

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsform, styrka, samt djurart, administreringsväg, sökande och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administrering sväg
Österrike	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Bulgarien	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Cypern	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Cypern	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Cypern	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

Tjeckien	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	Zinkoxid	600 mg/g	Premix	Svin (smågrisar)	Oral
Tjeckien	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Zinkoxid	622 mg/g	Oralt pulver	Svin (smågrisar)	Oral
Tjeckien	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Zinkoxid	622 mg/g	Premix	Svin (smågrisar)	Oral
Tjeckien	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Zinkoxid	492 mg/g	Premix	Svin (smågrisar)	Oral
Tjeckien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxid	1000 mg/g	Oralt pulver	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

Danmark	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Zinkoxid	1000 mg/g	Oralt pulver	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Oralt pulver	Svin (smågrisar)	Oral
Danmark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Finland	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerehua varten	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Frankrike	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Tyskland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Zinkoxid Kolistinsulf at	480 mg/g 25 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Zinkoxid Kolistinsulfat	480 mg/g 25 mg/g	Pulver för oral administrering	Svin (smågrisar)	Oral
Ungern	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Ungern	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Ungern	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Ungern	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Island	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Irland	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.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Irland	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Italien	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Italien	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Italien	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Italien	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Lettland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Nederländerna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

Norge	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Zinkoxid Sulfaguani dinum	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Polen	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Polen	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Zinkoxid Sulfaguani din	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Oralt pulver	Svin (smågrisar)	Oral
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Portugal	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

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

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

Spanien	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Spanien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Spanien	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Sverige	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Sverige	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Storbritannien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
Storbritannien	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	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral

Storbritannien	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin (smågrisar)	Oral
----------------	---	---	----------	-----------	-----------------------------	---------------------	------

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning och till återkallande av de befintliga godkännandena för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter (se bilaga I)

1. Inledning

Under avvänjningstiden förlorar smågrisar sin fördel av passiv immunitet genom suggans mjölk och upplever gastrointestinala förändringar till följd av koständringen, vilket orsakar ett visst mått av stress och gör dem känsliga för sekundära infektioner. Stressgraden hos smågrisar under avvänjningstiden varierar med åldern vid avvänjningen (yngre smågrisar får mer stress) samt djurhållningsförhållandena, och kan påverka avvänjningsdiarréns svårighetsgrad.

Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid används för att behandla och/eller förebygga och kontrollera avvänjningsdiarré hos smågrisar. För närvarande rekommenderas olika indikationer och doseringar, men zinkoxid används främst i foder med doseringen 100 mg per kg kroppsvikt per dag, 14 dagar i sträck, dvs. 2500 ppm zink i foder.

Efter ett hänskjutningsförfarande (EMA/V/A/108) i enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG för Gutal 1000 g/kg premix för medicinfoder för smågrisar (nedan kallat "Gutal")¹, identifierades en miljörisk år 2015 till följd av zinkackumulering i mark- och vattenmiljön (inklusive sediment), där sura, väl-dränerade sandjordar är mest sårbara. Inom ramen för detta förfarande ansåg kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) att det finns viss osäkerhet kring de beräknade riskerna för vissa delar av miljön eftersom den förutsedda miljökoncentrationen (PEC) genom användningen av zink som veterinärmedicinskt läkemedel inte kunde valideras, och den förutsedda nolleffekt-koncentrationen (PNEC) inte alltid kunde förklara biotillgängligheten hos zink (särskilt för sedimentskiktet). Trots viss osäkerhet i både PEC- och PNEC-beräkningarna av delar av miljön betraktades den totala riskbedömningen som konservativ, varför olika riskreducerande åtgärder föreslogs som förväntades minska ackumuleringen av zink i miljön.

Den 1 februari 2016 lämnade Nederländerna och Frankrike in en anmälan till Europeiska läkemedelsmyndigheten om hänskjutningsförfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter, på grund av betänkligheter om miljörisken och den potentiella ökningen av prevalensen av antibiotikaresistenta bakterier genom användningen av läkemedel som innehåller zinkoxid. CVMP ombads granska alla tillgängliga data och utvärdera de berörda läkemedlens totala nytta-riskförhållande för att avgöra nyttan i förbindelse med användningen av zinkoxid till livsmedelsproducerande djurarter liksom riskerna för miljön och riskerna för (ko-)selektion av resistensgener.

2. Diskussion om tillgängliga data

Bedömning av potentiell nytta i samband med användningen av zinkoxid till livsmedelsproducerande djur

Zinkoxid som enda aktiva substans

Flera innehavare av godkännanden för försäljning tillhandahöll äganderättsligt skyddade studier för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid som enda aktiva substans. Den inlämnade

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](#)

informationen var sparsam med bara sammanfattningar av studieresultaten och studiemetoderna rapporterades undermåligt (inga studieprotokoll, inga rådata, ingen statistisk analys).

En sammanfattning lämnades in av resultaten från en studie utförd av Johansen *et al.* i Danmark 2007² där zinkoxids effekter på avvänjningsdiarré hos smågrisar undersöktes. Studien uppfyllde inte god klinisk sed (GCP) och var en jämförande studie av ett enstaka jordbruk med 3 200 smågrisar. I brist på relevanta diagnostiska data kunde inte de inblandade patogenerna identifieras. Studien visade att foder med tillsats av 2,5 procent syra kombinerat med 2 500 ppm zink de första 14 dagarna efter avvänjningen orsakade en betydande sänkning av prevalensen av diarré och mortaliteten hos smågrisar.

Enligt de publicerade uppgifterna från Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) från två olika studier som inte uppfyllde god klinisk sed sågs en statistiskt signifikant effekt på avföringskonsistensen (bedömd från 1 till 5) av fodertillskott med 2 250 ppm zink till avvanda smågrisar (21 dagar gamla) under 14 dagar, jämfört med en negativ kontrollgrupp.

I studien från Trckova *et al.* (2015)⁵ visade en klinisk observation av avvanda smågrisar som exponerats med enterotoxiska *E. coli* på en lägre grad och incidens av diarré hos behandlade djur (utfodrade med en kost innehållande 2 500 ppm zinkoxid i fodret) än hos kontrolldjuren (obehandlade svin). Zinkoxidtillskottet gavs under tre veckor från avvänjningen och exponeringen skedde fyra dagar efter avvänjningen.

Vad gäller tidslängden för administreringen av höga halter av zink i fodret till avvanda smågrisar (mellan 2 500 och 3 000 ppm zink), finner Hollis (2000)⁶ att administreringen av foder med högt zinkinnehåll inte bör pågå längre tid än två veckor efter avvänjningen, och att användningen av zink ska vara i form av zinkoxid. Högre produktion beskrevs för djur som behandlades med 3 000 ppm zink under de första 21 dagarna efter avvänjningen än för kontrolldjur, men djuren som behandlades med zink uppvisade tecken på toxicitet under de tre följande veckorna. Enligt Mateos *et al.*, 1998⁷ bör behandlingen med zinktillskott dessutom inte förlängas bortom avvänjningstiden.

I en studie om administreringen av zinkoxid till avvanda smågrisar (Poulsen, 1995)⁸ påverkade administreringen av höga halter av zink som zinkoxid under en tid av 1, 2 eller 3 veckor efter avvänjningen incidensen av avvänjningsdiarré, bland andra parametrar. Studien utfördes på 260 smågrisar från 36 kullar som hade avvants vid 28 dagars ålder och, efter initial kroppsvikt och ursprungskull, tilldelats en av sex behandlingsgrupper: 0 ppm zink, 100 ppm zink; 200 ppm zink; 1 000 ppm zink; 2 500 ppm zink och 4 000 ppm zink. Diarré sågs bara under de två första veckorna efter avvänjningen. Andelen smågrisar med diarré påverkades avsevärt av administreringen av zink i foder. Studien visade att betydligt färre smågrisar behövde behandlas för diarré bland de smågrisar som hade utfodrats med 2 500 ppm eller 4 000 ppm zink. Inga skillnader mellan grupperna som fick 2 500 ppm och 4 000 ppm sågs dock i detta sammanhang. Inga skillnader sågs mellan behandlingarna om höga halter av zink administrerades under en enda vecka, medan administrering av höga halter av zink under två eller tre veckor gav ett betydligt lägre antal dagar med diarré per smågris.

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.

En studie för utvärdering av effekterna av tillsats av höga halter av zink i kosten för avvanda smågrisar (Lima *et al.*, 1994)⁹ innefattade 162 smågrisar från en gård med tidigare diarré orsakad av *E. coli*. Behandlingarna bestod av en baseline-kost av 100 ppm zink i form av zinkoxid eller samma kost med ett tillskott av 2 400 ppm zink (som zinkoxid). Administreringstiden var 14 eller 21 dagar omedelbart efter avvänjningen. En signifikant minskad diarré ($p < 0,02$) sågs bland djur som behandlats med en kost med en hög halt av zink, även om inga betydande skillnader sågs mellan de två behandlingsperioderna. Slutsatsen av denna studie var att en tillsats av 2 400 ppm zink (som zinkoxid) under 14 dagar efter avvänjningen minskar incidensen av diarré.

