep za zmanjšanje tveganja upoštevala možnost, da v zaporednih letih ne bi gnojili istega dela zemlje in bi tako upočasnili

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

kopičenje cinka, in čeprav je to v skladu z merili iz dokumenta o presoji odbora CVMP²³, je to dejansko težko uresničiti, ne le v primerih, ko gnoj zdravljenih živali ni mogoče vnesti na različne dele zemljišča, temveč tudi zaradi trgovine z gnojem med državami članicami in možnosti, da se gnoj, ki vsebuje visoke koncentracije cinkovega oksida, uporabi v občutljivih vrstah tal.

Kar zadeva ukrep za zmanjšanje tveganja glede upoštevanja lokalnih ali nacionalnih predpisov o najmanjši razdalji od odprte vode, na kateri se sme gnojiti, je odbor CVMP menil, da bi se lahko uporabljal samo za preprečevanje neposrednega vnosa v vodotoke, vendar bi cink zaradi izpiranja in odtokanja še vedno dosegel površinske vode in pitno vodo.

Zato odbor CVMP meni, da glede na vse razpoložljive podatke ugotovljenih tveganj za okolje zaradi stalnega vsakoletnega kopičenja cinka v tleh kot posledice gnojenja kmetijskih zemljišč ni mogoče učinkovito nadzorovati z uporabo dveh zgoraj predstavljenih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ob gnojenju z gnojem prašičev, zdravljenih z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cink, bosta zgornja ukrepa za zmanjšanje tveganja le odložila tveganja, ugotovljena pri vseh ekosistemih.

Tveganja za (ko)selekcijo odpornih bakterij

Glede na nedavno objavljene podatke bi lahko cink, uporabljen pri vzreji živali, zaradi sočasne odpornosti pospešil širjenje odpornosti proti antibiotikom. V več objavljenih študijah je bila dokazana (v poskusih *in vivo* ali s preučevanjem izolatov iz okolja) povezava med velikimi odmerki dodanega cinka v krmo in prevalenco protimikrobne odpornosti. Vendar pa pomen teh ugotovitev za živali in javno zdravje zaradi vrzeli v razpoložljivem znanju še ni jasen.

Z manjšo uporabo protimikrobnih učinkovin za zdravljenje driske po odstavitvi pri prašičkih se bo verjetno zmanjšal selektivni pritisk za razvoj protimikrobne odpornosti. Vendar se morebitna manjša uporaba protimikrobnih učinkovin zaradi uporabe cinkovega oksida v tem primeru ne šteje za dodatno korist. Uporaba cinkovega oksida lahko spodbudi selekcijo bakterij, ki izražajo odpornost proti cinku. Dokazano je bilo, da se gen za odpornost proti cinku, tj. *czrC*, pojavlja v stafilokokni kromosomski kaseti SCCmec proti meticilinu odporne bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA), uporaba cinka pa dokazano privede do koselekcije bakterij MRSA, ki imajo ta gen (Cavaco idr., 2010)²⁴. Kljub temu se zdi, da je večja prevalenca bakterij MRSA v času dajanja cinkovega oksida prašičkom deloma prehodne narave (Slifierz idr., 2015)²⁵. Dodajanje cinka lahko tudi neposredno vpliva na profile protimikrobne odpornosti bakterij prek drugih mehanizmov, kot kažejo raziskave *E. coli* (Bednortz C. idr., 2013)²⁶. Vendar bo potrebnih še več študij, ki bodo zapolnile vrzeli v podatkih s tega področja in potrdile te učinke.

Trenutno podrobna ocena tveganja za preučitev tveganj, povezanih s koselekcijo pri protimikrobni odpornosti po uporabi cinkovega oksida, ni na voljo. Zaradi pomanjkanja podatkov zato ni mogoče nadalje opredeliti tveganja za javno zdravje in zdravje živali. Predstavljeni podatki kažejo na nevarnost za zdravje ljudi in živali, vendar trenutno tveganja ni mogoče količinsko opredeliti.

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

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

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

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

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocena koristi

Neposredne terapevtske koristi

Predstavljeni podatki podpirajo uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje cinkov oksid, za preprečevanje driske po odstavitvi pri prašičkih v odmerku 100 mg/kg telesne mase na dan (kar ustreza 2 500 ppm cinka v krmi) v obdobju 14 dni. Razpoložljivi podatki niso vključevali multicentrične terenske študije, skladne z dobro klinično prakso, izvedene na različnih geografskih območjih Evrope in na živalih, ki vključuje najrazličnejše vzrejne prakse.

Priporočeno trajanje dajanja

Razpoložljivi podatki podpirajo dajanje zdravila od 12 do 14 dni po odstavitvi pri prašičkih za preprečevanje driske. Zdi se, da enotedensko dajanje ni dovolj učinkovito, več kot 14-dnevno trajanje pa ni utemeljeno.

