

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrations vej
Østrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Cypern	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Cypern	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral

Tjekkiet	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 (smågrise)	Oral
Tjekkiet	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 (smågrise)	Oral
Tjekkiet	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 (smågrise)	Oral
Tjekkiet	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Zinkoxid	492 mg/g	Premix	Svin (smågrise)	Oral
Tjekkiet	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Danmark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxid	1000 mg/g	Oralt pulver	Svin (smågrise)	Oral
Danmark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Danmark	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral

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

Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Zinkoxid Colistinsulfat	480 mg/g 25 mg/g	Pulver til oral administration	Svin (smågrise)	Oral
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Ungarn	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Ungarn	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Ungarn	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Island	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Italien	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Italien	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Italien	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Holland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral

Norge	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 din	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Rumænien	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Rumænien	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Rumænien	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Slovakiet	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Slovakiet	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Slovakiet	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral

Slovakiet	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Spanien	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Sverige	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Sverige	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Det Forenede Kongerige	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Zinkoxid	1000 mg/g	Premix til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
Det Forenede Kongerige	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral

Det Forenede Kongerige	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 til medicineret foder	Svin (smågrise)	Oral
------------------------	---	---	----------	-----------	---------------------------------	--------------------	------

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse og for tilbagetrækning af de eksisterende markedsføringstilladelser

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og administreres oralt til fødevareproducerende arter (se bilag I)

1. Indledning

I fravænningsperioden mister smågrise den gavnlige passive immunitet fra soens mælk og oplever gastrointestinale ændringer parallelt med kostændringen, hvilket giver dem en vis stresspåvirkning og gør dem sårbare over for sekundære infektioner. Fravænningsrelateret stress hos smågrise varierer i sværhedsgrad alt efter fravænningsalder (mere stress hos de yngste smågrise) og forholdene på husdyrbruget i øvrigt, og denne stress kan påvirke sværhedsgraden af diarré efter fravæning.

Veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid, anvendes hos smågrise til behandling og/eller forebyggelse og kontrol af diarré efter fravæning. Aktuelt anbefales forskellige indikationer og doseringer, men zinkoxid anvendes primært i foder i daglige doser på 100 mg pr. kg legemsvægt i 14 dage i træk, svarende til 2 500 ppm zink i foder.

Efter en indbringelsesprocedure i 2015 (EMEA/V/A/108) i medfør af artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, hvad angår Gutal 1 000 g/kg premix til medicineret foder til smågrise (i det følgende benævnt "Gutal")¹, har man identificeret en risiko for miljøet i form af akkumuleret zink i jord- og vandområder (herunder sedimentter), idet sure, sandede og veldrænede jorder er de mest sårbare. Ved ovennævnte indbringelsesprocedure vurderede Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP), at der er en vis usikkerhed forbundet med de beregnede risici for nogle delmiljøer, da den forventede miljøkoncentration (PEC), der skyldes anvendelsen af zink som veterinærlægemiddel, ikke kunne valideres, og da den forventede nuleffekt-koncentration (PNEC) ikke altid tog højde for zinks biotilgængelighed (navnlig hvad angår sedimentter). Selv om der således var en vis usikkerhed med hensyn til både PEC og PNEC for delmiljøer, skønnedes den overordnede risikovurdering at være konservativ, hvorfor der blev foreslået diverse risikoreducerende foranstaltninger, der skulle mindske akkumuleringen af zink i miljøet.

Den 1. februar 2016 indbragte Nederlandene og Frankrig i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF en sag for Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vedrørende veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og administreres oralt til fødevareproducerende arter. De to lande er bekymrede over miljørisikoen og den potentielle stigning i udbredelsen af antibiotikaresistente bakterier ved brug af produkter, der indeholder zinkoxid. CVMP blev bedt om at gennemgå alle tilgængelige data og evaluere den overordnede benefit/risk-balance for de pågældende produkter for at vurdere fordelene ved brug af zinkoxid til fødevareproducerende arter samt miljørisikoen og risikoen for (co-)selektion for resistensgener.

2. Diskussion af de foreliggende data

Vurdering af de potentielle fordele ved brug af zinkoxid til fødevareproducerende arter

Zinkoxid som eneste aktive stof

Mange markedsføringstilladelsesindehavere har indsendt egne undersøgelsesdata for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid som eneste aktive stof. Der er dog tale om sparsomme data, der kun omfatter resuméer af undersøgelsesresultaterne, og der er kun gjort rede for

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](#)

undersøgelsesmetoderne i begrænset omfang (ingen undersøgelsesprotokoller, ingen rådata, ingen statistisk analyse).

Det er indsendt et resumé af resultaterne fra en undersøgelse, der er udført af Johansen *et al.* i Danmark i 2007² vedrørende effekten af zinkoxid på diarré hos fravænnede smågrise. Undersøgelsen er en komparativ enkeltfarmsundersøgelse med 3 200 smågrise, hvor god klinisk praksis ikke er overholdt (ikke-GCP). I fravær af relevante diagnosticeringsdata har det ikke været muligt at identificere de involverede patogener. Undersøgelsen viste, at foder med tilsætning af 2,5 % syre i kombination med 2 500 ppm zink i de første 14 dage efter fravæning medførte en signifikant reduktion i prævalensen af diarré og mortalitet hos smågrise.

De publicerede data fra Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) viste i to forskellige undersøgelser (ikke-GCP), at der var en klinisk signifikant effekt på afføringens konsistens (scoret fra 1-5) hos fravænnede smågrise (i alderen 21 dage) ved tilsætning i foderet af 2 250 ppm zink i 14 dage, sammenholdt med en negativ kontrol.

I undersøgelsen fra Trckova *et al.* (2015)⁵ viste kliniske observationer af fravænnede smågrise, der havde problemer med enterotoksisk *E. coli*, en lavere score for diarré og diarré-hændelser hos behandlede dyr (fodret med foder tilsat 2 500 ppm zinkoxid) end hos kontroldyrene (ubehandlede svin). Tilsætningen af zinkoxid blev givet i tre uger fra fravæning, og der sås en virkning fire dage efter fravæning.

Med hensyn til, hvor længe fravænnede smågrise bør have foder med højt indhold af zink (2 500-3 000 ppm zink), pegede Hollis (2 000)⁶ på, at man ikke bør give foder med højt indhold af zink i mere end to uger efter fravæning, og at den anvendte zink bør have form af zinkoxid. Der blev beskrevet et større udbytte hos dyr behandlet med 3 000 ppm zink i de første 21 dage efter fravæning end hos kontroldyrene, men de zinkbehandlede dyr udviste tegn på toksicitet i de efterfølgende tre uger. Mateos *et al.* (1998)⁷ peger også på, at man ikke bør fortsætte med at give zinktilskud efter fravæningsperioden.

I en undersøgelse med fravænnede smågrise (Poulsen, 1995)⁸ observerede man, at tilskud af store mængder zink i form af zinkoxid i 1, 2 eller 3 uger efter fravæning påvirkede forekomsten af fravænningsrelateret diarré (som et af parametrene). Undersøgelsen omfattede 260 smågrise fra 36 kuld, der blev fravænnet i alderen 28 dage, og som ud fra indledende legemsvægt og oprindelseskuld blev inddelt i seks behandlingsgrupper: 0 ppm zink, 100 ppm zink, 200 ppm zink, 1 000 ppm zink, 2 500 ppm zink og 4 000 ppm zink. Der sås kun diarré i de første to uger efter fravæning. Der sås signifikant effekt på antallet af smågrise med diarré ved tilskud af zink i foderet. Resultaterne viste, at der blandt de smågrise, der fik 2 500 eller 4 000 ppm zink, var et signifikant lavere antal, der krævede diarrébehandling. Forskellen, hvad angår (fravær af) behandlingskrævende diarré i den gruppe, der fik 2 500 ppm, og den gruppe, der fik 4 000 ppm, blev imidlertid ikke beskrevet. Hvis der kun blev givet store mængder zink i én uge, sås ingen forskel, hvad angår

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.

behandlingskrævende diarré hos smågrisene, mens der ved administration af store mængder zink i to eller tre uger sås signifikant færre dage med diarré.

En undersøgelse, der så på virkningen af at tilsætte store mængder zink i foderet til fravænnede smågrise (Lima *et al.*, 1994)⁹, omfattede 162 smågrise fra en farm, der tidligere havde oplevet diarré forårsaget af *E. coli*. Behandlingerne bestod af *baseline*-foder med 100 ppm zink i form af zinkoxid eller det samme foder med tilskud af 2 400 ppm zink (i form af zinkoxid). Det zink-berigede foder blev givet i en periode på 14 eller 21 dage umiddelbart efter fravæning. Der sås en signifikant reduktion i forekomsten af diarré ($p < 0,02$) hos de dyr, der fik foder med højt zink-indhold; der sås imidlertid ingen signifikant forskel mellem de to behandlingsperioder. Undersøgelsen konkluderede, at tilsætning i foderet af 2 400 ppm zink (i form af zinkoxid) i 14 dage efter fravæning reducerer forekomsten af diarré.