Med tanke på de specifika förhållanden vid vilka läkemedlen bör rekommenderas, ska det noteras att det inte var möjligt att identifiera någon specifik målpatogen för zinkoxid och att den publicerade litteraturen endast stödjer användningen av zinkoxid vid fysiologisk diarré under avvänjningstiden hos smågrisar.

Det finns inga data från äganderättsligt skyddade eller publicerade studier som stödjer effekten av zinkoxid för behandling av avvänjningsdiarré hos smågrisar.

Med hänsyn till samtliga tillgängliga data fann CVMP att effekten av tillskott av zinkoxid på minskningen av avvänjningsdiarré är tillräckligt styrkt, trots bristen på GCP-studier. Denna effekt är begränsad till förebyggandet av ospecifika diarréer under avvänjningstiden hos smågrisar. Tillgängliga data visar på en gynnsam effekt av zinkoxid vid dosen 100 mg/kg kroppsvikt per dag (motsvarande 2 500 ppm zink i fodret), tillfört i fodret under 12-14 dagar. Kortare eller längre behandlingstider ansågs inte understödjas av tillräckliga data.

Vad gäller den minskade användningen av antibiotika genom användningen av zinkoxid anses de kliniska uppgifterna ha varit alltför sparsamma för att en slutsats skulle kunna dras om denna potentiella effekt. Ingen information var tillgänglig för att fastställa hur länge effekten varar efter avslutad administrering av zinkoxid.

Kombination av kolistin och zinkoxid

Kolistin ensamt är tillräckligt effektivt för metafylax och behandling av gastrointestinala infektioner orsakade av noninvasiva *E. coli* (se förfarandet EMEA/V/A/106)¹⁰. Eftersom den rekommenderade administreringstiden för kolistin till svin är sju dagar, kommer samtidig administrering av zinkoxid i läkemedlet också att vara sju dagar. Denna behandlingstid skiljer sig från alla andra läkemedel som innehåller zinkoxid (dvs. 14 dagar i sträck).

Innehavaren av godkännande för försäljning bygger sin motivering för kombinationen på att följande två effekter adderas: den baktericida effekten av kolistin och den ospecifika skyddande effekten av zinkoxid under avvänjningstiden.

I CVMP:s "Guideline on pharmaceutical fixed combination products" (EMA/CVMP/83804/2005)¹¹ anges följande: Ett fast kombinationsläkemedel kan bara motiveras om en sådan kombination innebär en fördel jämfört med deras aktiva substanser, när dessa används som läkemedel med en enda substans. Fasta kombinationsläkemedel kan inte motiveras för att de kompenserar en otillräcklig diagnos. Varje aktiv substans i en fast kombination ska indiceras för användning vid behandlingstillfället och administreras vid rätt dos.

Ingen synergieffekt sågs och den potentiella antagonismen testades inte. Dessutom avser de tillhandahållna uppgifterna bara separat användning av kolistin och zinkoxid och inte den kliniska

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](#)

användningen av kombinationen. Ingen studie har utförts med kombinationen vid den föreslagna indikationen och den kliniska nyttan av kombinationen har därför inte påvisats.

Den föreslagna indikationen för det kombinerade läkemedlet är behandling, men det fanns inga kliniska data till stöd för användningen av zinkoxid vid behandling av diarré (dvs. när sjukdomen redan fanns när administreringen av zinkoxid inleddes – redan bekräftad infektion i besättningen). Alla tillhandahållna data för zinkoxid hänvisar bara till ett påstående om förebyggande.

Sammanfattningsvis är inte kombinationen av kolistin och zinkoxid motiverad för den godkända indikationen (metafylax och behandling av gastrointestinala infektioner orsakade av noninvasiva *E. coli* som är känsliga mot kolistin) under en administreringstid av sju dagar.

Kombination av sulfaguanidin och zinkoxid

Ingen studie har tillhandahållits som visat på effekten vid behandling av avvänjningsdiarréer hos smågrisar. Ingen dosbestämmande studie eller motivering för den valda dosen har lagts fram, och heller inga bekräftande data till stöd för en optimal administreringslängd på 14 dagar.

Ett fast kombinationsläkemedel kan bara motiveras om en sådan kombination innebär en fördel jämfört med de aktiva substanserna när dessa används som läkemedel med en enda substans. Fördelarna av kombinationen av sulfaguanidin och zinkoxid jämfört med användningen av de enskilda substanserna har inte tillhandahållits.

Inga kliniska data har identifierats till stöd för den sökta indikationen "förebyggande och behandling av olika typer av diarréer under avvänjningen". Det verkar dessutom som att zinkoxid kan användas för att minska incidensen av avvänjningsdiarré men inte för att behandla diarré och att det inte är möjligt att tydligt identifiera verkningsmekanismen för zinkoxid och därmed något specifikt mål. Kommittén fann därför att det inte är motiverat att förknippa en antimikrobiell substans (som per definition bara är lämpligt för infektionssjukdomar med målpato-gen(er) och för behandling och metafylax) med zinkoxid eftersom den inte är inriktad på en specifik målpato-gen och inte har uppvisat effekt vid behandling. Sammanfattningsvis är inte kombinationen av zinkoxid och sulfaguanidin motiverad.

Miljörisker

Sammanlagt fem olika miljöriskbedömningar avseende läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till smågrisar under 2-6 veckor vid koncentrationer i intervallet 2 500 till 3 100 ppm zinkoxid i foder tillhandahölls åt CVMP under detta hänskjutningsförfarande.

CVMP finner att fyra av fem miljöriskbedömningar har ett flertal brister vad gäller riskbedömning och att de därför inte kan användas till stöd för nytta-riskförhållandet. Även om dessa bedömningar inte övervägs närmare vill CVMP ändå notera att resultatet av två av dem också visar på en risk ($PEC/PNEC \geq 1$) för de enda bedömda delarna av miljön (mark och ytvatten). För de andra två delarna av miljön tillhandahölls inga fas II-data.

Följaktligen anser CVMP att den miljöriskbedömning som tillhandahölls under hänskjutningsförfarandet enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG för Gutal (EMA/V/A/108) är vetenskapligt underbyggd och bör användas i nytta-riskbedömningen för läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter.

Effektbedömning

Ett antal innehavare av godkännande för försäljning hänvisade till EU:s riskbedömningsrapport (European Union Risk Assessment Report, EU RAR) om zink (2010)¹² i sin effektbedömning. PNEC-värdena i denna rapport anses tillförlitliga och därmed lämpliga att använda i riskkaraktiseringen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till

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

livsmedelsproducerande djurarter. Men eftersom datasökningen för EU RAR (2010) var slutförd har fler data blivit tillgängliga och användes av vissa av innehavarna av godkännande för försäljning för att fastställa (förfina) PNEC-värdena för de relevanta delarna av miljön. Inte alla innehavare av godkännande för försäljning lämnade in den information som behövdes för att validera dessa kompletterande studiers lämplighet för förfining av PNEC-värdena. Innehavaren av godkännande för försäljning Huvepharma lämnade dock in robusta sammanfattningar av de kompletterande sakkunnigbedömda studier som användes i effektbedömningen som inte ingick i EU RAR (2010), inräknat en slutsats om varje studies tillförlitlighet och validitet. CVMP fann därför att de PNEC-värden som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning Huvepharma kan användas för riskkaraktiseringen (beräkning av riskkvoter (RQs)) av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djur.

Exponering: ackumulering, biotillgänglighet och modellberäkning av zinkkoncentrationer i miljön

Till följd av de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos zink (icke-flyktig och ej nedbrytbar) kan det konstateras att återkommande spridning av gödsel från behandlade djur på marken vid intensiv svinuppfödningsspraxis kommer att ge en gradvis ökad zinkkoncentration i matjorden, med tiden följt av en ökning i andra relevanta delar av miljön. Det kommer därför bara vara en tidsfråga innan ett PNEC-värde överskrids i dessa delar av miljön.