Trajanje zaščitnega učinka

Trajanje zaščitnega učinka je bilo preučeno samo v eni študiji (Johansen idr. (2007)), v kateri je bilo obdobje spremljanja približno 41 dni. Po prenehanju dodajanja cinkovega oksida po 14 dneh so v krmo dodali kisline, zato v obdobju spremljanja ni bilo mogoče oceniti učinkov posamezne komponente. Posledično še vedno ni jasno, ali so trajni pozitivni učinki cinkovega oksida prisotni tudi po prenehanju zdravljenja.

Določitev specifičnih pogojev

- V večini predloženih študij ni bila ugotovljena etiologija opažene driske. Zato ni popolnoma jasno, ali gre za specifično delovanje (na določene patogene) ali nespecifično delovanje (lokalno delovanje na prebavila). Zdi se, da je treba indikacijo omejiti na preprečevanje nespecifične driske po odstavitvi, torej driske, ki se v določenih vzrejnih pogojih pojavi ob odstavljanju. Kljub temu še vedno obstaja morebitno tveganje za čezmerno uporabo cinkovega oksida, saj ni mogoče napovedati, pri katerih živalih se bo driska pojavila, ker so nekateri primeri driske ob odstavitvi le prehodne in blage narave ter ne vplivajo na splošno zdravstveno stanje živali.
- Na podlagi predloženih študij je bila dokazana učinkovitost visoke vsebnosti cinkovega oksida v krmi pri odstavljenih prašičkih, starih tri ali štiri tedne, v določenih vzrejnih pogojih (intenzivna vzreja, namestitve v stavbi, združevanje prašičkov različnih zarodov/različnega izvora v obore, prezgodnja ločitev od svinje, nenaden prehod z dojenja na žitno krmo). Učinkovitost pri pozneje odstavljenih prašičkih tudi v manj intenzivnih vzrejnih pogojih ni dokumentirana.
- Ker ni na voljo multicentrične terenske študije, izvedene po vsej Evropi skladno z dobro klinično prakso za testiranje učinkovitosti takih zdravil v različnih terenskih pogojih, indikacije ni mogoče opredeliti natančneje kot „driska po odstavitvi“, prav tako pa ni mogoče izpeljati zaključka o učinkovitosti zdravil v primerih, ko so vključeni specifični patogeni, niti v primerih, ki ne zajemajo npr. odstavljenih prašičkov v starosti tri ali štiri tedne. Trenutno je še vedno težko opredeliti primere, v katerih so zdravila, ki vsebujejo cink, koristna, oziroma v katerih niso koristna.

Zdravljenje driske po odstavitvi pri prašičkih

Zaradi pomanjkanja podatkov indikacija „zdravljenje driske po odstavitvi pri prašičkih“ ni podprta.

Kombinacija cinkovega oksida in kolistina ali sulfagvanidina

Na podlagi predstavljenih podatkov kombinacije cinkovega oksida, priporočenega za preprečevanje nespecifične driske v obdobju po odstavitvi, s katero koli protimikrobno učinkovino, priporočeno za zdravljenje in metafilakso driske, ki jo povzročajo ciljni patogeni, niso utemeljene.

Dodatne koristi

Zmanjšanje vsesplošne uporabe antibiotikov

Cinkov oksid je že več let odobren v številnih državah članicah in izkušnje v nekaterih od njih kažejo, da je njegova uporaba morda povezana z manjšim obsegom zmanjšanja uporabe kolistina, kot je bilo predhodno pričakovano. Poleg tega cink, uporabljen pri vzreji živali, zaradi sočasne odpornosti morda vpliva tudi na povečevanje prevalence odpornosti proti antibiotikom.

O morebitnih učinkih uporabe cinkovega oksida pri zmanjševanju uporabe antibiotikov je bilo predstavljenih le malo podatkov, zato v zvezi s tem ni mogoče sprejeti zaključkov.

Ocena tveganja

Protimikrobna odpornost

Glede na nedavno objavljene podatke bi lahko cink, uporabljen pri vzreji živali, zaradi sočasne odpornosti pospešil širjenje protimikrobne odpornosti (MRSA). V več objavljenih študijah je bila dokazana (v poskusih *in vivo* ali s preučevanjem izolatov iz okolja) močna povezava med velikimi odmerki dodanega cinka v krmo in povečanjem prevalence bakterij s protimikrobno odpornostjo. Zdi se, da lahko cinkov oksid v velikih odmerkih povzroči koselekcijo za protimikrobno odpornost, tj. pojav, ki je bil dokazan v poskusih *in vivo* pri LA-MRSA ST398. Vendar so bili ti učinki opaženi le pri zgodnjem zdravljenju.

Trenutno podrobna ocena tveganja za preučitev tveganj, povezanih s koselekcijo pri protimikrobni odpornosti po uporabi cinkovega oksida, ni na voljo. Zaradi pomanjkanja podatkov zato ni mogoče nadalje opredeliti tveganja za javno zdravje in zdravje živali. Predstavljeni podatki kažejo na nevarnost za zdravje ljudi in živali, vendar trenutno tveganja ni mogoče količinsko opredeliti.