Hvad angår de specifikke omstændigheder, under hvilke produkterne bør anbefales, skal det bemærkes, at det ikke har været muligt at identificere et specifikt målpatogen for zinkoxid, og at den publicerede litteratur kun understøtter anvendelse af zinkoxid i situationer, hvor der er tale om fysiologisk diarré hos smågrise i fravænningsperioden.

Der foreligger ingen data fra interne eller publicerede undersøgelser, der understøtter effektiviteten af zinkoxid til behandling af diarré hos smågrise efter fravæning.

Trods fraværet af undersøgelser udført efter god klinisk praksis har CVMP ud fra de samlede tilgængelige data vurderet, at virkningen af zinkoxid-tilskud på reduktionen af diarré hos smågrise efter fravæning er tilstrækkeligt underbygget. Virkningen er begrænset til forebyggelse af uspecificeret diarré hos smågrise efter fravæning. De tilgængelige data viser en gavnlig effekt af zinkoxid ved en daglig dosis på 100 mg/kg legemsvægt (svarende til 2 500 ppm zink i foder), der indgives med foderet i 12-14 dage. Det vurderes, at kortere eller længere tids behandling ikke understøttes af tilstrækkelige data.

Med hensyn til at reducere brugen af antibiotika ved anvendelse af zinkoxid skønnes det, at de kliniske data ikke er tilstrækkeligt fyldestgørende til en konklusiv vurdering. Der foreligger ingen data til anskueliggørelse af, hvor længe virkningen varer efter endt zinkoxid-behandling.

Colistin og zinkoxid i kombination

Colistin alene er tilstrækkeligt effektivt til metafylakse og behandling af gastrointestinale infektioner forårsaget af ikke-invasiv *E. coli* (se procedure EMEA/V/A/106)¹⁰. Da den anbefalede varighed for colistin-behandling af svin er syv dage, vil samtidig behandling med zinkoxid som del af produktet også vare syv dage. Behandlingsvarigheden er anderledes end for alle andre zinkoxid-holdige produkter (hvor behandlingsvarigheden er 14 dage i træk).

Markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse for kombinationen er baseret på sammenlægningen af to virkninger: colistins antibakterielle aktivitet og zinkoxids uspecificerede beskyttende effekt efter fravæning.

I CVMP's "Guideline on pharmaceutical fixed combination products" (EMEA/CVMP/83804/2005)¹¹ står der som følger: "Kombinationsprodukter kan kun accepteres, hvis kombinationen af de aktive stoffer giver større fordele end de aktive stoffer hver for sig. Kombinationsprodukter kan ikke retfærdiggøres ved, at der skal kompenseres for utilstrækkelige diagnoser. Det enkelte aktive stof i et

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 (EMEA/CVMP/83804/2005) - [link](#)

kombinationsprodukt skal være indiceret til brug på behandlingstidspunktet og administreres i den korrekte dosis."

Der er ikke påvist nogen synergi, og den potentielle antagonisme er ikke testet. Desuden gælder de fremlagte data kun separat anvendelse af colistin og zinkoxid og ikke klinisk anvendelse af stofferne i kombination. Der er ikke udført undersøgelser med en kombination af stofferne i den anførte indikation; den kliniske fordel ved kombinationsbehandling er således ikke påvist.

Den anførte indikation for kombinationsproduktet gælder behandling af diarré, men der foreligger ingen kliniske data til at understøtte anvendelsen af zinkoxid til behandling af diarré (dvs. hvor sygdommen allerede er til stede og infektionen allerede er bekræftet i besætningen ved starten af zinkoxid-behandlingen). Alle de fremlagte data, der gælder zinkoxid, omhandler kun forebyggelse.

Det kan derfor konkluderes, at der ikke er belæg for at kombinere colistin og zinkoxid i den godkendte indikation (metafylakse og behandling af gastrointestinale infektioner forårsaget af ikke-invasiv *E. coli*, der er følsom over for colistin), hvor der skal gives behandling i 7 dage.

Sulfaguanidin og zinkoxid i kombination

Der er ikke udført undersøgelser til at påvise kombinationens egnethed til behandling af diarré hos smågrise efter fravæning. Der er ikke udført nogen undersøgelser til fastsættelse af dosis eller fremsat nogen begrundelse for dosisangivelsen, ligesom der ikke foreligger bekræftende data, der kan understøtte en optimal behandlingsvarighed på 14 dage.

Et kombinationsprodukt kan kun retfærdiggøres, hvis kombinationen af de aktive stoffer giver større fordele end de aktive stoffer hver for sig. Fordelen ved en kombination af sulfaguanidin og zinkoxid frem for det enkelte aktive stof hver for sig er ikke godtgjort.

Der er ikke fremlagt kliniske data til understøttelse af den anførte indikation "forebyggelse og behandling af forskellige typer diarré i forbindelse med fravæning". Desuden fremgår det, at zinkoxid kan anvendes til at reducere forekomsten af diarré efter fravæning, men ikke til at behandle diarré, og at det ikke er muligt at identificere zinkoxids virkningsmekanisme klart endside definere et specifikt mål. Udvalget har derfor vurderet, at der ikke er belæg for at kombinere et antibiotikum (der pr. definition kun er egnet til behandling og metafylakse af infektionssygdomme med et eller flere målpatogener) med zinkoxid, da en sådan kombination ikke er specifikt rettet mod et målpatogen, og da det ikke er påvist, at en sådan kombination er effektiv til behandling. Det kan således konkluderes, at der ikke er belæg for at kombinere zinkoxid og sulfaguanidin.

Risici for miljøet

I alt fem forskellige miljørisikovurderinger vedrørende produkter, der indeholder zinkoxid og skal administreres oralt til smågrise i 2-6 uger i en koncentration på 2 500-3 100 ppm zinkoxid i foder, blev fremlagt for CVMP under denne indbringelsesprocedure.

CVMP mener, at fire ud af de fem miljørisikovurderinger udviser en række mangler i deres risikobedømmelse, og at de derfor ikke kan anvendes til støtte for fastsættelsen af benefit/risk-balancen. CVMP skal imidlertid bemærke, at selv om disse vurderinger ikke er gennemgået yderligere, tyder resultatet af to af dem også på en risiko ($PEC/PNEC \geq 1$) for de to delmiljøer, der er vurderet (jord og overfladevand). For de øvrige to er der ikke fremlagt nogen fase II-data.

CVMP har således vurderet, at den miljørisikovurdering, der er fremlagt under indbringelsesproceduren vedrørende Gutal (EMEA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, er videnskabeligt sund og bør anvendes ved vurdering af benefit/risk-balancen for produkter, der indeholder zinkoxid og skal administreres oralt til fødevareproducerende arter.

Effektvurdering

En række markedsføringstilladelsesindehavere har henvist til EU's risikovurderingsrapport (RAR) vedrørende zink (2010)¹² i deres effektvurdering. PNEC-værdierne i denne rapport anses for at være pålidelige og er således egnede til brug ved risikokarakterisering af veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og skal administreres oralt til fødevareproducerende dyr. Da datasøgningen i forbindelse med EU's risikovurderingsrapport (2010) var gennemført, blev flere data imidlertid tilgængelige, og de blev anvendt af nogle af markedsføringstilladelsesindehaverne til fastsættelse (finjustering) af PNEC-værdierne for de pågældende delmiljøer. Ikke alle markedsføringstilladelsesindehavere har fremlagt de oplysninger, der er påkrævet for at vurdere egnetheden af disse yderligere undersøgelser til præcisering af PNEC-værdierne.

Markedsføringstilladelsesindehaveren Huvepharma har imidlertid fremskaffet solide sammendrag af de yderligere fagfællebedømte undersøgelser, der er anvendt i effektvurderingen, og som ikke indgår i EU's risikovurderingsrapport (2010), herunder en konklusion vedrørende pålideligheden og gyldigheden af de enkelte undersøgelser. CVMP har derfor vurderet, at de PNEC-værdier, der er anført af markedsføringstilladelsesindehaveren Huvepharma, kan anvendes til risikokarakterisering af veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og skal administreres oralt til fødevareproducerende dyr (beregning af risikokvotienterne (RQ'erne)).

Eksposering: akkumulering, biotilgængelighed og modelberegning af zinkkoncentrationer i miljøet

Det er anerkendt, at zinks fysisk-kemiske egenskaber (ikkeflygtig og ikkenedbrydelig) betyder, at kontinuerlig anvendelse af gødning fra behandlede dyr på jord i forbindelse med intensivt svineopdræt vil medføre en gradvis forøgelse af zinkkoncentrationen i de øverste jordlag efterfulgt af en forøgelse i andre relevante delmiljøer over tid. Det er derfor kun et spørgsmål om tid, før PNEC-værdierne overskrides i disse delmiljøer.