Av avgörande betydelse vid bedömningen av metallers miljörisker är bestämningen av deras biotillgänglighet. För varje del av miljön (jord, vatten och sediment), är biotillgängligheten hos zink beroende av olika biotiska och abiotiska faktorer. I vattenmiljön har biotillgängligheten hos zink i vatten förutsetts med hjälp av verktyget för bedömning av biotillgänglighet hos metaller ("Metal Bioavailability Assessment Tool", United Kingdom Environment Agency)¹³, en användarvänlig version av den biotiska ligandmodellen ("Biotic Ligand Model"), en modell som används för att förutse de biotillgängliga metallerna för olika vattenlevande arter (alger, dafnia och fisk) och som har använts och rapporterats i ett stort antal sakkunnigbedömda studier för zink, och där uppgifterna har använts i EU RAR för zink (2010). Verktyget för bedömning av biotillgänglighet hos metaller kräver färre inlagda data för att förutse biotillgängligheten hos zink i vatten än den biotiska ligandmodellen, och kan användas för att beräkna platsspecifika PNEC-värden. Verktyget för bedömning av biotillgänglighet hos metaller är baserat på utflödena från den biotiska ligandmodellen för zink och datasetet som används vid härledning av miljökvalitetsstandarden för zink, och kräver bara att data läggs in för pH i vatten, upplöst organiskt kol och upplöst kalciumkoncentration, men tar inte hänsyn till närvaron av andra joner som kan påverka zinkspecieringen och därmed biotillgängligheten.

I jord bestäms biotillgängligheten i markmiljön av egenskaper såsom pH, innehåll av organiskt kol, kapacitet för katjonbyte och innehåll av lera. Den biotillgängliga fraktionen av zink i jord är liten (<1 %). De viktigaste faktorerna vid bestämning av biotillgänglighet (och därmed ekotoxicitet) i jord är jordarten och tiden mellan tillsatsen av zink i jorden och toxicitetstesterna ("åldrande"). Jord som kontaminerats över längre tid uppvisar exempelvis minskad toxicitet jämfört med färsk förorening i jord. Följaktligen har en "åldringsfaktor" av 3 fastställts och används för att beräkna platsspecifika PNEC-värden. Beräkningen av platsspecifika PNEC-värden för Gutal utfördes med hjälp av Excel-verktyget "soil PNEC calculator" (framtaget av Arche Consulting)¹⁴ som använder relevanta parametrar för bestämningen av biotillgänglighet hos zink i jord, t.ex. pH, organiskt innehåll och innehåll av lera och kapaciteten för katjonbyte.

Vad gäller sedimentsystem har sättet att bestämma sedimentkoncentrationer genomgått stora förändringar efter att den förutsedda miljökoncentrationen (PEC) för sediment härleddes (EU RAR, 2010). Det kan antas att biotillgänglighet hos metaller i sediment kan förutses genom att mäta

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

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

innehållen av AVS ("acid-volatile sulphide", syraflyktiga sulfider) och SEM ("simultaneously extracted metal", saltsyraextraherade metaller) i sediment. Andra parametrar som påverkar (sänker) biotillgängligheten hos zink i sediment är närvaron av utfällda mineralfaser, t.ex. järn(oxy)hydroxider och manganoxider, liksom innehållet av organiskt material i sediment. Zink binds starkt till AVS och blir icke-biotillgängligt, vilket skulle ge utrymme för att korrigera exponeringsbedömningen för metallers biotillgänglighet i sedimentsystem (Echa 2014)¹⁵. AVS framställs av bakterier i syrefria sediment. Vid tiden för zink-EU RAR (2010) fanns det alldeles för få effekter eller exponeringsdata för att förklara effekten av dessa två parametrar (AVS/SEM) på biotillgängligheten hos zink i sediment. Följaktligen ingick inte biotillgänglighet i exponeringsberäkningarna (för att fastställa PEC-värden), vilket leder till en riskbedömning som inte beaktade den biotillgängliga fraktionen av zink utan bara de totala zinkkoncentrationerna (biotillgängliga och icke-biotillgängliga). Där det alltså finns ett överskott av AVS och bildas zinksulfider, kan PNEC avsevärt överskridas innan några biverkningar ses. PNEC:s biotillgänglighetskorrigeringar i sediment kan utföras på platsspecifik nivå, till följd av innehållet av AVS/SEM i sediment, om de nödvändiga uppgifterna finns tillgängliga, även om sådana data är sällsynta. Medan både jord och ytvatten kan korrigeras avseende biotillgänglighet har en korrigering av denna anledning inte varit möjlig för att beräkna PEC-värdena för sediment i denna miljöriskbedömning.

Eftersom VICH- och CVMP-riktlinjerna^{16,17,18} om fas II-miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel inte främst tagits fram för oorganiska molekyler, är många av de antaganden och exponeringsmodeller som beskrivs i riktlinjerna inte lämpliga för en substans som zink. Kommittén finner även att variabilitet i jordens utmärkande egenskaper (dvs. jordarter) leder till variation i vad som händer med zink och hur det beter sig. Exponeringsbedömningen borde helst ha hanterat detta och övervägt en realistisk värsta tänkbara situation för de respektive mottagande delarna av miljön. CVMP fann att de flesta av de tillhandahållna riskbedömningarna gäller läkemedel med brister i de modeller som använts för att visa vad som händer med zink. Innehavaren av godkännande för försäljning Huvepharma presenterade en pragmatisk metod för sin exponeringsbedömning av Gutral och beaktade resultaten från en modell som använts av Efsa ("Intermediate Dynamic Model for Metal" (IDMM) av Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ för att uppskatta miljöexponeringen till följd av användningen av zinkoxid som fodertillsats.

IDMM förutser den långsiktiga massbalansen av metaller, med definierade inflöden (t.ex. användning av veterinärmedicinska läkemedel) och utflöden (t.ex. skörd, åldrande), och drar slutsatsen att zink kommer att ackumuleras i jord efter återkommande spridning av separerad gödsel, där sura sandjordar är sårbarast eftersom dessa jordar tenderar att snabbare ackumulera zink än andra jordarter och även ha en högre dränering och avrinning av zink till ytvatten. Det finns ett antal osäkra faktorer förknippade med användningen av IDMM för att förutse miljöexponeringen av zink till följd av användning i veterinärmedicinska läkemedel, såsom hydrologiska effekter, upplöst organiskt kol och åldrande metall. Eftersom modellen inte gjordes tillgänglig för CVMP var det heller inte möjligt att bedöma relevansen av normalvärdesparametrar för inflöden eller köra modellen med data om specifika spridningsmängder för zink. Exponering med hjälp av spridningsmängder som anses relevanta till följd av användningen av zinkinnehållande veterinärmedicinska läkemedel beräknas därför från IDMM:s fördefinierade belastningsfrekvenser. För högre spridningsmängder än dem som rapporterades med

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, Loftis 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](#)

IDMM (Efsa, 2012)²⁰ krävs ändå extrapolering, och förhållandet mellan belastningsfrekvenser för zink och PEC-värdena som beräknas med IDMM är inte linjärt, vilket gör att validiteten av de extrapolerade PEC-värdena kan ifrågasättas vid de högsta spridningsmängderna för zink. Trots dessa osäkra faktorer och i brist på ett bättre alternativ anses det att IDMM kan användas för att uppnå en rimlig bedömning av den risk för miljön som användning av Gutal eller något annat zinkinnehållande veterinärmedicinskt läkemedel innebär. Validering av IDMM har dessutom utförts genom jämförelse av modellförutsägelser med publicerade övervakningsdata för zinkspridningar. Även om det fanns begränsade data visar resultaten att zinkkoncentrationer förutses exakt i jord men mindre exakt i ytvatten och sediment. Eftersom IDMM har beaktats för Efsas bedömning av zinkexponering, kan det dessutom anses relevant för bedömningen av veterinärmedicinska läkemedel inom bedömning av miljöexponeringen.

Riskbedömning

Baserat på uppgifterna om Gutal och för att bedöma risken för varje del av miljön efter utvidgad spridning av gödsel på mark, jämfördes PEC-värden och PNEC-värden för varje FOCUS²¹scenario vid tre tidpunkter (år: 2020, 2040, 2060), med hjälp av två spridningsmängder: spridningsmängd på 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ och en lägre spridningsmängd på 4 kg zink ha⁻¹ a⁻¹. Dessa spridningsmängder valdes eftersom de var de mängder som rapporterats i studien av Monteiro *et al.* (2010) för fodertillsatser som innehåller zinkoxid och inte utgör ett värsta tänkbara scenario för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid som skulle ligga i området 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. I mark- och vattenmiljön påträffades en risk (RQ >1) i 4 av 19 scenarier och i 5 av 15 scenarier från och med 2060, för den värsta tänkbara respektive lägre spridningsmängden. För två av FOCUS-scenarierna (sura sandjordar) är RQ-värdena >1 för båda belastningsfrekvenserna vid samtliga tidpunkter. En risk identifierades för samtliga FOCUS-sedimentscenarier, vid båda belastningsfrekvenserna och vid varje tidpunkt. Resultaten av miljöriskbedömningen för Gutal återspeglar Efsas slutsats om zink, dvs. det finns ett potentiellt miljöproblem vad gäller vattenmiljön (inräknat sediment), där sura, väl-dränerade sandjordar är sårbarast för dessa processer.