Toleranca

Opravljen je bila študija varnosti pri ciljnih živalih s priporočenim odmerkom (100 mg/kg telesne mase v obdobju 14 dni), v kateri niso bili opaženi pomembni neželeni učinki. Pri večjem odmerku (x3 v obdobju 28 dni) so bili opaženi pomembni neželeni učinki (vpliv na hitrost rasti, klinične znake). Šteje se, da je meja varnosti nižja od trikratnega priporočenega odmerka.

Okolje

Podatki kažejo, da letni vnos gnoja, ki prihaja s kmetij, na katerih živali zdravijo z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, povzroča postopno in stalno povečevanje cinka v tleh, vodi in sedimentih. Zaradi intrinzične narave cinka (nehlapnosti in nerazgradljivosti) možnost, da bodo vrednosti PNEC zaradi stalnega vnosa gnoja zdravljenih živali na zemljišča v daljšem obdobju sčasoma presežene, pomeni pomembno tveganje za okolje, zlasti za najobčutljivejše vrste tal (kisla, peščena tla s prostim odvodnjavanjem) in organizme vodnih ekosistemov. To povečanje koncentracije cinka v tleh in posledična tveganja za izbrane ekosisteme so v tej oceni ugotovljeni le z upoštevanjem izpostavljenosti cinku, ki izhaja iz zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Morebitna dodatna izpostavljenost, npr. iz dodatkov krmi, ki vsebujejo cink, ali drugih industrijskih virov, v tej oceni tveganja za okolje ni bila upoštevana. Onesnaženje tal in vode s težkimi kovinami, kot je cink, je trenutno z obstoječimi tehnologijami težko odpraviti. Odbor CVMP priznava, da bodo določen delež cinka, vnesen v tla z gnojenjem, privzele rastline ter da se bo mineraliziral in uskladiščil v delcih prsti in tako ne bo uporaben.

Če se sedanje prakse v bližnji prihodnosti ne bodo spremenile, bo stalno gnojenje z gnojem zdravljenih živalih do leta 2060 povzročilo tveganja (opredeljena z vrednostmi $KT > 1$) pri 4 od 19 scenarijev za tla, 5 od 15 scenarijev za vodo in pri vseh 15 scenarijih za sedimente. Prej (leta 2020) je bilo tveganje ugotovljeno pri dveh od 15 scenarijev za površinske vode (kisla, peščena tla) in pri vseh 15 scenarijih za sedimente. Treba pa je opozoriti, da je stopnja negotovosti bistveno večja pri opredelitvi tveganja za sedimente kot za tla ali površinske vode, saj je bilo biološko uporabnost težje upoštevati.

O navedeni težnji kopičenja cinka na kmetijskih zemljiščih zaradi uporabe cinkovega oksida v veterinarski medicini so nedavno poročali Bak idr. (2015). V tem poročilu je spremljanje podatkov z Danske pokazalo, da je uporaba prašičje gnojevke v tleh povzročila pomembno povečanje skupnih koncentracij cinka v tleh, zlasti v zadnjem spremljanem obdobju od leta 1998 do leta 2014. Pri 45 % vseh vzorcev prsti so bile vrednosti PNEC že presežene. V peščenih tleh so bile vrednosti PNEC presežene pri 66 % primerov. Opozoriti je treba, da so bile vrednosti PNEC, uporabljene v tej študiji, prilagojene danskim razmeram in so morda nižje (slabši primer) kot v drugih delih Evrope z drugačnimi vrstami tal. Avtorji poročila so zaključili, da trenutna uporaba cinka pri prašičereji na Danskem lahko privede do izpiranja cinka s polj, gnojenih s prašičjo gnojevko, v vodne ekosisteme, in sicer v koncentracijah, ki lahko predstavljajo tveganje za vodne vrste.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

V vseh ekosistemih so bila pri nekaterih scenarijih tveganja ugotovljena tveganja pri vseh preučevanih odmerkih. Glede na uporabo teh zdravil, trenutna pravila EU in dobro kmetijsko prakso gnojenja, način vzreje ciljnih živali in način ravnanja z gnojem zgoraj predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja, čeprav so v skladu s smernico odbora CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) in so bili predlagani za napotitveni postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES za zdravilo Gutal (EMA/V/A/108) za zmanjšanje kopičenja cinka v vseh ekosistemih, ne morejo učinkovito odpraviti takojšnjega in prihodnjega tveganja za okolje, ki je bilo ugotovljeno pri oceni tveganja, temveč bodo skupno kopičenje cinka v okolju le odložili (tj. podaljšali čas, ko bo vrednost PEC presegla vrednosti PNEC). To ne velja le za kmetije, na katerih redčenje gnoja ni mogoče, temveč tudi za kmetije, na katerih je to mogoče. V navedenem postopku za zdravilo Gutal je bila kot morebiten ukrep za zmanjšanje tveganja upoštevana možnost, da v zaporednih letih ne bi gnojili istega dela zemlje in bi tako upočasnili kopičenje cinka. Čeprav je to v skladu z merili iz dokumenta o presoji odbora CVMP o ukrepih za zmanjšanje tveganja, je to lahko težavno ne le v primerih, ko gnoja zdravljenih živali ni mogoče vnesti na različne dele zemljišča, temveč tudi zaradi trgovine z gnojem med državami članicami in možnosti, da se gnoj, ki vsebuje visoke koncentracije cinkovega oksida, uporabi v občutljivih vrstah tal.