En vigtig overvejelse i forbindelse med vurdering af metallers miljørisici er bestemmelsen af deres biotilgængelighed. For hvert delmiljø (jord, vand og sediment) afhænger zinks biotilgængelighed af forskellige biotiske og abiotiske faktorer. I det akvatiske delmiljø beregnes zinks biotilgængelighed i vand ved hjælp af Det Forenede Kongeriges miljøagenturs værktøj til vurdering af metallers biotilgængelighed¹³, en brugervenlig udgave af den såkaldte Biotic Ligand Model, som er en model, der anvendes til at beregne de biotilgængelige metaller for forskellige akvatiske arter (alger, dafnier og fisk), og som er blevet anvendt og er velrapporteret i en lang række fagfællebedømte undersøgelser af zink, samt dataene i EU's risikovurderingsrapport for zink (2010). Værktøjet til vurdering af metallers biotilgængelighed kræver færre data for at kunne beregne zinks biotilgængelighed i vand end ovennævnte Biotic Ligand Model og kan anvendes til at beregne stedsspecifikke PNEC-værdier. Værktøjet til vurdering af metallers biotilgængelighed er baseret på resultaterne fra ovennævnte Biotic Ligand Model for zink og det datasæt, som anvendes til at udlede miljøkvalitetsstandarder for zink, og kræver kun inputdata for vands pH-værdi, koncentrationen af opløst organisk kulstof og opløst calcium, men tager ikke højde for tilstedeværelsen af andre ioner, der kan påvirke typebestemmelsen af zink og dermed biotilgængeligheden.

I jord bestemmer egenskaber som pH, indhold af organisk kulstof, kationbytningskapacitet samt lerindhold biotilgængeligheden i delmiljøet jord. Den biotilgængelige andel af zink i jord er lille (< 1 %). De vigtigste faktorer i forhold til at bestemme biotilgængelighed (og dermed økotoksicitet) i jord er jordtype og den tid, der går, fra jorden tilføres zink, og til der testes for toksicitet ("ældning"). Jord, der har været forurenede i længere tid, udviser f.eks. mindre toksicitet end jord, der lige er blevet forurenede. Der er derfor fastsat en "ældningsfaktor" på 3, som anvendes til at beregne de stedsspecifikke PNEC-værdier. Beregningen af stedsspecifikke PNEC-værdier for Gutral blev udført ved

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

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

hjælp af et Excel-værktøj til beregning af PNEC-værdien i jord (udviklet af Arche Consulting)¹⁴, som anvender relevante parametre til bestemmelse af zinks biotilgængelighed i jord, herunder pH, organisk indhold, lerindhold og kationbytningskapacitet.

Hvad angår sedimentsystemer, er der siden fastsættelsen af PEC-værdien for sediment i EU's risikovurderingsrapport (2010) sket store ændringer i den måde, som sedimentkoncentrationer bestemmes på. Det antages, at metallers biotilgængelighed i sediment kan beregnes ved at måle syreflygtigt sulfid (AVS) og de samtidigt ekstraherede metallers (SEM) indhold i sediment. Andre parametre, der påvirker (reducerer) zinks biotilgængelighed i sediment, er tilstedeværelsen af udfældede mineralfaser, f.eks. jernoxid-hydroxider og manganoxider samt indholdet af organisk materiale i sediment. Zink binder kraftigt til AVS og bliver ikkebiotilgængeligt, hvilket bør afstedkomme en korrektion i eksponeringsvurderingen for metallers biotilgængelighed i sedimentsystemer (ECHA 2014)¹⁵. AVS produceres af bakterier i anoxiske sediment. Da EU's risikovurderingsrapport (2010) for zink blev udarbejdet, var der for få effekt- eller eksponeringsdata til at kunne redegøre for effekten af disse to parametre (AVS/SEM) på zinks biotilgængelighed i sediment. Der blev derfor ikke taget højde for biotilgængelighed i eksponeringsberegningerne (der lå til grund for PEC-værdierne), hvilket medførte en risikovurdering, der ikke var baseret på den biotilgængelige del af zink, men i stedet de samlede zinkkoncentrationer (biotilgængelige og ikkebiotilgængelige). Hvor der således findes for meget AVS, og der dannes zinksulfider, kan PNEC-værdien overskrides væsentligt, inden der observeres nogen negative virkninger. Stedsspecifikt ville der kunne foretages biotilgængelighedsbaserede korrektioner af PNEC-værdien for sediment ud fra sedimentets indhold af AVS/SEM, hvis de nødvendige data var tilgængelige, men sådanne data er begrænsede. Mens både jord og overfladevand kan korrigeres for biotilgængelighed, er det således ikke muligt at foretage korrektioner i beregningen af PEC-værdierne for sediment i denne miljørisikovurdering.

Da VICH- og CVMP-retningslinjerne^{16,17,18} for fase II-miljørisikovurdering af veterinærlægemidler ikke primært er udarbejdet for uorganiske molekyler, er mange af antagelserne og eksponeringsmodellerne, som er beskrevet i retningslinjerne, u hensigtsmæssige for et stof som zink. Udvalget bemærker, at variabiliteten i jords (dvs. forskellige jordtypers) egenskaber medfører variationer i zinkens skæbne og opførsel. Ideelt set burde eksponeringsvurderingen have taget hensyn til dette og vurderet det værste tænkelige realistiske scenarie for de berørte delmiljøer. CVMP mener, at størstedelen af de risikovurderinger, der er fremlagt for de pågældende produkter, udviser mangler i de anvendte skæbne modeller. Markedsføringstilladelsesindehaveren Huvapharma havde en pragmatisk tilgang til deres eksponeringsvurdering af Gutal og inddrog resultaterne fra en såkaldt IDMM-model (Intermediate Dynamic Model for Metal udarbejdet af Monteiro *et al.* (2010))¹⁹, som EFSA anvender til vurdering af miljøeksponeringen ved anvendelse af zinkoxid som fodertilsætning.

IDMM-modellen beregner den langsigtede massebalance af metaller med definerede input (f.eks. anvendelse af veterinærlægemidler) og output (f.eks. optagelse i afgrøder, ældning) og konkluderer, at zink akkumuleres i jord ved kontinuerlig anvendelse af behandlet gødning, idet sur sandjord er mest sårbar, da denne jordtype har en tendens til at akkumulere zink hurtigere end andre typer jord og også vil have en større dræning og afstrømning af zink til overfladevand. Der er en vis usikkerhed

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

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

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

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

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

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](#)

forbundet med brug af IDMM-modellen til beregning af miljøets eksponering for zink fra brug i veterinærlægemidler, f.eks. hvad angår indvirkningen af hydrologi, opløst organisk kulstof og metals ældning. Da modellen desuden ikke var stillet til rådighed for CVMP, kunne relevansen af standardinputparametrene ikke vurderes, og modellen kunne ikke køres ved hjælp af data om bestemte doseringer for zink. Eksponering baseret på doseringer, der anses for at være relevante ved anvendelse af zinkholdige veterinærlægemidler, beregnes derfor ud fra den foruddefinerede belastning i henhold til IDMM-modellen. For højere doseringer end dem, der rapporteres ved brug af IDMM-modellen (EFSA, 2012)²⁰, er ekstrapolering nødvendig; forholdet mellem zinkbelastningen og de PEC-værdier, der beregnes i henhold til IDMM-modellen, er ikke lineært, hvilket kan så tvivl om gyldigheden af de ekstrapolerede PEC-værdier ved den højeste zinkdosering. Trods denne usikkerhed og i mangel af et bedre alternativ skønnes det, at IDMM-modellen kan anvendes til at opnå en rimelig vurdering af den miljörisiko, som brug af Gutal eller andre zinkholdige veterinærprodukter udgør. Valideringen af IDMM-modellen er desuden foretaget ved at sammenligne modelberegninger og offentliggjorte overvågningsdata for anvendelser af zink. Selv om der kun var begrænsede data til rådighed, viser resultaterne, at zinkkoncentrationerne beregnes nøjagtigt i jord, men mindre nøjagtigt i overfladevand og sedimenter. Da der er taget hensyn til IDMM-modellen i EFSA's vurdering af zinkeksponering, kan modellen også være relevant ved vurdering af veterinærlægemidler, hvad angår miljøeksponering.