För att bättre visa på riskerna vid spridningsmängder som anses särskilt relevanta genom användningen av Gutal på 8,2 kg zink ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg zink ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ och 2,8 kg zink ha⁻¹ a⁻¹, har riskkvoter extrapolerats (linjärt) från spridningsmängder på 4 och 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹. Denna linjära extrapolering är tveksam eftersom de ingående processerna inte är linjära. Den tillhandahållna informationen visar att det finns fel och dessa är mer uttalade för sedimentskiktet och vid låga belastningar. Trots dessa osäkra faktorer kan det med tanke på den aktiva substansens art som oorganisk molekyl, och de svårigheter som fastställts genom hela spridningsförfarandet vad gäller bedömning av miljörisken för en förening "utanför" den aktuella CVMP/VICH-riktlinjen, godtas att de uppskattade PEC-värden som extrapolerats från IDMM-utflödena ger en rimlig återgivning av miljöexponeringen som kan användas vid riskkaraktiseringen för Gutal.

Trots att PEC-värdena inte kan verifieras för varje del av miljön eftersom IDMM inte tillhandahålls, förefaller dessa totalt sett tämligen konservativa eftersom ett rimligt värsta tänkbara exponeringsscenario beaktas, dvs. återkommande spridning av utspädd gödsel fram till 2060. Vad gäller särskilt PEC-värdena för sediment beaktas inte ackumuleringsfaktorer (t.ex. deposition, resuspension och begraving av zink) och antas det att sediment i suspension är representativa för deponerat sediment, samtidigt som halterna av syraflyktiga sulfider inte beaktas. Det senare kan minska biotillgängligheten hos zink och även om halterna är varierande kan PNEC-värdena avsevärt överskridas när zinksulfider bildas innan några biverkningar ses.

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](#)

Kombinationen av ett konservativt PNEC (utan att biotillgänglighet redovisas) och PEC kan leda till att risken till följd av zink i sediment överskattas. Den största säkerheten i IDMM PEC-värdena gäller marklevande organismer, med en lägre säkerhet för ytvatten och därefter sediment. Det är dock tydligt att riskkvoterna kommer att överskridas för alla delar av miljön, antingen omedelbart (sediment) eller med tiden (mark, grund- och ytvatten), och dessa risker måste bemötas. Eftersom zink är en metall gäller inte de allmänna antaganden som vanligtvis görs avseende nedbrytning, och därför kommer risken att vara svår att åtgärda när väl kritiska koncentrationer överskrids.

Det står på det hela taget klart att långvarig, återkommande användning av zink-innehållande veterinärmedicinska läkemedel kommer att orsaka ett gradvis nettoinflöde av zink i miljön. Oavsett vilken modell och vilka spridningsmängder som används förutses en risk för miljön ($RQ \geq 1$), och det är bara en tidsfråga innan risker uppträder i alla delar av miljön om gödsel från svin som behandlats med veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid sprids på mark.

Understödjande fältstudier av ackumulering av zink i mark fanns inte tillgängliga under hänskjutningsförfarandet enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG för Gutal (EMA/V/A/108). För detta hänskjutningsförfarande, och för att stödja riskbedömningen av zink utifrån dess orala användning som veterinärmedicinskt läkemedel till livsmedelsproducerande djur, analyserade Bak *et al.* (2015)²² spridningen av flytande svingödsel under en period av 28 år. Uppgifterna visade att användningen av flytande svingödsel i mark har lett till en betydande ökning av koncentrationerna av zink i mark, särskilt under den senast övervakade perioden (1998–2014). I 45 procent av alla jordprover hade PNEC-värdena redan överskridits. I sandjordar hade PNEC-värdena överskridits i 66 procent av samtliga fall. Det bör påpekas att biotillgängligheten inte bedömdes, men att PNEC-värdena i denna studie var högre (mindre värstafall) än de som rapporterats i EU RAR och att den årliga spridningen av gödsel byggde på 140 kg/N/ha/år vilket är mindre värstafall än den europeiska gränsen för känsliga jordar på 170 kg/N/ha/år. Förutom detta drog författarna slutsatsen att den nuvarande användningen av zink i svinproduktionen i Danmark kan leda till att zink urlakas från fält som har gödslats med flytande svingödsel till vattenmiljöerna, i koncentrationer som kan innebära en risk för vattenlevande arter. Denna danska nationella övervakningsstudie bekräftar de resultat som erhållits med IDMM- och CVMP-riktlinjerna, dvs. att användningen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid leder till en betydande ökning av markens zinkkoncentrationer (vilket slutligen återspeglas i vattenkoncentrationerna). Faktiskt bidrar användningen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid till omkring 30 procent av totalt zink i gödsel. Enbart för detta bidrag på 30 procent fastställs redan en risk för de danska jordarna.

Riskreducerande åtgärder

Trots osäkerheten med den linjära extrapoleringen av IDMM-resultaten anses de PEC-värden som extrapolerats från IDMM-utflödena ge en "rimlig" återgivning av den miljöexponering som kan användas vid riskkaraktiseringen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för användning till livsmedelsproducerande djur. Det är för närvarande osäkert vad som är ett rimligt värsta tänkbara exponeringsscenario för gödselspridningsmängden. För varje del av miljön har ändå risker identifierats för vissa scenarier vid varje undersökt spridningsmängd. Mot bakgrund av läkemedlens användning, aktuella EU-regler och god jordbruksed för gödselspridning, liksom hur måldjuren hålls och gödsel hanteras, kan inte de föreslagna riskreducerande åtgärderna (spädning av gödsel och avstånd till ytvatten) garantera att de effektivt kan undanröja de överhängande och framtida miljörisker som identifierats i riskbedömningen, utan att de bara kommer att fördröja den totala ackumuleringen av zink i miljön (dvs. tiden när PEC- kommer att överskrida PNEC-värdena). Detta trots att åtgärderna överensstämmer med CVMP/VICH-riktlinjen (CVMP/VICH/790/03) och

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](#)

rekommenderades för hänskjutningsförfarandet enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG för Gutral (EMA/V/A/108), för att minska ackumuleringen av zink i varje del av miljön. Detta är inte bara tillämpligt för gårdar där det inte är möjligt att späda gödsel, utan också för gårdar som har resurser att späda gödsel. Även om möjligheten att inte sprida gödsel på samma landareal under flera år i rad sågs som en möjlig riskreducerande åtgärd under detta hänskjutningsförfarande för Gutral för att bromsa ackumuleringen av zink, och trots att denna möjlighet uppfyllde kriterierna i CVMP:s diskussionsunderlag om riskreducerande åtgärder²³, kan den visa sig svår att genomföra i praktiken. Inte bara där det kanske inte är möjligt att sprida behandlat gödsel på olika landarealer, utan också genom handeln med gödsel mellan medlemsstaterna och möjligheten att gödsel med höga koncentrationer av zinkoxid används i känsliga jordarter.

Vad gäller den riskreducerande åtgärden för att fullgöra lokala eller nationella regler om minsta avstånd från öppet vatten där gödsel får spridas, fann CVMP att detta endast skulle gälla för att förhindra direkt tillträde till vattendrag, men inte skulle påverka det zink som når vattenytan och dricksvattnet genom urlaknings- och avrinningsprocesser.

Mot bakgrund av samtliga tillgängliga data anser CVMP följaktligen att de miljörisker som fastställts genom den fortlöpande årliga ackumuleringen av zink i marken till följd av spridningen av gödsel i jordbruksmark inte effektivt kan kontrolleras med hjälp av de två riskreducerande åtgärder som presenteras ovan. De ovanstående riskreducerande åtgärderna kommer bara att fördröja de fastställda riskerna för alla delar av miljön om gödsel från svin som behandlats med veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid sprids på mark.

Risker med (ko-)selektion av resistent bakterier

Enligt nyligen publicerade data skulle zink som används i djurhållningen kunna främja spridningen av antibiotikaresistens till följd av ko-resistens. I flera publicerade studier (under in vivo-försök eller genom undersökning av miljöisolat) har ett samband påvisats mellan höga doser av zink i kosttillskott och prevalensen av antimikrobiell resistens. Betydelsen av dessa fynd för djur- och folkhälsan är dock fortfarande oklar på grund av luckor i den tillgängliga kunskapen.