Kar zadeva ukrep za zmanjšanje tveganja glede upoštevanja lokalnih ali nacionalnih predpisov glede najmanjše razdalje od odprte vode, na kateri se sme gnojiti, je odbor CVMP menil, da bi se lahko uporabljal samo za preprečevanje neposrednega vnosa v vodotoke, vendar bi cink zaradi izpiranja in odtekanja še vedno dosegel površinsko vodo in pitno vodo.

Zato odbor CVMP meni, da tveganja za okolje zaradi vsakoletnega kopičenja cinka v prsti zaradi gnojenja kmetijskih zemljišč ni mogoče nadzorovati samo z navedenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja. Ob gnojenju z gnojem prašičev, zdravljenih z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cink, je tudi pri uporabi navedenih ukrepov za zmanjšanje tveganja le še vprašanje časa, kdaj bodo tveganja prisotna v vseh ekosistemih.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Cinkov oksid se šteje za koristnega pri preprečevanju driske po odstavitvi (tj. zmanjšanju pojavnosti driske v obdobju odstavitve) pri prašičkih. Ta pozitivni učinek cinkovega oksida je bil dokazan pri odmerku 100 mg/kg telesne mase na dan (kar ustreza 2 500 ppm v krmi), ki se daje 12–14 dni po odstavitvi.

Predloženi podatki ne podpirajo zdravljenja driske po odstititvi pri prašičkih.

Meja varnosti za ciljne živali pri navedenem odmerku je razmeroma nizka, vendar sprejemljiva.

Glede na nedavno objavljene podatke bi lahko cink, uporabljen pri vzreji živali, zaradi koselekcije genov za protimikrobno odpornost povečal prevalenco bakterij, odpornih proti antibiotikom. V več objavljenih študijah je bila v poskusih *in vivo* ali s preučevanjem izolatov iz okolja dokazana povezava med velikimi odmerki dodanega cinka v krmo in prevalenco bakterij s protimikrobno odpornostjo (LA-MRSA) ali večkratno odpornih bakterijskih klonov (*E. coli*). Trenutno podrobna ocena tveganja za preučitev tveganj, povezanih s koselekcijo pri protimikrobni odpornosti po uporabi cinkovega oksida, ni na voljo. Zaradi pomanjkanja podatkov zato ni mogoče nadalje opredeliti tveganja za javno zdravje in zdravje živali. Predstavljeni podatki kažejo na nevarnost za zdravje ljudi in živali, vendar trenutno tveganja ni mogoče količinsko opredeliti.

Zaradi kopičenja cinka je bilo tveganje ugotovljeno pri vseh ekosistemih, in sicer takojšnje (v sedimentih ter nekaterih vrstah tal in površinskih voda) ali zapoznelo tveganje (druge vrste tal, podtalnica in površinske vode). Cink se v okolju ne razgradi in obremenitev okolja s cinkom je z obstoječimi tehnologijami težko odpraviti.

Odbor CVMP meni, da tveganja za okolje zaradi vsakoletnega kopičenja cinka v tleh zaradi gnojenja kmetijskih zemljišč ni mogoče nadzorovati z ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Zato je na sestanku decembra 2016 presodil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi veterinarskih zdravil, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, negativno, saj koristi cinkovega oksida za preprečevanje driske pri prašičih ne odtehtajo tveganj za okolje. Odbor priznava, da obstaja tveganje za koselekcijo odpornosti, povezano z uporabo cinkovega oksida, vendar trenutno tega tveganja ni mogoče količinsko opredeliti.

4. Postopek ponovne preučitve

Na podlagi mnenja odbora CVMP z dne 8. decembra 2016 o tem napotitvenem postopku je več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom (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. in Vetpharma Animal Health S.L.) zahtevalo ponovno preučitev mnenja odbora CVMP.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so razloge za ponovno preučitev predložili pred 6. februarjem 2017.

Nekateri razlogi za ponovno preučitev, ki so jih navedli imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, so se nanašali na pomisleke postopkovne in pravne narave. Opozoriti je treba, da je CVMP znanstveni odbor in da kljub temu, da deluje v okviru zakonodaje Unije, ki ureja zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ne more razpravljati o konkretni vsebini postopkovnih in pravnih vidikov upravnih postopkov, ki jih predvideva zakonodaja. Postopkovni in pravni vidiki torej niso v pristojnosti odbora CVMP, zato je ta pri ponovni prečitvi tega napotitvenega postopka upošteval samo znanstvene razloge imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom za preučitev.

Zaključki odbora CHMP glede točk, ki so jih izpostavili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, so navedeni v nadaljevanju.

Družba aniMedica GmbH

Znanstveni razlogi družbe aniMedica za ponovno preučitev se osredotočajo na koristi, povezane z uporabo njihovih zdravil (zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistinijev sulfat in cinkov oksid), tveganja za (ko)selekcijo genov za odpornost in tveganja za okolje, povezana z uporabo njihovih zdravil.