Risikovurdering

For at vurdere risikoen for de enkelte delmiljøer efter udbredt anvendelse af gødning på jord blev PEC- og PNEC-værdierne for de enkelte FOCUS²¹-scenarier, baseret på data for Gutal, sammenlignet på tre tidspunkter (år 2020, 2040 og 2060) ved brug af to doseringer: en dosering på 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ og en lavere dosering på 4 kg zink ha⁻¹ a⁻¹. Disse doseringer blev valgt, da det var dem, der var rapporteret i Monteiro *et al.* (2010)-undersøgelsen af zinkoxid-holdige fodertilsætninger; de udgør ikke det værst tænkelige scenarie for zinkoxid-holdige veterinærlægemidler, da et sådant ville omfatte en dosering på 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. I delmiljøet jord og det akvatiske delmiljø blev der fundet en risiko (RQ > 1) i 4 ud af 19 scenarier og i 5 ud af 15 scenarier fra 2060 og frem for henholdsvis worst-case doseringen og den laveste dosering. For to af FOCUS-scenarierne (sur og sandet jord) er RQ > 1 for begge belastninger på alle tidspunkter. Der blev identificeret en risiko for alle FOCUS-sedimentscenarier ved begge belastninger og på alle tidspunkter. Resultaterne af miljörisikovurderingen for Gutal afspejler EFSA's konklusion om zink, nemlig at zink kan være potentielt belastende for det akvatiske delmiljø (herunder sedimenter), idet sur veldrænet sandjord er mest sårbar over for disse processer.

For bedre at kunne angive risiciene ved de forskellige doseringer, som anses for at være særlig relevante ved brug af Gutal med 8,2 kg zink ha⁻¹ y⁻¹, 7,2 kg zink ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg zink ha⁻¹ a⁻¹ og 2,8 kg zink ha⁻¹ a⁻¹, er RQ'erne blevet ekstrapoleret (lineært) fra doseringerne på 4 og 7 kg zink ha⁻¹ a⁻¹. Denne lineære ekstrapolering er tvivlsom, eftersom de involverede processer ikke er lineære. Oplysningerne tyder på, at der er fejl, og disse er mere udtalte for sedimenter og ved lavere belastninger. Trods denne usikkerhed og under hensyn til det aktive stofs natur som et uorganisk molekyle samt de vanskeligheder, der er identificeret under hele ansøgningsproceduren med hensyn til at vurdere miljörisikoen for en blanding, der ligger "uden for" de aktuelle CVMP/VICH-retningslinjer, kan det accepteres, at de skønnede PEC-værdier ekstrapoleret fra IDMM-output giver et rimeligt billede af miljøeksponeringen, som kan anvendes i risikokarakteriseringen af Gutal.

Selv om PEC-værdierne for de enkelte delmiljøer ikke kan verificeres, da IDMM ikke er fremlagt, fremstår de generelt ret konservative, eftersom det værst tænkelige eksponeringsscenarie medtages, dvs. kontinuerlig anvendelse af ufortyndet gødning frem til 2060. Hvad specifikt angår PEC-værdierne

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](#)

for sedimenter, tages der ikke hensyn til akkumuleringsfaktorer (f.eks. aflejring, resuspension og nedgravning af zink), idet det antages, at suspendede sedimenter er repræsentative for aflejrede sedimenter, og idet der ikke tages højde for niveauet af syreflygtigt sulfid. Syreflygtigt sulfid kan reducere zinks biotilgængelighed, og selv om niveauerne varierer, kan PNEC-værdierne, hvor der dannes zinksulfider, overskrides meget, inden der observeres negative virkninger.

Kombinationen af konservative PNEC-værdier (uden hensyn til biotilgængelighed) og PEC-værdier kan medføre en overvurdering af risikoen ved zink i sedimenter. Vurderingssikkerheden er størst ved IDMM-PEC-værdier for jordmiljøet, noget mindre for overfladevand og mindst for sedimenter. Det er dog klart, at RQ'erne for alle delmiljøer vil blive overskredet enten straks (sedimenter) eller senere (jord, grundvand og overfladevand), og disse risici skal adresseres. Da zink er et metal, gælder de almindelige antagelser om nedbrydning ikke, så når først de kritiske koncentrationer er overskredet, er det vanskeligt at imødegå risikoen.

Generelt fremgår det tydeligt, at kontinuerlig anvendelse af zinkholdige veterinærlægemidler i længere tid vil medføre en gradvis nettobelastning af miljøet. Uanset model og dosering viser beregningerne en risiko for miljøet ($RQ \geq 1$), og det vil kun være et spørgsmål om tid, før risikoen er til stede i alle delmiljøer, hvis man gødsker jord med gødning fra svin, der er behandlet med zinkoxid-holdige veterinærlægemidler.

Der forelå ingen understøttende feltundersøgelser af zinkakkumulering i jord under indbringelsesproceduren for Gutal (EMEA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF. I forbindelse med denne indbringelsesprocedure, og for at understøtte risikovurderingen af zink som veterinærlægemiddel til oral anvendelse hos fødevarerproducerende dyr, henvises til Bak *et al.* (2015)²², der har foretaget analyser af en periode på 28 år efter anvendelse af svinegylle. Dataene viser, at anvendelsen af svinegylle på jord har ført til en signifikant stigning i jordens indhold af zink, navnlig i den seneste overvågede periode (1998-2014). I 45 % af de samlede jordprøver var PNEC-værdierne allerede overskredet. Hvad angår sandjord, var PNEC-værdierne overskredet i 66 % af tilfældene. Det skal bemærkes, at der ikke er taget hensyn til biotilgængeligheden, men at PNEC-værdierne i undersøgelsen er højere (mindre worst-case) end de PNEC-værdier, der er rapporteret i EU's risikovurderingsrapport, og at den årlige anvendelse af gødning er baseret på 140 kg/N/ha/år, hvilket er mindre worst-case end EU's grænse for følsomme jordtyper, der ligger på 170 kg/N/ha/år. Derudover konkluderer forfatterne, at den aktuelle anvendelse af zink i svineproduktionen i Danmark kan medføre, at der udvaskes zink fra marker, som gødes med svinegylle, til vandmiljøerne i koncentrationer, der kan udgøre en risiko for akvatiske arter. Denne danske overvågningsundersøgelse bekræfter de resultater, man er nået frem til ved brug af IDMM-modellen og CVMP-retningslinjerne, nemlig at anvendelse af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler medfører en signifikant stigning i jordens indhold af zink (der senere afspejles i zinkkoncentrationen i vandmiljøerne). Anvendelsen af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler bidrager således til ca. 30 % af det samlede zinkindhold i gødning. Alene for disse 30 % er der allerede identificeret en risiko, hvad angår dansk jord.

Risikoreducerende foranstaltninger

Selv om der er usikkerhed forbundet med lineær ekstrapolering af IDMM-resultaterne, anses de PEC-værdier, der ekstrapoleres af IDMM-outputtet, for at give et rimeligt billede af miljøeksponeringen, som kan anvendes i risikokarakteriseringen af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler til foderproducerende dyr. Det er i øjeblikket usikkert, hvad det værste tænkelige eksponeringsscenario for doseringen af gødning med rimelighed kan siges at være. Der er dog identificeret nogle scenarier for de enkelte delmiljøer for hver af de undersøgte doseringer. For så vidt angår anvendelsen af disse

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](#)

produkter, kan gældende EU-regler og gode landbrugspraksisser, hvad angår spredning af gødning, ikke garantere, at de effektivt kan eliminere miljørisiciene, hverken de nært forestående eller fremtidige miljørisici, der er identificeret i risikovurderingen; de vil blot udskyde den samlede zinkakkumulering i miljøet (dvs. det tidspunkt, hvor PEC-værdierne overskrider PNEC-værdierne). Det samme gælder måden, hvorpå måldyrene holdes og gødningen håndteres, samt de foreslåede risikoreducerende foranstaltninger (fortynding af gødningen og afstand til overfladevand), selv om disse er i overensstemmelse med CVMP/VICH-retningslinjerne (CVMP/VICH/790/03) og blev anbefalet ved indbringelsesproceduren for Gutal (EMEA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82, til at reducere akkumuleringen af zink i de enkelte delmiljøer. Dette gælder ikke kun farme, hvor det ikke er muligt at fortynde gødningen, men også farme, hvor det er muligt at fortynde gødningen. Selv om man under ovennævnte indbringelsesprocedure for Gutal drøftede muligheden af at undlade at sprede gødning på samme jordområde flere år i træk for at bremse akkumuleringen af zink som en eventuel risikoreducerende foranstaltning, og selv om et sådant tiltag er i overensstemmelse med kriterierne i CVMP's arbejdsdokument om risikoreducerende foranstaltninger²³, kan det vise sig at være svært at gennemføre i praksis; dette skyldes ikke alene de tilfælde, hvor der ikke er mulighed for at anvende behandlet gødning på forskellige jordområder, men også handlen med gødning medlemsstaterne imellem og muligheden for, at gødning, der indeholder høje koncentrationer af zinkoxid, anvendes på følsomme jordtyper.