Minskad användning av antimikrobiella medel vid behandling av avvänjningsdiarré hos smågrisar kommer troligen att minska selektionstrycket för utveckling av antimikrobiell resistens. Den potentiellt minskade användningen av antimikrobiella medel som följer av användningen av zinkoxid anses dock inte vara en "extra nytta" i detta fall. Användningen av zinkoxid kan främja selektionen av bakterier som uttrycker zinkresistens. Resistensgenen *czrC* har setts på SCCmec hos meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och zinkanvändningen har visat sig leda till ko-selektion för MRSA som bär på denna gen (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Den ökade prevalensen av MRSA vid administreringen av zinkoxid till smågrisar verkar dock delvis vara övergående (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Zinktillskott kan också ha en direkt påverkan på bakteriernas profiler av antimikrobiell resistens via andra mekanismer enligt studier av *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Fler studier krävs dock för att täcka den återstående bristen på data inom detta område och bekräfta dessa effekter.

Vid denna tidpunkt saknas en utförlig riskbedömning för att undersöka den eller de risker som är förknippade med co-selektionen för antimikrobiell resistens efter användningen av zinkoxid. I brist på

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.

ytterligare data är det därför inte möjligt att närmare karakterisera risken för både djur- och folkhälsan. Av de framlagda uppgifterna har en fara identifierats för djur- och folkhälsan, men för tillfället kan inte denna risk kvantifieras.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Bedömning av nyttan

Direkt behandlingsnytta

De framlagda uppgifterna stödjer användningen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för förebyggande av avvänjningsdiarré hos smågrisar vid dosen 100 mg/kg kroppsvikt per dag (motsvarande 2 500 ppm zink i fodret), under 14 dagar. De tillgängliga uppgifterna innehöll ingen multicenter-fältstudie enligt god klinisk sed som utförts i flera geografiska områden i Europa och på djur från många olika djurhållningsmetoder.

Rekommenderad behandlingstid

Den tillgängliga informationen stödjer en behandlingstid på 12–14 dagar för förebyggande av avvänjningsdiarré hos smågrisar. En veckas administrering verkar inte vara tillräckligt effektiv och en behandlingstid längre än 14 dagar är heller inte motiverad.

Skyddseffektens varaktighet

Skyddseffektens varaktighet har bara undersökts i en enda studie (Johansen *et al.* (2007), där uppföljningsperioden utgjorde cirka 41 dagar. Efter att tillskottet av zinkoxid avbröts dag 14 tillsattes dock syror i fodret, och det var därför inte möjligt att utvärdera effekten av varje komponent under uppföljningsperioden. Huruvida de gynnsamma effekterna av zinkoxid fortsätter efter att behandlingen avbrutits är därför fortfarande oklart.

Bestämning av specifika villkor

- Den observerade diarréns etiologi har inte fastställts i de flesta inlämnade studier. Den specifika effekten (på vissa patogener) eller ospecifika effekten (lokal effekt i matsmältningskanalen) har därför ännu inte klarlagts fullständigt. Indikationen verkar därför behöva begränsas till förebyggande av ospecifik diarré under avvänjningen, dvs. framkallad av tillämpningen av avvänjning under vissa uppfödningvillkor. Den potentiella risken för överanvändning av zinkoxid kvarstår dock, då det inte är möjligt att förutse vilka djur som kommer att få diarré, eftersom vissa av fallen av diarré vid avvänjningen bara är övergående och lätta och inte påverkar djurens allmänna hälsotillstånd.
- Av de inlämnade studierna framgick effekten av ett högt innehåll av zinkoxid i foder till avvanda smågrisar i åldern 3-4 veckor under särskilda uppfödningvillkor (intensiv uppfödning, inhysning i byggnad, samling i grisboxar med smågrisar av olika kullar/ursprung, prematur separering från suggan, abrupt foderbyte från mjölk till spannmålsbaserat foder). Effekten på senare avvanda smågrisar har inte dokumenterats, inte heller under mindre intensiva uppfödningvillkor.
- Bristen på en multicenterfältstudie utförd i Europa i enlighet med god klinisk sed för att testa effekten av dessa läkemedel under olika fältförhållanden gör att indikationen inte kan definieras exaktare än "avvänjningsdiarré", vare sig för en slutsats om effekten av läkemedlen i situationer där en eller fler specifika patogener är inblandad(e) eller i andra situationer än t.ex. avvanda smågrisar vid 3-4 veckors ålder. Det är för närvarande fortfarande svårt att definiera de situationer där läkemedel som innehåller zinkoxid kommer att vara gynnsamma eller inte gynnsamma.

Behandling av avvänjningsdiarré hos smågrisar

I brist på data stöds inte indikationen "behandling av avvänjningsdiarré hos smågrisar".

Kombination av zinkoxid och kolistin eller sulfaguandin

Baserat på de framlagda uppgifterna är det inte befogat att ge kombinationerna av zinkoxid, som rekommenderas för förebyggande av ospecifik diarré under avvänjningstiden, tillsammans med någon som helst antimikrobiell substans som rekommenderas för behandling och metafylax av diarré inducerad av en eller flera målpatogener.

Ytterligare fördelar

Minskning av den totala användningen av antibiotika

Zinkoxid har varit godkänt i många år i ett antal medlemsstater i EU, och enligt erfarenheten från vissa av dessa länder kan användningen av zinkoxid hänga samman med en reducerad minskning av kolistinanvändningen än vad som hittills förväntats. Dessutom skulle zink som används i djurhållningen kunna bidra till en ökad prevalens av antibiotikaresistens till följd av ko-resistens.

Endast sparsamma data har lagts fram om zinkoxidanvändningens potentiella effekt på minskningen av användningen av antibiotika, varför inga slutsatser kan dras i detta sammanhang.

Riskbedömning

Antimikrobiell resistens

Enligt nyligen publicerade data skulle zink som används i djurhållningen kunna främja spridningen av antimikrobiell resistens (MRSA) till följd av ko-resistens. I flera publicerade studier (under in vivo-försök eller genom undersökning av miljöisolat) har ett starkt samband påvisats mellan höga doser av zink i kosttillskott och en ökning av prevalensen av antimikrobiellt resistent bakterier. Det verkar som att zinkoxid som tillförs i höga doser kan leda till ko-selektion för antimikrobiell resistens, ett fenomen som har visats in vivo för LA-MRSA ST398. Dessa effekter har dock bara setts tidigt i behandlingen.

Vid denna tidpunkt saknas en utförlig riskbedömning för att undersöka den eller de risker som är förknippade med ko-selektionen för antimikrobiell resistens efter användningen av zinkoxid. I brist på ytterligare data är det därför inte möjligt att närmare karakterisera risken för både djur- och folkhälsan. Av de framlagda uppgifterna har en fara identifierats för djur- och folkhälsan, men för tillfället kan inte denna risk kvantifieras.

Tolerans

En säkerhetsstudie av måldjuret utfördes vid den rekommenderade dosen (100 mg/kg kroppsvikt per dag under 14 dagar) utan att några signifikanta biverkningar sågs. Vid en högre dos (x3 under 28 dagar) sågs signifikanta biverkningar (påverkan på tillväxttakten, kliniska tecken). Säkerhetsmarginalen kan anses vara lägre än 3 gånger den rekommenderade dosen.

Miljö

Data tyder på att den årliga spridningen av gödsel från gårdar där djur behandlas med veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid leder till en gradvis och kontinuerlig ökning av zink i mark-, vatten- och sedimentsystemen. På grund av de inneboende egenskaperna hos zink (icke-flyktig och ej nedbrytbar) är det ett betydande miljöproblem att PNEC-värdena med tiden skulle kunna överskridas till följd av återkommande spridning av gödsel från behandlade djur på mark under längre tid, särskilt för de känsligaste jordarterna (sura, fritt dränerande sandjordar) och organismer i vattenmiljöerna. Denna ökning av zinkkoncentrationerna i mark och de åtföljande risker som identifierats för utvalda delar av miljön fastställs i denna bedömning bara för exponeringen av zink från veterinärmedicinska läkemedel. Andra potentiella exponeringskoncentrationer, t.ex. från fodertillsatser

innehållande zink eller andra industrikällor, har inte beaktats för denna miljöriskbedömning. Det är för närvarande svårt att åtgärda förorening av mark- och vattensystem till följd av tungmetaller, såsom zink, med befintlig teknik. CVMP konstaterar att en fraktion av det zink som tillsätts i jord genom gödselspridning tas upp av växter och kan mineraliseras och bindas i jordpartiklar och därmed är otillgänglig.

Om de aktuella förfarandena fortsätter oförändrat den närmaste tiden, kommer den återkommande spridningen av gödsel från behandlade djur att leda till miljörisker (definierade genom RQ-värden >1) i 4 av 19 markscenarier, 5 av 15 ytvattensscenarier och i vart och ett av de 15 sedimentscenierna år 2060. För ett tidigare år (2020) identifieras en risk för två av 15 ytvattensscenarier (sura sandjordar) och för samtliga 15 sedimentscenierna. Det noteras dock att osäkerhetsnivån i riskkaraktiseringen för sediment är avsevärt större än för mark eller ytvatten eftersom biotillgängligheten var svårare att ta med i beräkningen.