Način odmerjanja zdravil družbe aniMedica za uporabo v veterinarski medicini (dnevni odmerek 1 g zdravila na 5 kg telesne mase, kar ustreza 5 mg kolistinijevega sulfata in 96 mg cinkovega oksida na kg telesne mase, v obdobju 5–7 dni) pomeni, da je koncentracija cinkovega oksida v krmi 3 000 ppm (približno 2 400 ppm cinka). Odbor CVMP je potrdil, da se cinkov oksid pri tej koncentraciji ne more šteti samo za pomožno snov in da glede na precejšnjo količino cinkovega oksida v navedenih zdravilih (Enteroxid N AMV aniMedica in aniMedica Enteroxid N) razvrstitev snovi kot pomožne snovi ali zdravilne učinkovine ni ustrezna. Poleg tega so bili prašički odstavljeni v starosti 3–4 tedne (tj. pri 7–8 kg), navedba za navedeni zdravili pa velja za prašiče do 40 kg telesne mase. Klinični pomen cinkovega oksida pri zmanjševanju stopnje driske zaradi *E. coli* pri teh težjih prašičih ni znana. Odbor je ocenil, da bi za zmanjšanje klinične driske zadoščalo zdravilo, ki vsebuje samo kolistin in bi se uporabljalo sedem dni po odstavitvi, kadar je glavni vzrok driske *E. coli*. Omeniti je treba, da podatki o sedemdnevem dajanju cinkovega oksida niso bili na voljo. Pri preskušanjih s samo sedemdnevem dodajanjem cinkovega oksida v priporočenem odmerku ni bil dokazan pomemben učinek.

Odbor CVMP je presodil, da kombinacije cinkovega oksida, priporočenega za preprečevanje nespecifične driske v obdobju po odstavitvi, s katero koli protimikrobno učinkovino, priporočeno za zdravljenje in metafilakso driske, ki jo povzročajo ciljni patogeni, niso utemeljene.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navaja, da pomisleki zaradi protimikrobne odpornosti, povezani z velikimi odmerki cinkovega oksida, ne veljajo za njihova zdravila, pri čemer je večina pomislekov zgolj hipotetičnih. Odbor CVMP teh utemeljitev ne sprejema, saj imata zdravili imetnika dovoljenja za promet z zdravilom enako sorazmerno tveganje za selekcijo bakterij s protimikrobno odpornostjo kot zdravila, ki vsebujejo samo cinkov oksid.

Prav tako ne more sprejeti trditve imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba tveganja za okolje določati samo z upoštevanjem razmer v Nemčiji, saj sta zdravili odobreni po nacionalnem postopku samo v tej državi članici. Ker sta zdravili Enteroxid zajeti v ta postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, odbor CVMP meni, da ta argument ne velja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ugotavlja, da je količina cinkovega oksida, ki se sprošča v okolje zaradi uporabe teh zdravil v Nemčiji, bistveno manjša kot pri drugih zadevnih zdravilih in pod ugotovljenimi letnimi obremenitvami, dovoljenimi za sproščanje cinka v okolje v Nemčiji. Čeprav imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da njegovi zdravili povzročata manjšo izpostavljenost in letno obremenitev kot druga zdravila za uporabo v veterinarski medicini s cinkovim oksidom, ni predložil podatkov, ki bi podpirali količinsko oceno tveganja, in ni upošteval, da njegov zaključek o omejenem sproščanju cinkovega oksida v okolje temelji na oceni uporabe teh zdravil pri prašičkih, starih 3–4 tedne (7–8 kg); njegovi zdravili sta po navedbi namenjeni prašičem, težkim do 40 kg, zdravljenje težjih prašičev pa bi povečalo obremenitev okolja. Zato odbor CVMP meni, da je zgoraj predstavljena ocena tveganja za okolje, ki se nanaša na vsa zdravila, ki vsebujejo samo cinkov oksid, primerna tudi za napoved tveganj za okolje ob uporabi zdravil Enteroxid v EU.

Družba Huvepharma N.V.

Znanstveni razlogi družbe Huvepharma za ponovno preučitev so se osredotočali na tveganja za okolje. Odbor CVMP se ne strinja z utemeljitvijo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je bila prvotna ocena razmerja med tveganji in koristmi v postopku v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82 za

zdravilo Gutal (EMA/V/A/108) pozitivna. V okviru navedenega napotitvenega postopka odbor CVMP ni opravil celotne ocene razmerja med tveganji in koristmi, in čeprav terapevtske koristi zdravila Gutal niso bile upoštevane, saj gre za generično zdravilo in je bila sprejeta biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, v prvotnem napotitvenem postopku (zaradi namena napotitve) niso bili ocenjeni kakovost, varnost ciljnih živali, vpliv razvoja protimikrobne odpornosti na varnost uporabnikov in ostanki.