Hvad angår den risikoreducerende foranstaltning til opfyldelse af lokale eller nationale regler om, at gødning skal spredes i en minimumsafstand fra åbent vand, mener CVMP, at den kun vil kunne anvendes til forebyggelse af direkte spredning til vandløb og ikke vil have nogen indvirkning på, hvor meget zink der når frem til vandoverflader og drikkevand ved udvasknings- og afstrømningsprocesser.

I lyset af de samlede tilgængelige data er CVMP derfor af den opfattelse, at de miljørisici, der er forbundet med kontinuerlig zinkakkumulering i jord fra spredning af gødning på landbrugsjord år efter år, ikke kan kontrolleres effektivt ved anvendelse af de to ovenfor omtalte risikoreducerende foranstaltninger. De ovenfor omtalte risikoreducerende foranstaltninger vil kun udskyde de risici, der er identificeret for alle delmiljøerne, hvis man gødsker jord med gødning fra svin, der er behandlet med zinkoxid-holdige veterinærlægemidler.

Risici for (co-)selektion af resistente bakterier

I henhold til nyligt publicerede data kan anvendelse af zink i husdyrbrug øge spredningen af antibiotikaresistens som følge af co-resistens. En lang række publicerede undersøgelser har vist en korrelation mellem høje doser af zinktilskud i næringsmidler og prævalensen af antibiotikaresistens (ved *in vivo*-test eller ved analyse af miljøisolater). På grund af huller i den tilgængelige viden er det dog uklart, hvilken betydning disse fund har for dyrs og menneskers sundhed.

En reduktion i brugen af antibiotika til behandling af diarré hos fravænnede smågrise vil sandsynligvis reducere selektionspresset for udvikling af antibiotikaresistens. En eventuel reduktion i brugen af antibiotika som følge af anvendelse af zinkoxid vurderes dog ikke at udgøre en "yderligere fordel" i dette tilfælde. Brugen af zinkoxid kan øge selektionen af bakterier, der udtrykker zinkresistens. Det er påvist, at zinkresistensgenet *czrC* forekommer på SCCmec-elementer hos methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), samt at anvendelse af zink fører til co-selektion af MRSA-bakterier, der bærer dette gen (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Øget MRSA-prævalens ved administration af zinkoxid til smågrise synes dog at være delvist forbigående (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. I henhold til publikationer om

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.

E. coli (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶ kan zinktilskud også have direkte indvirkning på bakteriers antibiotikaresistensprofil via andre mekanismer. Men der er brug for flere undersøgelser for at udfylde datahullerne på dette område og bekræfte en sådan virkning.

En detaljeret risikovurdering til undersøgelse af de risici, der er forbundet med co-selektion for antibiotikaresistens ved anvendelse af zinkoxid, er ikke tilgængelig i øjeblikket. Da der således ikke foreligger tilstrækkelige data, er det ikke muligt at give en nærmere karakteristik af risikoen for menneskers og dyrs sundhed. De fremlagte data identificerer en risiko for menneskers og dyrs sundhed, men for nuværende er risikoen ikke kvantificerbar.

3. Vurdering af fordele og risici

Vurdering af fordele

Direkte terapeutiske fordele

De fremlagte data understøtter anvendelse af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler til forebyggelse af diarré hos fravænnede smågrise med en daglig dosis på 100 mg/kg legemsvægt (svarende til 2 500 ppm zink i foder) i 14 dage. De tilgængelige data omfatter ikke en multicenter-feltundersøgelse flere forskellige steder i Europa, hvor god klinisk praksis er overholdt, og som repræsenterer de forskellige praksisser for husdyrbrug.

Anbefalet behandlingsvarighed

De tilgængelige data understøtter en behandlingsvarighed på 12-14 dage til forebyggelse af diarré hos fravænnede smågrise. Det fremgår, at én uges behandling ikke er tilstrækkeligt; der er dog heller ikke belæg for en behandlingsvarighed på over 14 dage.

Varighed af den beskyttende effekt

Varigheden af den beskyttende effekt er kun vurderet i én undersøgelse (Johansen *et al.* 2007), hvor opfølgingsperioden var på ca. 41 dage. Efter ophøret med zinkoxid-tilskud på dag 14 blev der imidlertid tilsat syrer i foderet, hvorfor virkningen af hver enkelt komponent ikke kunne vurderes i opfølgingsperioden. Det er således uklart, om zinkoxid fortsat har gavnlig effekt efter behandlingsophør.

Bestemmelse af specifikke forhold

- De fleste af de fremlagte undersøgelser har ikke klarlagt ætiologien for den observerede diarré. Den specifikke virkning (på nogle patogener) og den uspecificerede virkning (lokal virkning på fordøjelseskanalen) er således endnu ikke fuldt belyst. Det vurderes således, at indikationen bør begrænses til forebyggelse af uspecificeret diarré efter fravæning, dvs. diarré induceret af fravænningspraksis under visse avlsforhold. Men der er stadig en potentiel risiko for et overforbrug af zinkoxid, da det ikke er muligt at forudsige, hvilke dyr der vil udvikle diarré, idet nogle tilfælde af diarré ved fravæning kun er forbigående, lette og uden betydning for dyrenes generelle sundhed.
- I de fremlagte undersøgelser har man dokumenteret effektiviteten af foder med et højt indhold af zinkoxid hos fravænnede smågrise i alderen 3-4 uger under særlige avlsforhold (intensiv avl, anbringelse i staldbygninger, gruppering i folde med smågrise fra forskellige kuld/oprindelse, for tidlig adskillelse fra soen, brat overgang fra mælk til kornbaseret foder). Virkningen hos smågrise, der fravænnedes senere, er ikke dokumenteret, heller ikke på svinefarme med mindre intensiv avl.

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.

- Da der ikke er udført multicenter-feltundersøgelser flere steder i Europa i henhold til god klinisk praksis til test af effektiviteten af sådanne produkter under forskellige forhold, har det ikke været muligt at definere indikationen mere præcist end "diarré efter fravæning"; det har heller ikke været muligt at foretage en konklusiv vurdering af produkternes effektivitet, hvor et eller flere specifikke patogener er involveret, endside hvor der er tale om andet end fravænnede smågrise i alderen 3-4 uger. For nuværende er det stadig vanskeligt at definere, hvornår brug af zinkoxidholdige produkter vil være gavnligt eller ikke gavnligt.

Behandling af diarré hos fravænnede smågrise

Da der ikke foreligger relevante data, understøttes indikationen "behandling af diarré hos fravænnede smågrise" ikke.

Kombination af zinkoxid og colistin eller sulfaguanidin

Ud fra de fremlagte data er der ikke belæg for at kombinere zinkoxid (der anbefales til forebyggelse af uspecificeret diarré efter fravæning) og et givet antibiotikum (der anbefales til behandling og metafylakse af diarré forårsaget af et eller flere målpatogener).

Yderligere fordele

Reduktion af det samlede forbrug af antibiotika

Zinkoxid har været tilladt i mange år i en række EU-lande, og erfaringerne fra nogle af disse lande tyder på, at anvendelse af zinkoxid kan korreleres med en mindre reduktion i anvendelsen af colistin, end man havde forventet, og at anvendelse af zink i husdyrbrug desuden kan spille en rolle i den øgede prævalens af antibiotikaresistens som følge af co-resistens.

Der er kun fremlagt begrænsede data om, hvorvidt anvendelse af zinkoxid kan medvirke til at reducere brugen af antibiotika, og derfor kan der ikke drages nogen konklusion i den henseende.

Risikovurdering

Antibiotikaresistens

I henhold til nyligt publicerede data kan anvendelse af zink i husdyrbrug øge spredningen af antibiotikaresistens (MRSA) som følge af co-resistens. En lang række publicerede undersøgelser har vist en stærk korrelation mellem høje doser af zinktilskud i næringsmidler og den øgede prævalens af antibiotikaresistente bakterier (ved *in vivo*-test eller ved analyse af miljøisolater). Det tyder på, at zinkoxid administreret i høje doser kan medføre co-selektion for antibiotikaresistens, et fænomen der er påvist *in vivo* for LA-MRSA ST398. Denne effekt er imidlertid kun observeret ved tidlig behandling.

En detaljeret risikovurdering til undersøgelse af de risici, der er forbundet med co-selektion for antibiotikaresistens ved anvendelse af zinkoxid, er ikke tilgængelig i øjeblikket. Da der således ikke foreligger tilstrækkelige data, er det ikke muligt at give en nærmere karakteristik af risikoen for menneskers og dyrs sundhed. De fremlagte data identificerer en risiko for menneskers og dyrs sundhed, men for nuværende er risikoen ikke kvantificerbar.

Tolerance

Der er udført en undersøgelse af sikkerheden ved den anbefalede daglige dosis (100 mg/kg legemsvægt i 14 dage) hos måldyrene, og der er ikke observeret nogen signifikante bivirkninger. Ved højere doser (x3 i 28 dage) er der observeret signifikante bivirkninger (indvirkning på væksten, kliniske tegn). Sikkerhedsmargenen vurderes at være under 3 gange den anbefalede dosis.