Denna trend av zinkackumulering i jordbruksmark till följd av veterinärmedicinsk användning av zinkoxid har nyligen rapporterats av Bak *et al.* (2015). I denna rapport visade övervakningsdata i jord från Danmark att användningen av flytande svingödsel i mark har lett till en betydande ökning av jordens totala koncentrationer av zink, särskilt under den senaste övervakningsperioden från 1998 till 2014. I 45 procent av alla jordprover hade PNEC-värdena redan överskridits. I sandjordar hade PNEC-värdena överskridits i 66 procent av samtliga fall. Det måste påpekas att PNEC-värdena som användes i denna studie har anpassats till danska förhållanden och kan vara lägre (mer värstafall) i andra delar av Europa med andra jordarter. Rapportens författare drog även slutsatsen att den nuvarande användningen av zink i svinproduktionen i Danmark kan leda till att zink urlakas från fält som har gödslats med flytande svingödsel till vattenmiljöerna, i koncentrationer som kan innebära en risk för vattenlevande arter.

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

För alla delar av miljön har risker identifierats för vissa scenarier vid de undersökta spridningsmängderna. Med tanke på läkemedlens användning, aktuella EU-regler och god jordbrukssed för gödselspridning, liksom hur måldjuren hålls och gödsel hanteras, kan inte de riskreducerande åtgärder som föreslås ovan garantera att de kan effektivt undanröja de överhängande och framtida miljörisker som identifierats i riskbedömningen, utan kommer bara att fördröja den totala ackumuleringen av zink i miljön (dvs. tiden då PEC- överskrider PNEC-värdena), även om åtgärderna överensstämmer med CVMP/VICH-riktlinjen (CVMP/VICH/790/03) och föreslogs för hänskjutningsförfarandet om Gutal enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG (EMEA/V/A/108) för att minska ackumuleringen av zink i varje del av miljön. Detta är inte bara tillämpligt för gårdar där det inte är möjligt att späda gödsel, utan också för gårdar som har resurser att späda gödsel. Under det ovannämnda förfarandet för Gutal ansågs det vara en möjlig riskreducerande åtgärd att inte sprida gödsel på samma landareal under flera år i rad i syfte att bromsa ackumuleringen av zink. Även om detta överensstämmer med de kriterier som CVMP fastställt i sitt diskussionsunderlag om riskreducerande åtgärder, kan det vara svårt att tillämpa inte bara där det kanske saknas möjlighet att sprida behandlad gödsel på olika landarealer, utan också genom handeln med gödsel mellan medlemsstaterna och möjligheten att gödsel med höga koncentrationer av zinkoxid används i känsliga jordarter.

Vad gäller den riskreducerande åtgärden för att fullgöra lokala eller nationella regler om minsta avstånd från öppet vatten där gödsel får spridas, fann CVMP att detta endast skulle gälla för att förhindra direkt tillträde till vattendrag, men inte skulle påverka det zink som når ytvatten och dricksvatten genom urlaknings- och avrinningsprocesser.

CVMP anser följaktligen att de miljörisker som identifierats genom den årliga ackumuleringen av zink i mark till följd av spridningen av gödsel i jordbruksmark inte kan kontrolleras med enbart de tidigare

nämnda riskreducerande åtgärderna. Också vid tillämpningen av de ovannämnda riskreducerande åtgärderna är det bara en tidsfråga innan miljörisker uppträder i alla delar av miljön om gödsel från svin som behandlats med veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid sprids på mark.

Bedömning av och slutsats gällande nytta-riskförhållandet

Zinkoxid anses vara gynnsamt för förebyggandet av avvänjningsdiarré (dvs. minskning av incidensen av diarré under avvänjningstiden) hos smågrisar. Denna gynnsamma effekt av zinkoxid påvisades vid en dos om 100 mg/kg kroppsvikt per dag (motsvarande 2 500 ppm i fodret), som tillfördes under 12-14 dagar från avvänjningen.

Kurativ behandling av avvänjningsdiarréer hos smågrisar stöds inte av de tillhandahållna uppgifterna.

Säkerhetsmarginalen för måldjuren vid den ovannämnda dosen är relativt liten men acceptabel.

Enligt nyligen publicerade data skulle zink som används i djurhållningen kunna öka prevalensen av antibiotikaresistenta bakterier till följd ko-selektion för antimikrobiella resistensgener. I flera publicerade studier, under in vivo-försök eller genom undersökning av miljöisolat, har ett samband påvisats mellan höga doser av zink i kosttillskott och prevalensen av antimikrobiellt resistent bakterier (LA-MRSA) eller av multiresistenta bakteriekloner (*E. coli*). Vid denna tidpunkt saknas en utförlig riskbedömning för att undersöka den eller de risker som är förknippade med ko-selektionen för antimikrobiell resistens efter användningen av zinkoxid. I brist på ytterligare data är det därför inte möjligt att närmare karakterisera risken för både djur- och folkhälsan. Av de framlagda uppgifterna har en fara identifierats för djur- och folkhälsan, men för tillfället kan inte denna risk kvantifieras.

Till följd av ackumuleringen av zink har risker identifierats för alla delar av miljön, antingen direkt (sediment, vissa jordarter och ytvattentyper) eller fördröjt (andra jordarter, grund- och ytvatten). Zink bryts inte ner i miljön och är mycket svårt att åtgärda med befintliga tekniker efter att en zinkbelastning i miljön väl inträffat.

CVMP fann att de miljörisker som identifierats genom den årliga ackumuleringen av zink i mark till följd av spridningen av gödsel i jordbruksmark inte kan kontrolleras med riskreducerande åtgärder.

Under sitt möte i december 2016 fann CVMP därför att det totala nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter är negativt, eftersom nyttan med zinkoxid vad gäller förebyggandet av diarré hos smågrisar inte är större än riskerna för miljön. Kommittén konstaterade att användningen av zinkoxid är förknippad med en risk för ko-selektion för resistens, men att denna risk för tillfället inte kan kvantifieras.

4. Förnyad prövning

Efter CVMP:s yttrande av den 8 december 2016 om detta hänskjutningsförfarande begärde flera innehavare av godkännande för försäljning (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. och Vetpharma Animal Health S.L.) att CVMP:s yttrande skulle omprövas.

Skälen till omprövning som angavs av innehavarna av godkännande för försäljning lämnades in före den 6 februari 2017.

Vissa av skälen till omprövning som angavs av innehavarna av godkännande för försäljning gällde förfarandemässiga och rättsliga överväganden. Det bör påpekas att CVMP är en vetenskaplig kommitté

och visserligen verkar inom EU:s lagstiftning som reglerar veterinärmedicinska läkemedel, men att den inte kan diskutera de specifika fördelarna av förfarandemässiga och rättsliga aspekter av administrativa förfaranden som fastställts i lagstiftningen. Som en följd av detta ligger förfarandemässiga och rättsliga överväganden utanför CVMP:s område, och under den förnyade prövningen av det aktuella hänskjutningsförfarandet beaktade CVMP därför bara de vetenskapliga skälen till omprövning från innehavarna av godkännande för försäljning.

Kommitténs slutsatser om punkterna i skälen från innehavarna av godkännande för försäljning redovisas nedan.

aniMedica GmbH

aniMedicas vetenskapliga skäl till omprövning var inriktade på nyttan i samband med användningen av deras läkemedel (veterinärmedicinska läkemedel innehållande kolistinsulfat och zinkoxid), riskerna för (co-)selektion av resistensgener samt miljöriskerna i samband med användningen av deras läkemedel.

Doseringen av aniMedicas veterinärmedicinska läkemedel (en daglig dos på 1 g läkemedel per 5 kg kroppsvikt, motsvarande 5 mg kolistinsulfat och 96 mg zinkoxid per kg kroppsvikt, under 5 – 7 dagar) innebär att koncentrationen av zinkoxid i fodret kommer att ligga på 3 000 ppm (cirka 2 400 ppm zink). CVMP bekräftade att zinkoxid på denna nivå inte kan anses bara vara ett hjälpämne och att ämnets klassificering som hjälpämne eller aktiv substans dessutom inte är relevant med tanke på den betydande mängden zinkoxid i de ovannämnda läkemedlen (Enteroxid N AMV aniMedica och aniMedica Enteroxid N). Dessutom avvägs smågrisar mellan 3-4 veckors ålder (dvs. 7-8 kg), medan det sökta godkännandet för de ovannämnda läkemedlen gäller smågrisar upp till 40 kg kroppsvikt. Den kliniska relevansen av zinkoxid när det gäller att reducera nivån av *E. coli*-diarré för dessa tyngre svin är inte känd. Kommittén fann att kolistin som monoläkemedel ensamt skulle vara tillräckligt för att reducera klinisk diarré när det används i sju dagar i nära samband med avväjningen, där *E. coli*-diarré är den främsta orsaken till diarré. Det bör påpekas att ingen information som gav stöd åt sju dagars administrering av zinkoxid var tillgänglig. I prövningarna med bara sju dagars tillskott med zinkoxid vid rekommenderad dos sågs ingen signifikant effekt.