Pri razlogih za ponovno preučitev se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom osredotoča na po njegovem mnenju nejasne rezultate nedavne študije spremljanja prsti (Bak idr. 2015). Odbor CVMP se strinja, da te študije same po sebi ni mogoče uporabiti kot dokaz za obstoj tveganj za okolje zaradi uporabe cinkovega oksida pri prašičereji. Vendar pa študija podpira dokaze, da bo uporaba cinkovega oksida kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri prašičereji povzročila postopno kopičenje na kmetijskih zemljiščih, zaradi česar bodo sčasoma presežene ne le varne koncentracije cinka v tleh, temveč tudi v sedimentih in vodnih sistemih. Imetnik dovoljenja za promet je vključil tudi biološko uporabnost v prsti, tako da je z računalom Arche Soil PNEC izračunal PNEC_{biološka uporabnost} za 19 vrst evropskih tal. Vendar odbor CVMP ni mogel ugotoviti veljavnosti vrednosti PNEC, izračunanih z računalom Arche Soil PNEC, in med prvotno oceno ni imel na voljo nabora ustreznih vhodnih parametrov. Odbor CVMP priznava pomen biološke uporabnosti pri obravnavi toksičnosti kovin in meni, da lahko različni modeli sicer upoštevajo biološko uporabno frakcijo cinkovega oksida in je tako iz njih mogoče izpeljati nekoliko drugačen časovni okvir za čas (tj. v letih), ko naj bi se pojavila tveganja za okolje, vendar nobeden od modelov ne podpira napovedi, da tveganje za okolje zaradi uporabe cinkovega oksida ne obstaja, in da cink v prsti ne bo postal biološko uporaben za tla, vodo ali vodne organizme.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom tudi trdi, da ni zavrnitev ukrepov za zmanjšanje tveganja, predlaganih v okviru postopka v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82 za zdravilo Gutal (EMA/V/A/108), ni utemeljena. Odbor CVMP se strinja, da bi po nadaljnji preučitvi veljavnih pravil EU in dobre kmetijske prakse o gnojenju ter o nastanitvi ciljnih živali in ravnanju z gnojem prvotno predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja upočasnili kopičenje cinka v posameznem ekosistemu. Vendar bi s tem samo odložili kopičenje skupnega cinka v okolju (tj. podaljšali čas, ko bo vrednost PEC presegala vrednosti PNEC), vendar glede na naravo ukrepov za zmanjšanje tveganja zaradi cinka ni mogoče zagotoviti, da bi s temi ukrepi učinkovito odpravili kratkoročna tveganja (do leta 2020), ugotovljena v oceni tveganja. V navedenem napotitvenem postopku za zdravilo Gutal se je kot morebiten ukrep za zmanjšanje tveganja upoštevala možnost, da v zaporednih letih ne bi gnojili istega dela zemlje in bi tako upočasnili kopičenje cinka. Čeprav je ta ukrep za zmanjšanje tveganja v skladu z merili iz dokumenta o presoji odbora CVMP o ukrepih za zmanjšanje tveganja ((EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), je odbor CVMP menil, da v praksi izvajanje tega ukrepa za zmanjšanje tveganja ne bi bilo mogoče, kadar gnoja zdravljenih živali ni mogoče uporabiti na različnih delih zemljišča ali v primeru trgovine z gnojem. Obstaja tudi možnost, da se gnoj, ki vsebuje visoke koncentracije cinkovega oksida, uporablja za občutljive vrste prsti. Kar zadeva morebitno zmanjšanje tveganja pri upoštevanju lokalnih ali nacionalnih predpisov o najmanjši razdalji od odprte vode, na kateri se sme gnojiti, je odbor CVMP menil, da bi se lahko uporabljalo samo za omejevanje neposrednega vnosa v vodotoke, vendar bi cink zaradi izpiranja in odtekanja še vedno dosegel površinsko vodo in pitno vodo. Zato odbor CVMP meni, da bodo ob gnojenju z gnojem prašičev, zdravljenih z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinku, ukrepi za zmanjšanje tveganja, predhodno priporočeni v okviru postopka v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82 za zdravilo Gutal (EMA/V/A/108), le odložili tveganja, ugotovljena pri vseh ekosistemi.

Družbi DSM Nutritional Products (UK) Ltd. in Provimi Ltd.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta obvestila agencijo EMA, da nista prejela uradnega obvestila o vključitvi njunih zdravil (Pigzin in ZinvoTec) v ta napotitveni postopek v skladu s

členom 35. Zato so se pri ponovni preučitvi upoštevali podatki, ki sta jih predložila navedena imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, in sicer za zaščito njunih pravic.