Miljø

Data tyder på, at anvendelse år efter år af gødning fra farme, hvor dyrene behandles med zinkoxidholdige veterinærprodukter, fører til gradvis og kontinuerlig øgning af zinkindholdet i jord, vand og

sedimenter. På grund af zinks iboende egenskaber (ikkeflygtig og ikkenedbrydelig) er det meget bekymrende, at PNEC-værdierne på et tidspunkt potentielt kan overskrides ved kontinuerlig og længerevarende gødskning af jord med gødning fra behandlede dyr, navnlig hvad angår de mest sårbare jordtyper (sur, veldrænet sandjord) og organismer i vandmiljøer. Den øgede zinkkoncentration i jord og de dermed forbundne risici for udvalgte delmiljøer bedømmes i denne vurdering alene ud fra eksponeringen for zink fra veterinærprodukter. I denne miljørisikovurdering tages der ikke hensyn til yderligere eksponeringskoncentrationer fra f.eks. zinkholdige fodertilsætninger eller andre industrikilder. For nuværende er det vanskeligt at rette op på tungmetalforurening, herunder zinkforurening, af jord- og vandsystemer med de eksisterende teknologier. CVMP anerkender, at en del af den zink, der tilføres jord ved anvendelse af gødning, optages af planter og kan mineraliseres og isoleres i jordpartikler og er dermed utilgængelig.

Hvis den nuværende praksis ikke ændres i nær fremtid, vil der ved kontinuerlig anvendelse af gødning fra behandlede dyr inden 2060 ses en miljørisiko (defineret ved RQ-værdier > 1) i 4 ud af 19 scenarier for jord, 5 ud af 15 scenarier for overfladevand og 15 ud af 15 scenarier for sedimenter. For den helt nære fremtid (år 2020) er der identificeret en risiko i 2 ud af 15 scenarier for overfladevand (sur sandjord) og i 15 ud af 15 scenarier for sedimenter. Det bemærkes dog, at usikkerheden i forbindelse med risikokarakteriseringen for sedimenter er betydeligt større end for jord og overfladevand, da det er vanskeligere at tage hensyn til biotilgængeligheden i sedimenter.

Omfanget af zinkakkumulering på landbrugsjord, der skyldes brug af zinkoxid-holdige veterinærprodukter, er omhandlet i en nylig rapport af Bak *et al.* (2015). Rapportens overvågningsdata for jord i Danmark viser, at anvendelsen af svinegylle på jord har ført til en signifikant stigning i jordens samlede indhold af zink, navnlig i den seneste overvågningsperiode (1998-2014). I 45 % af de samlede jordprøver var PNEC-værdierne allerede overskredet. Hvad angår sandjord, var PNEC-værdierne overskredet i 66 % af tilfældene. Det skal bemærkes, at de PNEC-værdier, der benyttes i denne undersøgelse, er tilpasset danske forhold og kan være lavere (mere worst-case) i andre dele af Europa med andre jordtyper. Derudover konkluderede rapportens forfattere, at den aktuelle anvendelse af zink i svineproduktionen i Danmark kan medføre, at der udvaskes zink fra marker, som gødes med svinegylle, til vandmiljøerne i koncentrationer, der kan udgøre en risiko for akvatiske arter.

Risikostyring og risikoreducerende foranstaltninger

For de enkelte delmiljøer er der identificeret nogle scenarier for hver af de undersøgte doseringer. For så vidt angår anvendelsen af disse produkter, kan gældende EU-regler og gode landbrugspraksisser, hvad angår spredning af gødning, ikke garantere, at de effektivt kan eliminere de nært forestående eller fremtidige miljørisici, der er identificeret i risikovurderingen; de vil blot udskyde den samlede zinkakkumulering i miljøet (dvs. det tidspunkt, hvor PEC-værdierne overskrider PNEC-værdierne). Det samme gælder måden, hvorpå måldyrene holdes og gødningen håndteres, samt de ovenfor foreslåede risikoreducerende foranstaltninger, selv om disse er i overensstemmelse med CVMP/VICH-retningslinjerne (CVMP/VICH/790/03) og blev foreslået ved indbringelsesproceduren for Gutral (EMA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, til at reducere akkumuleringen af zink i de enkelte delmiljøer. Dette gælder ikke kun farme, hvor det ikke er muligt at fortynde gødningen, men også farme, hvor det er muligt at fortynde gødningen. Under indbringelsesproceduren for Gutral drøftede man som en eventuel risikoreducerende foranstaltning muligheden af at undlade at sprede gødning på det samme jordområde flere år i træk for at bremse zinkakkumuleringen. Selv om et sådant tiltag er i overensstemmelse med kriterierne i CVMP's arbejdsdokument om risikoreducerende foranstaltninger, kan det være svært at gennemføre; dette skyldes ikke alene de tilfælde, hvor der ikke er mulighed for at anvende behandlet gødning på forskellige jordområder, men også handlen med gødning medlemsstaterne imellem og muligheden for, at gødning, der indeholder høje koncentrationer af zinkoxid, anvendes på følsomme jordtyper.

Hvad angår den risikoreducerende foranstaltning til opfyldelse af lokale eller nationale regler om, at gødning skal spredes i en minimumsafstand fra åbent vand, mener CVMP, at den kun vil kunne anvendes til forebyggelse af direkte spredning til vandløb og ikke vil have nogen indvirkning på, hvor meget zink der når frem til overfladevand og drikkevand ved udvasknings- og afstrømningsprocesser.

CVMP er således af den opfattelse, at de miljörisici, der er forbundet med zinkakkumulering i jord ved spredning af gødning på landbrugsjord år efter år, ikke kan kontrolleres ved ovenfor omtalte risikoreducerende foranstaltninger alene. Selv hvis de omtalte risikoreducerende foranstaltninger anvendes, vil det kun være et spørgsmål om tid, før alle delmiljøerne belastes, hvis man gødsker jord med gødning fra svin, der er behandlet med zinkoxid-holdige veterinærlægemidler.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Zinkoxid anses for at være effektivt til forebyggelse af diarré hos fravænnede smågrise (dvs. til reduktion af forekomsten af diarré efter fravæning). Det er påvist, at zinkoxid har gavnlig effekt ved en daglig dosis på 100 mg/kg legemsvægt (svarende til 2 500 ppm i foder) administreret i 12-14 dage efter fravæning.

Kurativ behandling af diarré hos fravænnede smågrise understøttes ikke af de fremlagte data.

Sikkerhedsmargenen for måldyrene ved den ovenfor angivne dosis er relativt lille, men acceptabel.

I henhold til nyligt publicerede data kan anvendelse af zink i husdyrbrug øge forekomsten af antibiotikaresistente bakterier som følge af co-selektion for antibiotikaresistensgener. En lang række publicerede undersøgelser har ved *in vivo*-test eller ved analyse af miljøisolater vist en korrelation mellem høje doser af zinktilskud i næringsmidler og prævalensen af antibiotikaresistente bakterier (LA-MRSA) eller multiresistente bakteriekloner (*E. coli*). En detaljeret risikovurdering til undersøgelse af de risici, der er forbundet med co-selektion for antibiotikaresistens ved anvendelse af zinkoxid, er ikke tilgængelig i øjeblikket. Da der således ikke foreligger tilstrækkelige data, er det ikke muligt at give en nærmere karakteristik af risikoen for menneskers og dyrs sundhed. De fremlagte data identificerer en risiko for menneskers og dyrs sundhed, men for nuværende er risikoen ikke kvantificerbar.

Akkumuleringen af zink medfører risici for alle delmiljøer, enten straks (sedimenter, visse typer jord og overfladevand) eller forsinket (andre jordtyper, grundvand, overfladevand). Zink nedbrydes ikke i miljøet, og når først miljøet er zinkbelastet, er det vanskeligt at rette op på med de eksisterende teknologier.

CVMP mener, at de miljörisici, der er forbundet med zinkakkumulering i jord ved spredning af gødning på landbrugsjord år efter år, ikke kan kontrolleres ved risikoreducerende foranstaltninger.

På sit møde i december 2016 har CVMP således vurderet, at den overordnede benefit/risk-balance for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og administreres oralt til fødevareproducerende arter, er negativ, da fordelene ved zinkoxid til forebyggelse af diarré hos svin ikke opvejer risikoen for miljøet. CVMP anerkender, at der er en risiko for co-selektion for resistensgener forbundet med anvendelsen af zinkoxid, men at risikoen ikke kan kvantificeres på nuværende tidspunkt.

4. Revurderingsprocedure

Efter CVMP's udtalelse af 8. december 2016 vedrørende den omhandlede indbringelsesprocedure har flere markedsføringstilladelsesindehavere anmodet om en revurdering af udtalelsen (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. og Vetpharma Animal Health S.L.).