CVMP fann att det inte är befogat att ge kombinationerna av zinkoxid, som rekommenderas för förebyggande av icke-specifik diarré under avväjningstiden, tillsammans med någon som helst antimikrobiell substans som rekommenderas för behandling och metafylax av diarré inducerad av en eller flera målpatorgener.

Innehavaren av godkännande för försäljning menar att betänkligheterna om antimikrobiell resistens avseende höga doser av zinkoxid inte gäller deras läkemedel, och att de flesta betänkligheterna är hypotetiska. CVMP accepterar inte dessa argument, där läkemedel som tillhör innehavaren av godkännandet för försäljning har samma proportionella risk för selektion av antimikrobiellt resistent bakterier som monoläkemedel av zinkoxid.

CVMP kan inte stödja påståendet från innehavaren av godkännande för försäljning att miljöriskerna ska bestämmas enbart med hänsyn till förhållandena i Tyskland, eftersom läkemedlen är nationellt godkända i endast denna medlemsstat. CVMP anser att eftersom Enteroxid-läkemedel faller inom ramen för detta förfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter, är detta argument inte tillämpligt. Innehavaren av godkännande för försäljning finner att den mängd zinkoxid som släpps ut i miljön genom användningen av dessa läkemedel i Tyskland är signifikant lägre än utsläppet av andra berörda läkemedel, och under den fastställda årliga belastning som är tillåten för utsläpp av zink i miljön i Tyskland. Innehavaren av godkännande för försäljning hävdar en lägre exponering och årlig belastning från sina läkemedel jämfört med andra veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid, men har inte lämnat in data som stödjer en kvantitativ riskbedömning, och

har samtidigt inte beaktat att slutsatsen om ett begränsat utsläpp av zinkoxid i miljön uppskattades från användningen av dessa läkemedel till 3-4 veckor gamla smågrisar (7-8 kg) och att ansökan för läkemedlet gäller svin upp till 40 kg/kroppsvikt, och att behandlingen av tyngre svin också skulle öka miljöbelastningen. CVMP finner därför att miljöriskbedömningen som presenteras här ovan för alla monoläkemedel av zinkoxid också är adekvat för att förutse miljöriskerna genom användningen av Enteroxid-läkemedel i EU.

Huvepharma N.V.

Huvepharmas vetenskapliga skäl till omprövning var inriktade på miljöriskerna. CVMP instämmer inte i argumentet från innehavaren av godkännande för försäljning att det initiala nytta-riskförhållandet bedömdes som positivt för förfarandet enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82 för Gutsal (EMA/V/A/108). Under detta hänskjutningsförfarande utförde CVMP ingen heltäckande bedömning av nytta-riskförhållandet, och eftersom Gutsals behandlingsnytta inte beaktades då läkemedlet är ett generiskt läkemedel och bioekvivalens med referensläkemedlet accepterades, bedömdes inte kvaliteten, måldjurets säkerhet, effekten av användarens säkerhet på utvecklingen av antimikrobiell resistens och restmängder under det initiala hänskjutningsförfarandet (med tanke på detta hänskjutningsförfarandes tillämpningsområde).

För skälen till omprövning inriktar sig innehavaren av godkännande för försäljning på vad de anser vara svårbedömbara resultat från en aktuell dansk jordövervakningsstudie (Bak *et al.* 2015). CVMP instämmer i att denna studie inte ensam kan användas som bevis för att miljörisker uppkommer till följd av användningen av zinkoxid i svinproduktionen. Studien stödjer dock de bevis som är i linje med att användningen av zinkoxid som veterinärmedicinskt läkemedel i svinuppfödningen leder till en gradvis ackumulering i jordbruksmark, vilken slutligen inte bara kommer att överskrida de säkra zinkkoncentrationerna i mark, utan också dem i sediment och vattensystem. Innehavaren av godkännandet för försäljning valde även att ta med aspekter av biotillgängligheten i mark genom att beräkna PNEC_{bioavailable} för 19 europeiska jordar med hjälp av instrumentet "Arche Soil PNEC calculator". Emellertid kunde inte CVMP fastställa validiteten av de rapporterade PNEC-värdena eftersom CVMP inte fick tillgång till "Arche Soil PNEC calculator" och uppsättningen av relevanta insatsparametrar under den inledande bedömningen. CVMP erkänner biotillgänglighetens betydelse vid behandlingen av metallers toxicitet, och finner att andra modeller visserligen skulle kunna beakta zinkoxids biotillgängliga fraktion och komma fram till något andra tidsramar för när (dvs. under vilket år) miljörisker beräknas inträffa, men att ingen av modellerna stödjer en förutsägelse av att ingen miljörisk uppstår genom användningen av zinkoxid som veterinärmedicinskt läkemedel, eller att zink i jord inte blir biotillgängligt för jord, vatten eller vattenlevande organismer.

Innehavaren av godkännandet för försäljning påpekar även den bristande motiveringen till att avslå riskreducerande åtgärder som föreslogs under förfarandet enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82 för Gutsal (EMA/V/A/108). Efter att ha närmare beaktat de nuvarande EU-reglerna och god jordbrukssed för gödselspridning, liksom djurhållningen av måldjuren och hanteringen av gödsel, finner CVMP att de först föreslagna riskreducerande åtgärderna skulle bromsa ackumuleringen av zink i varje del av miljön. Detta skulle dock bara fördröja den totala ackumuleringen av zink i miljön (dvs. tiden när PEC kommer att överskrida PNEC-värdena), men kan inte, med tanke på typen av riskreducerande åtgärder för zink, garantera att de kan effektivt eliminera de kortsiktiga (2020) risker som identifierats i riskbedömningen. Under det tidigare nämnda hänskjutningsförfarandet för Gutsal ansågs det vara en möjlig riskreducerande åtgärd att inte sprida gödsel på samma landareal under flera år i rad i syfte att bromsa ackumuleringen av zink. Även om denna riskreducerande åtgärd kan anses uppfylla kriterierna i CVMP:s diskussionsunderlag om riskreducerande åtgärder (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) fann CVMP att det inte kommer att vara möjligt att tillämpa denna riskreducerande åtgärd i praktiken där det kanske inte är möjligt att sprida behandlat gödsel på olika landarealer eller där handel sker med gödsel. Möjligheten finns också att gödsel med höga koncentrationer av zinkoxid sprids i känsliga

jordarter. Vad gäller potentialen för riskreducering vid uppfyllda lokala eller nationella regler om minsta avstånd från öppet vatten där gödsel får spridas, fann CVMP att detta bara skulle gälla för att begränsa direkt tillträde till vattendrag, men inte skulle påverka det zink som når vattenytan genom urlaknings- och avrinningsprocesser. CVMP anser följaktligen att de tidigare rekommenderade riskreducerande åtgärderna inom ramen för förfarandet enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82 för Gt (EMA/V/A/108) bara kommer att fördröja de fastställda riskerna för alla delar av miljön om gödsel från svin som behandlats med veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid sprids på mark.

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

Innehavarna av godkännande för försäljning informerade EMA om att de inte hade fått det officiella meddelandet om att deras läkemedel (Pigzin och ZincoTec) införts i detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 35. Av denna anledning beaktades informationen som innehavarna av godkännande för försäljning hade lämnat in vid omprövningen för att säkra deras rättigheter.

De vetenskapliga skälen till omprövning från DSM Nutritional Products och Provimi var inriktade på effekten av zinkoxid, riskerna för (ko-)selektion av resistensgener och miljörisker.

Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade inte in några ursprungliga äganderättsligt skyddade data eller kliniska prövningar till stöd för indikationerna och dosen. En stor del av texten tog upp hälsan och tillväxtfördelarna av zinkoxid. De enda godkända indikationerna är dock för behandling och kontroll av diarré hos smågrisar. Flera av publikationerna som lämnades in till stöd för dosen var inte relevanta eftersom undersökningarna antingen fokuserade på zinkoxids tillväxtfördelar eller kliniska prövningar med kombinationer av både zinkoxid och antimikrobiella medel. Detta begränsar inriktningen till fynden av Poulsen (1995), och Holm (1990)²⁷. I vissa av de andra prövningarna sågs ingen diarré i smågrisgrupperna. I de bibliografiska referenser som lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning sågs totalt sett problem med studieutformningarna som hindrar stödet av 2 500 ppm zinkoxid i foder under 14 dagar efter avvänjningen såsom beskrivs vid de godkända indikationerna. Inga studier lämnades in till stöd för behandlingsindikationen. Sammanfattningsvis lämnade innehavarna av godkännande för försäljning inte in några ytterligare data som kommer att ändra CVMP:s ursprungliga slutsats om effekten. Det vill säga, trots bristerna i de inlämnade uppgifterna anses effekten av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för förebyggande av avvänjningsdiarré hos smågrisar vara påvisad.