Znanstveni razlogi družb DSM Nutritional Products in Provimi za ponovno preučitev so se osredotočali na učinkovitost cinkovega oksida, tveganja za (ko)selekcijo genov za odpornost in tveganja za okolje.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v podporo indikacijam in odmerku nista predložila izvirnih lastniških podatkov ali kliničnih preskušanj. Precejšen del besedila se je osredotočal na pozitivne učinke cinkovega oksida na zdravje in rast. Vendar sta edini odobreni indikaciji zdravljenje in obvladovanje driske pri prašičkih. Več objav, predloženih v podporo odmerka, ni bilo ustreznih, saj so bile raziskave osredotočene na pozitivne učinke cinkovega oksida na rast ali pa so bila klinična preskušanja opravljena s kombinacijo cinkovega oksida in protimikrobnih učinkovin. Tako se lahko osredotočimo samo na ugotovitve Poulsena (1995) in Holma (1990)²⁷. V nekaterih drugih preskušanjih v skupinah prašičkov niso opazili driske. Pri bibliografskih referencah, ki sta jih predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom, so bile težave z zasnovo študij, ki izključujejo dodajanje 2 500 ppm cinkovega oksida v krmo v obdobju 14 dni po odstavitvi, kot je opisano v odobrenih indikacijah. Študije, ki bi podpirale indikacijo zdravljenja, niso bile predložene. Zaključiti je mogoče, da imetnika dovoljenja za promet z zdravilom nista predložila dodatnih podatkov, ki bi spremenili prvotni zaključek odbora CVMP glede učinkovitosti. Ne glede na pomanjkljivosti v predstavljenih podatkih se šteje, da je učinkovitost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za preprečevanje driske po odstavitvi pri prašičkih dokazana.

Odbor CVMP priznava, da je LA-MRSA le redko vzrok za okužbo pri prašičih, vendar tveganje za javno zdravje zaradi povečanega prenašalskega statusa prašičev in prenosa MRSA na živila ter osebe v stiku (npr. rejce prašičev, veterinarje, zaposlene v klavnicah) narašča. Dejstvo, da ima LA-MRSA CC398 trenutno majhen vpliv na človeško populacijo, ne pomeni, da ni tveganja za javno zdravje.

Kar zadeva tveganja za okolje, imetnika dovoljenj za promet z zdravilom menita, da odbor CVMP v prvotni oceni ni uporabil metodologije za oceno tveganja, kakršna je bila uporabljena v poročilu EU RAR za cink, in trdita, da niso upošteevane najnovejše ugotovitve iz znanstvene literature, objavljene po objavi poročila EU RAR za cink, o vključitvi biološke uporabnosti kovin v oceno tveganja.

Imetnika dovoljenj za promet z zdravilom sta predstavila oceno tveganja za okolje z: (a) obravnavo izmerjenih koncentracij cinka v (danski) prsti, vendar brez upoštevanja prispevka ponavljajoče se (vsakoletne) obremenitve s cinkom iz nestarane prašičje gnojevke, in s (b) kombiniranjem dveh metod za vključitev biološke uporabnosti (t. i. „pristopa dodanega tveganja“, združenega s „pristopom popravka zaradi biološke uporabnosti“), vendar odbor CVMP te kombinacije ne odobrava. Odbor CVMP je izračunal vrednost PEC_{tla} ob ločenem upoštevanju navedenih pristopov. Rezultati, dobljeni z uporabo pristopa dodanega tveganja, kažejo na tveganje v glinenih in peščenih tleh, pri čemer vrednosti PEC presegajo vrednost $PNEC_{tla}$, ki je 26 mg/kg. Po drugi strani je bila s pristopom popravka zaradi biološke uporabnosti in z upoštevanjem dejstva v okviru tega pristopa, da je biološka uporabnost odvisna od vrste tal in časa absorpcije cinka v prst (tj. staranja cinka), določena vrednost $PNEC_{tla}$ 26 mg/kg (16,3 mg/kg za peščena tla in 14,4 mg/kg za glinena tla).

Ne glede na predstavljeni pristop podatki kažejo, da se bo v primeru, če se bo cinkov oksid kot zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pri prašičereji še naprej uporabljal in se bo vnos gnoj na zemljišča nadaljeval kot v preteklih letih, cink kopičil v talni matrici, zaradi česar se bo povečala biološko uporabna frakcija cinka v tleh in bo sčasoma presežena vrednost PNEC.

Odbor CVMP je zaključil, da je pri uporabi pristopa dodanega tveganja:

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

- tveganje zaradi cinka za vrste, ki živijo v tleh, v glinenih tleh že prisotno;
- tveganje zaradi cinka za vrste, ki živijo v tleh, v peščenih tleh že prisotno.

Pri uporabi popravka zaradi biološke uporabnosti bo:

- tveganje zaradi cinka za vrste, ki živijo v tleh, v glinenih tleh v povprečju doseženo v približno 55 letih;
- tveganje zaradi cinka za vrste, ki živijo v tleh, v peščenih tleh v povprečju doseženo v približno 31 letih.

Za obvladovanje tveganj in določitev ustreznih ukrepov za zmanjšanje tveganja imetnika dovoljenj za promet z zdravilom predlagata, da se v informacije o zdravilu doda več izjav o mešanju in/ali vnosu gnojna na zemljišča. Vendar pa bi, kot je navedeno zgoraj, predhodno predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja le upočasnili kopičenje cinka v posameznem ekosistemu in tako le odložili skupno kopičenje cinka v okolju (tj. podaljšali čas, ko bo vrednost PEC presegla vrednosti PNEC), vendar glede na naravo cinka ni mogoče zagotoviti, da bi z njimi učinkovito odpravili takojšnja in prihodnja tveganja za okolje, ugotovljena v oceni tveganja.

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. in Vetpharma Animal Health S.L.