Markedsføringstilladelsesindehavernes begrundelser for ønsket om revurdering er blevet forelagt den 6. februar 2017.

Nogle af de begrundelser for revurdering, som markedsføringstilladelseindehaverne har fremsat, har med proceduremæssige og retlige spørgsmål at gøre. Det skal bemærkes, at CVMP er et videnskabeligt udvalg, som, skønt det arbejder inden for EU's lovgivningsramme for veterinærlægemidler, ikke kan indgå i en nærmere drøftelse af lovgivningens proceduremæssige og retlige aspekter. Proceduremæssige og retlige spørgsmål ligger således ikke inden for CVMP's beføjelser. Under revurderingen af den omhandlede indbringelsesprocedure har CVMP derfor udelukkende forholdt sig til markedsføringstilladelsesindehavernes videnskabelige begrundelser for revurdering.

Nedenfor følger udvalgets konklusioner til besvarelse af de punkter, der er rejst i markedsføringstilladelsesindehavernes videnskabelige begrundelser.

aniMedica GmbH

aniMedica's videnskabelige begrundelse for revurdering har fokus på fordelene ved brug af deres produkter (veterinærlægemidler, der indeholder colistinsulfat og zinkoxid), risikoen for (co-)selektion for resistensgener og miljørisiciene ved anvendelse af deres produkter.

Doseringen af aniMedica's veterinærlægemidler (daglig dosis på 1 g produkt pr. 5 kg legemsvægt, svarende til 5 mg colistinsulfat og 96 mg zinkoxid pr. kg legemsvægt, i 5-7 dage), betyder, at koncentrationen af zinkoxid i foder vil være 3 000 ppm (ca. 2 400 ppm zink). CVMP vurderer, at zinkoxid i en sådan koncentration ikke kan betragtes som et hjælpestof alene. I betragtning af den anseelige mængde zinkoxid, der er i de omhandlede produkter (Enteroxid N AMV aniMedica og aniMedica Enteroxid N), er det desuden ikke relevant at klassificere stoffet som et hjælpestof eller et aktivt stof. Derudover fravænnenes smågrise i alderen 3-4 uger (dvs. 7-8 kg), mens de omhandlede produkter er tiltænkt svin med en legemsvægt på op til 40 kg. Zinkoxids kliniske relevans med henblik på at reducere omfanget af *E. coli*-relateret diarré hos svin i denne vægtsklasse kendes ikke. Udvalget vurderer, at enkeltstofprodukter med colistin alene vil være tilstrækkeligt til at reducere klinisk diarré ved administration i 7 dage i umiddelbar forbindelse med fravæning, hvor *E. coli* er den primære årsag til diarréen. Det skal bemærkes, at der ikke foreligger data til understøttelse af 7 dages administration af zinkoxid. I undersøgelserne med kun 7 dages tilskud af zinkoxid i den anbefalede dosis sås ingen signifikant effekt.

CVMP vurderer, at der ikke er belæg for at kombinere zinkoxid (der anbefales til forebyggelse af uspecificeret diarré efter fravæning) og et givet antibiotikum (der anbefales til behandling og metafylakse af diarré forårsaget af et eller flere målpatogether).

Markedsføringstilladelsesindehaveren anfører, at hans produkter ikke giver anledning til bekymringer for antibiotikaresistens relateret til høje doser zinkoxid, og at de fleste bekymringer er hypotetiske. CVMP godtager ikke denne argumentation, hvor markedsføringstilladelsesindehaverens produkter indebærer samme proportionelle risiko for selektion af antibiotikaresistente bakterier som enkeltstofprodukter med zinkoxid alene.

CVMP kan ikke tilslutte sig markedsføringstilladelsesindehaverens påberåbelse af, at miljørisiciene bør defineres ud fra en vurdering af forholdene i Tyskland alene, fordi produkterne kun er nationalt godkendt i Tyskland. CVMP mener, at denne argumentation er irrelevant, da Enteroxid-produkter er omfattet af denne procedure, jf. artikel 35 i direktiv 2001/82/EF, vedrørende veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og administreres oralt til fødevareproducerende arter.

Markedsføringstilladelsesindehaveren anfører, at den mængde zinkoxid, der frigives til miljøet ved brug

af disse produkter i Tyskland, er signifikant lavere end den mængde zinkoxid, der frigives fra andre af de omhandlede produkter, og lavere end den årlige zinkbelastning af miljøet, der er tilladt i Tyskland. Markedsføringstilladelsesindehaveren påberåber sig imidlertid, at hans produkter giver en lavere eksponering og en lavere årlig belastning end andre zinkoxid-holdige veterinærlægemidler, men han har ikke fremlagt data, der kan understøtte en kvantitativ risikovurdering, ligesom han ikke inddrager det faktum, at hans produkter er tiltænkt svin med en legemsvægt på op til 40 kg, selv om hans påberåbelse af en begrænset zinkoxidfrigivelse til miljøet gælder anvendelse af produkterne til smågrise i alderen 3-4 uger (7-8 kg); behandling af større svin vil desuden øge belastningen af miljøet. CVMP vurderer derfor, at ovenfor omtalte miljørisikovurdering for alle enkeltstofprodukter med zinkoxid alene også er egnet til beregning af miljøbelastningen ved anvendelse af Enteroxid-produkter i EU.

Huvepharma N.V.

Huvepharmas videnskabelige begrundelse for revurdering har fokus på miljørisici. CVMP kan ikke tilslutte sig markedsføringstilladelsesindehaverens argumentation om, at den oprindelige vurdering af benefit/risk-forholdet var positiv ved indbringelsesproceduren for Gutral (EMA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82. Under omtalte indbringelsesprocedure udførte CVMP ikke en komplet vurdering af benefit/risk-forholdet; udvalget forholdt sig ikke til de terapeutiske fordele ved Gutral, da produktet er generisk og anses for at være bioækvivalent med referenceproduktet, og der blev således ikke foretaget nogen vurdering af kvaliteten, måldyrssikkerheden eller sikkerheden med hensyn til udvikling af antibiotikaresistens og restkoncentrationer under indbringelsesproceduren (i betragtning af procedurens anvendelsesområde).

I forbindelse med revurderingen henviser markedsføringstilladelsesindehaveren til det, han mener er inkonklusive resultater fra en nylig dansk jordovervågningsundersøgelse (Bak *et al.* 2015). CVMP anerkender, at denne undersøgelse alene ikke udgør tilstrækkelig dokumentation for, at anvendelse af zinkoxid i svineproduktion medfører miljørisici. Undersøgelsen understøtter imidlertid evidensen fra andre undersøgelsesresultater, der tyder på, at anvendelsen af zinkoxid som veterinærlægemiddel i svineopdræt vil føre til en gradvis akkumulering i landbrugsjord, som vil ende med ikke alene at overskride sikkerhedstærsklen for zinkkoncentration i jord, men også i sedimenter og vandsystemer. Markedsføringstilladelsesindehaveren har også valgt at inddrage biotilgængeligheden i jord ved at beregne $PNEC_{bioavailable}$ for 19 europæiske jorder ved brug af Arche Consultings værktøj til beregning af PNEC-værdien i jord. CVMP kunne imidlertid ikke vurdere validiteten af de rapporterede PNEC-værdier, da Arche-værktøjet og de relevante input-parametre ikke blev fremlagt for CVMP under den første vurdering. CVMP anerkender vigtigheden af biotilgængelighed ved vurdering af metallers toksicitet og mener, at selv om forskellige modeller kan tage hensyn til den biotilgængelige del af zinkoxid og træffe let afgivende konklusioner vedrørende tidsrammen for, hvornår (dvs. hvilket år) der forventes at opstå miljøproblemer, er der ingen af modellerne, der ikke forudsiger en miljørisiko ved brug af zinkoxid som veterinærlægemiddel, ligesom der ikke er nogen af modellerne, der forudsiger, at zinkkoncentrationer i jord ikke vil blive biotilgængelige i jord, vand eller akvatisk biota.