CVMP konstaterar att LA-MRSA är en sällsynt infektionsorsak hos smågrisar, men ett växande folkhälsoproblem genom den höga bärarstatusen hos svin och överföringen av MRSA till livsmedel och människor som kommer i kontakt med dessa (t.ex. svinuppfödare, veterinärer, slakterianställda). Att LA-MRSA CC398 för tillfället har en låg effekt på människor motsäger inte folkhälsoproblemen.

Vad gäller miljöriskerna anser innehavarna av godkännande för försäljning att CVMP i sin ursprungliga bedömning inte använde den riskbedömningsmetod som hade tillämpats under EU RAR om zink, och menar att framstegen inom den vetenskapliga litteratur som publicerats efter EU RAR om zink, om hur man införlivar biotillgänglighet hos metaller i riskbedömningen, inte har beaktats.

Innehavarna av godkännande för försäljning framlade en miljöriskbedömning: a) genom att ta upp uppmätta jordkoncentrationer av zink i (danska) jordar - men inte ta hänsyn till bidraget från den upprepade (årliga) belastningen av zink från icke-åldrat flytande svingödsel, och b) genom att kombinera två metoder för att införliva biotillgängligheten (den s.k. extra risk-metoden tillsammans med korrigeringsmetoden för biotillgänglighet): kombinationen av de båda stöds ändå inte av CVMP. CVMP har beräknat PEC_{soils} när de två ovanstående metoderna har beaktats, separat. Resultaten visar att en risk identifieras för både ler- och sandjordar genom extra risk-metoden, med PEC-värden som

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.

överskrider $PNEC_{soil}$ på 26 mg/kg. Om däremot korrigeringsmetoden för biotillgänglighet används, och om man inom denna metod beaktar att biotillgängligheten är beroende av jordarten och den tid det har funnits zink i jorden (dvs. zinks åldrande), var biotillgänglighetsfraktionen för både ler- och sandjordar under $PNEC_{soil}$ 26 mg/kg (16,3 och 14,4 mg/kg för sand- respektive lerjordar).

Oavsett metoden tyder uppgifterna på att om användningen av zinkoxid som veterinärmedicinskt läkemedel i svinuppfödningen och spridningen av gödsel på mark fortsätter i likhet med de senaste åren, kommer ackumuleringen av zink i jordmånen att fortsätta, vilket leder till att den biotillgängliga fraktionen av zink i jorden ökar, och slutligen till högre nivåer än $PNEC$ -nivåerna.

CVMP fann följande när extra risk-metoden används:

- Zink utgör redan en risk för marklevande arter i lerjord.
- Zink utgör redan en risk för marklevande arter i sandjord.

Och när biotillgänglighetskorrigeringsmetoden används:

- Risken av zink för marklevande arter nås i genomsnitt inom cirka 55 år i lerjord.
- Risken av zink för marklevande arter nås i genomsnitt inom cirka 31 år i sandjord.

För att hantera riskerna och bestämma lämpliga riskreducerande åtgärder föreslår innehavarna av godkännande för försäljning att ett antal yttranden läggs till i produktinformationen vad gäller blandning och/eller spridning av gödsel på mark. De tidigare föreslagna riskreducerande åtgärderna skulle dock, såsom förklarats ovan, bromsa ackumuleringen av zink i varje del av miljön, och bara fördröja den totala ackumuleringen av zink i miljön (dvs. tiden när PEC kommer att överskrida $PNEC$ -värdena), men kan inte med tanke på egenskaperna hos zink garantera att de kan effektivt undanröja överhängande och framtida miljörisker som identifierats i riskbedömningen.

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. och Vetpharma Animal Health S.L.

De skäl som innehavarna av godkännande för försäljning uppgav för att begära omprövning av CVMP:s yttrande var inriktade på effekten av zinkoxid, riskerna för (ko-)selektion av resistensgener och miljörisker.

Samtidigt som innehavarna av godkännande för försäljning konstaterar möjliga kopplingar mellan veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid till multiresistenta bakterier (t.ex. LA-MRSA, *E. coli*) och miljön, anser innehavarna av godkännande för försäljning att nyttan med deras läkemedel är större än riskerna. De menar vidare att deras läkemedel bidrar till att svin sänker sin konsumtion av antimikrobiella medel, och att de identifierade riskerna inte kompenseras av att veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid avlägsnas från marknaden. Innehavarna av godkännande för försäljning konstaterar att det finns en miljörisk genom ackumuleringen av zink och föreslår att de samlar in data om försäljningen och konsumtionen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid inom ESVAC-verksamheten, liksom redan sker med antibiotika, eftersom dessa data skulle bidra till en närmare undersökning av användningen och resulterande miljöpåverkan av zinkoxid vid användning som veterinärmedicinskt läkemedel. Dessutom finner innehavarna av godkännande för försäljning att miljöriskerna kan tas upp ur ett bredare perspektiv av en ad hoc-expertgrupp tillsammans med Efsa.

Kommittén accepterar att det kan finnas en fördel med att övervaka konsumtionen av zinkoxid som veterinärmedicinskt läkemedel, men att en miljörisk har identifierats och att riskerna för tillfället anses vara större än nyttan med zinkoxid som veterinärmedicinskt läkemedel. Det finns faktiskt exempel på

vissa medlemsstater i EU som redan övervakar konsumtionen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid (t.ex. Danmark och Tjeckien), liksom zinkkoncentrationerna i jord (t.ex. Danmark).

Innehavarna av godkännande för försäljning accepterar CVMP:s bedömning att de föreslagna riskreducerande åtgärderna bara kommer att späda ut och inte minska det totala utflödet av zink i miljön, och att det därför bara är en tidsfråga innan risker uppträder i alla delar av miljön. Innehavarna av godkännande för försäljning menar dock att kompletterande riskreducerande åtgärder kan anses minska eller begränsa utsläppet av zinkoxid i miljön genom användningen av svingödsel, men föreslog inga kompletterande riskreducerande åtgärder.

CVMP konstaterar dessutom att också andra zinkkällor i miljön kommer att bidra till den årliga ökningen av zinkoxid i jordbruksmark.

CMVP:s övergripande slutsatser efter omprövning

Baserat på de samlade tillgängliga uppgifterna, däribland den information som lämnades in under det ursprungliga bedömningsförfarandet och de utförliga vetenskapliga skälen till omprövning som lades fram av innehavarna av godkännande för försäljning, drog CVMP slutsatsen att det inte fanns tillräckliga vetenskapliga skäl för att revidera de tidigare slutsatserna i yttrandet av den 8 december 2016, dvs. att det totala nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter är negativt.

Skäl till avslag på godkännandena för försäljning och till återkallande av de befintliga godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att effekten av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för förebyggande av avvänjningsdiarré hos smågrisar är påvisad.
- CVMP fann att effekten av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för behandling av avvänjningsdiarré hos smågrisar inte stöds av data och inte kan påvisas.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att den kliniska nyttan med veterinärmedicinska läkemedel innehållande kolistinsulfat och zinkoxid inte kan påvisas.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att kombinationen av zinkoxid, för förebyggande av ospecifik diarré under avvänjningstiden, tillsammans med sulfaguanidin, för behandling och metafylax av diarré inducerad av en eller flera målpatorgener, inte är motiverad.
- CVMP konstaterade att användningen av zinkoxid är förknippad med en risk för ko-selektion för resistens, men att denna risk för tillfället inte kan kvantifieras.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att risker har identifierats för miljön, genom ackumulering av zink och för alla scenarier, antingen direkt (sediment, vissa jordarter och ytvattentyper) eller fördröjt (andra jordarter, grund- och ytvatten). CVMP konstaterade att alla prediktiva modeller har en inneboende osäkerhetsgrad i sin parametrering, och de genererade resultaten (dvs. de beräknade tiderna) bygger på en begränsad mängd indata som troligtvis påverkar modellens resultat.
- CVMP fann att riskreducerande åtgärder bara kommer att späda ut och inte minska det totala utsläppet av zink i miljön, och att det därför bara är en tidsfråga innan risker uppträder i alla delar av miljön.
- CVMP fann att det totala nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter är negativt, eftersom nyttan med zinkoxid vad gäller förebyggandet av diarré hos smågrisar inte är större än riskerna för miljön.

CVMP har rekommenderat avslag på ansökan om godkännandena för försäljning och återkallande av de befintliga godkännandena för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller zinkoxid för oral administrering till livsmedelsproducerande djurarter i enlighet med bilaga I.