Razlogi imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom za zahtevo po ponovni preučitvi mnenja CVMP so se osredotočili na tveganja za (ko)selekcijo genov za odpornost in tveganja za okolje.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom sicer priznavajo obstoj morebitnih povezav med zdravili za uporabo v veterinarski medicini s cinkovim oksidom in večkratno odpornimi bakterijami (npr. LA-MRSA, *E. coli*) in okoljem, vendar menijo, da koristi njihovih zdravil odtehtajo tveganja. Nadalje navajajo, da njihova zdravila prispevajo k manjši porabi protimikrobnih učinkovin pri prašičih in da ugotovljena tveganja z umikom zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, s trga, ne bodo odpravljena. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom sicer priznavajo, da zaradi kopičenja cinka obstaja tveganje za okolje, vendar v okviru dejavnosti ESVAC predlagajo zbiranje podatkov o prodaji in porabi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, kot se že izvaja za antibiotike, saj bi takšni podatki pripomogli k nadaljnji preučitvi uporabe cinkovega oksida kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini in njegovega posledičnega vpliva na okolje. Poleg tega menijo, da bi pri obravnavi tveganj za okolje s širšega vidika lahko pomagala *ad hoc* strokovna skupina skupaj z agencijo EFSA.

Odbor priznava, da bi bilo spremljanja porabe cinkovega oksida kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini sicer koristno, vendar je bilo tveganje za okolje že ugotovljeno, zato se trenutno šteje, da tveganja odtehtajo koristi cinkovega oksida kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V nekaterih državah članicah EU že obstajajo primeri spremljanja porabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid (npr. Danska, Češka), in koncentracije cinka v tleh (npr. Danska).

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom se strinjajo, da bi na podlagi ocene odbora CVMP predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja le razredčili in ne zmanjšali skupnega iznosa cinka v okolje, zato je le vprašanje časa, kdaj bodo tveganja prisotna v vseh ekosistemi. Trdijo sicer, da bi lahko razmislili o dodatnih ukrepih za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi zmanjšali ali omejili emisije cinkovega oksida v okolje zaradi uporabe prašičjega gnojna, vendar niso predlagali dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Odbor CVMP tudi ugotavlja, da bodo k vsakoletnemu povečevanju cinkovega oksida na kmetijskih zemljiščih prispevali tudi drugi viri cinka v okolju.

Končni zaključki odbora CVMP po ponovni preučitvi

Odbor CVMP je na podlagi vseh razpoložljivih podatkov, vključno s podatki, predloženimi v okviru prvotnega postopka ocenjevanja, in podrobnimi znanstvenimi razlogi za ponovno preučitev, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, zaključil, da ni zadostnih znanstvenih razlogov za dopolnitev predhodnih zaključkov, vključenih v njegovo mnenje z dne 8. decembra 2016, v katerem je zaključil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil negativno.

Podlaga za zavrnitev dovoljenj za promet z zdravilom in umik obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je presodil, da je na podlagi razpoložljivih podatkov učinkovitost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za preprečevanje driske po odstititvi pri prašičkih dokazana;
- odbor CVMP je presodil, da učinkovitost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za zdravljenje driske po odstititvi pri prašičkih ni podprta s podatki in je ni mogoče dokazati;
- odbor CVMP je presodil, da na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče dokazati klinične koristi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistinijev sulfat in cinkov oksid;
- odbor CVMP je presodil, da na podlagi razpoložljivih podatkov kombinacija cinkovega oksida za preprečevanje nespecifične driske v obdobju po odstititvi in sulfagvanidina za zdravljenje in metafilakso driske, ki jo povzročajo ciljni patogeni, ni utemeljena;
- odbor CVMP je priznal, da obstaja tveganje za koselekcijo odpornosti, povezano z uporabo cinkovega oksida, vendar trenutno tega tveganja ni mogoče količinsko opredeliti;
- odbor CVMP je presodil, da so bila na podlagi razpoložljivih podatkov zaradi kopičenja cinka ugotovljena tveganja za okolje pri vseh scenarijih, in sicer takojšnja (v sedimentih, nekaterih vrstah tal in površinskih voda) ali zapoznela (v drugih vrstah tal, podtalnici in površinskih vodah). Priznal je, da vsi napovedni modeli glede parametrizacije vsebujejo določeno stopnjo negotovosti in da rezultati (tj. časovne ocene) temeljijo na omejeni količini vhodnih podatkov, kar verjetno vpliva na izhodne podatke modela;
- odbor CVMP je presodil, da bodo predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja le razredčili in ne zmanjšali skupnega iznosa cinka v okolje, zato je le vprašanje časa, kdaj bodo tveganja prisotna v vseh ekosistemih;
- odbor CVMP je presodil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi veterinarskih zdravil, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, negativno, saj koristi cinkovega oksida za preprečevanje driske pri prašičih ne odtehtajo tveganj za okolje;

je odbor CVMP priporočil zavrnitev vlog za pridobitev dovoljenj za promet z zdravilom in umik obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo cinkov oksid, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, kot je navedeno v Prilogi I.