Markedsføringstilladelsesindehaveren påberåber sig også, at der ikke er belæg for at afvise de risikoreducerende foranstaltninger, der er foreslået under indbringelsesproceduren for Gutral (EMA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4 i direktiv 2001/82/EF. CVMP bemærker, at efter yderligere vurdering af de gældende EU-regler og gode landbrugspraksisser for spredning af gødning samt af den måde, hvorpå måldyrene holdes og gødningen håndteres, vil de oprindeligt foreslåede risikoreducerende foranstaltninger bremse akkumuleringen af zink i de enkelte delmiljøer. Dette vil imidlertid blot forsinke den samlede zinkakkumulering i miljøet (dvs. tidspunktet for, hvornår PEC-værdierne vil overskride PNEC-værdierne), og i betragtning af zinks iboende egenskaber kan risikoreducerende foranstaltninger ikke garantere, at de effektivt kan eliminere de kortsigtede (2020) risici, der er identificeret i risikovurderingen. Under indbringelsesproceduren for Gutral drøftede man

som en eventuel risikoreducerende foranstaltning muligheden af at undlade at sprede gødning på det samme jordområde flere år i træk for at bremse zinkakkumuleringen. Selv om denne risikoreducerende foranstaltning kan anses for at være i overensstemmelse med de kriterier, der er anført i CVMP's arbejdsdokument om risikoreducerende foranstaltninger (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), mener CVMP, at det ikke vil kunne lade sig gøre i praksis at anvende denne risikoreducerende foranstaltning i tilfælde, hvor det måske ikke er muligt at anvende behandlet gødning på forskellige jordområder, eller hvor der handles med gødning. Det kan også tænkes, at gødning, der indeholder høje koncentrationer af zinkoxid, anvendes på følsomme jordtyper. Hvad angår potentialet for risikoreduktion ved opfyldelse af lokale eller nationale regler om, at gødning skal spredes i en minimumsafstand fra åbent vand, mener CVMP, at dette kun vil begrænse direkte spredning til vandløb og ikke vil have nogen indvirkning på, hvor meget zink der når frem til vandoverflader ved udvasknings- og afstrømningsprocesser. CVMP vurderer således, at de tidligere anbefalede risikoreducerende foranstaltninger i forbindelse med indbringelsesproceduren for Gutral (EMA/V/A/108), jf. artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, kun vil forsinke de risici, der er identificeret for alle delmiljøerne, hvis man gødsker jord med gødning fra svin, der er behandlet med zinkoxid-holdige veterinærlægemidler.

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

Markedsføringstilladelsesindehaverne har informeret EMA om, at de ikke har modtaget den officielle meddelelse om, at deres produkter (Pigzin og ZincoTec) er omfattet af denne artikel 35-indbringelsesprocedure. Derfor er der taget hensyn til de oplysninger, som disse markedsføringstilladelsesindehavere har indsendt i forbindelse med revurderingen, for at sikre deres rettigheder.

DSM Nutritional Products' og Provimis videnskabelige begrundelse for revurdering har fokus på virkningen af zinkoxid, risikoen for (co-)selektion for resistensgener og miljørisici.

Markedsføringstilladelsesindehaverne har ikke indsendt egne data eller resultater fra kliniske undersøgelser, der kan understøtte de pågældende indikationer og doseringer. Meget af teksten har fokus på de sundheds- og vækstmæssige fordele ved zinkoxid. De eneste godkendte indikationer er imidlertid behandling og kontrol af diarré hos smågrise. Mange af de fremlagte publikationer til understøttelse af doseringen har ingen relevans, da de enten understreger de vækstmæssige fordele ved zinkoxid eller omfatter kliniske undersøgelser, hvor zinkoxid og antibiotika kombineres. Dermed begrænses fokus til fundene fra Poulsen (1995) og Holm (1990)²⁷. I nogle af de andre undersøgelser er der ikke observeret diarré hos grupperne af smågrise. I de litteraturhenvisninger, som markedsføringstilladelseindehaverne har anført, var der generelt problemer med undersøgelsesdesignene, der ikke gjorde det muligt at understøtte anvendelsen af 2 500 ppm zinkoxid i foder i 14 dage efter fravæning i de godkendte indikationer. Der blev ikke fremlagt nogen studier til understøttelse af behandlingsindikationen. Hvad angår dette punkt, har markedsføringstilladelsesindehaverne ikke fremlagt yderligere data, der vil ændre CVMP's oprindelige konklusion om virkningen. På trods af manglerne i de fremlagte data vurderes det, at virkningen af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler til forebyggelse af diarré hos fravænnede smågrise er påvist.

CVMP anerkender, at LA-MRSA er en sjælden årsag til infektion hos svin, men der er en voksende bekymring for folkesundheden som følge af svins status som væsentlige smittebærere og overførslen af MRSA til fødevarer og mennesker, der er i kontakt med svin (f.eks. svineavlere, dyrlæger, slagtermedarbejdere). Det ophæver ikke bekymringen for folkesundheden, at LA-MRSA CC398 i øjeblikket kun påvirker humane populationer i begrænset omfang.

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.

Hvad angår miljørisici, mener markedsføringstilladelsesindehaverne, at CVMP i den første vurdering ikke har anvendt den risikovurderingsmetode, der er anvendt i EU's risikovurderingsrapport for zink, og henviser til, at der ikke er taget hensyn til udviklingen i den videnskabelige litteratur, der er publiceret efter EU's risikovurderingsrapport for zink, med hensyn til hvordan man inddrager metals biotilgængelighed i en risikovurdering.

Markedsføringstilladelsesindehaverne fremlagde en miljørisikovurdering på følgende måde: a) ved at henvise til målte zinkkoncentrationer i (dansk) jord, men uden at tage hensyn til bidraget fra den gentagne (årlige) zinkbelastning fra ungsvinegylle b) ved at kombinere to metoder til inddragelse af biotilgængeligheden (den såkaldte "added risk"-tilgang sammen med "korrektion for biotilgængelighed"-tilgangen); kombinationen heraf støttes dog ikke af CVMP. CVMP har beregnet PEC_{soil} under hensyn til de to ovenfor anførte tilgange hver for sig. Resultaterne tyder på, at der for både sand- og lerjord identificeres en risiko ved brug af "added risk"-tilgangen, hvor PEC -værdierne ligger over $PNEC_{soil}$ på 26 mg/kg. Ved brug af "korrektion for biotilgængelighed"-tilgangen og under hensyn til, at biotilgængeligheden afhænger af jordtype og tidspunktet for, hvornår zinken er blevet indlejret i jorden (zinkældning), var den biotilgængelige del for både sand- og lerjord til gengæld under $PNEC_{soil}$ på 26 mg/kg (16,3 og 14,4 mg/kg for henholdsvis sandjord og lerjord).

Uanset tilgang viser dataene, at hvis anvendelsen af zinkoxid som veterinærlægemiddel på svinefarme og gødsning af jord med gødning fra svin fortsætter i samme omfang som de seneste år, vil der akkumuleres zink i i jordens matrix; det vil føre til, at zinks biotilgængelige del bliver større, og dermed ende med at give højere zink-niveauer end $PNEC$.

CVMP har konkluderet, at man ved brug af "added risk"-tilgangen når frem til følgende:

- Zink udgør allerede en risiko for arter, der findes i lerjord.
- Zink udgør allerede en risiko for arter, der findes i sandjord.

Og CVMP har konkluderet, at man ved brug af "korrektion for biotilgængelighed"-tilgangen når frem til følgende:

- I gennemsnit vil zink om ca. 55 år udgøre en risiko for arter, der findes i lerjord.
- I gennemsnit vil zink om ca. 31 år udgøre en risiko for arter, der findes i sandjord.

For at styre risiciene og fastsætte passende risikoreducerende foranstaltninger foreslår markedsføringstilladelsesindehaverne at tilføje en række angivelser i produktinformationen, hvad angår opblanding og/eller spredning af gødning på jord. Men som bemærket ovenfor vil de foreslåede risikoreducerende foranstaltninger kun bremse akkumuleringen af zink i de enkelte delmiljøer og dermed blot forsinke den samlede zinkakkumulering i miljøet (dvs. det tidspunkt, hvor PEC -værdierne vil overskride $PNEC$ -værdierne); på grund af zinks iboende egenskaber kan de ikke garantere, at de effektivt kan eliminere de nært forestående eller fremtidige miljørisici, der er identificeret i risikovurderingen.

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. and Vetpharma Animal Health S.L.

Markedsføringstilladelsesindehavernes begrundelse for at anmode om en revurdering af CVMP's udtalelse har fokus på risikoen for (co-)selektion for resistensgener og miljørisici.

Markedsføringstilladelsesindehaverne anerkender en mulig forbindelse mellem zinkoxid-holdige veterinærlægemidler og multiresistente bakterier (f.eks. LA-MRSA, *E. coli*) i miljøet, men de mener, at fordelene ved deres produkter opvejer risiciene. Derudover anfører de, at deres produkter bidrager til at opnå et lavere forbrug af antibiotika hos svin, og at de identificerede risici ikke vil blive reduceret

ved at fjerne zinkoxid-holdige veterinærlægemidler fra markedet. Mens markedsføringstilladelsesindehaverne anerkender, at akkumuleringen af zink udgør en risiko for miljøet, foreslår de, at man indsamler data om salget og forbruget af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler i forbindelse med ESVAC-aktiviteterne, hvor man allerede overvåger forbruget af antibiotika, da sådanne data kan bruges til yderligere at undersøge anvendelsen af zinkoxid i veterinærlægemidler og den dermed forbundne miljøpåvirkning. Derudover mener markedsføringstilladelsesindehaverne, at en ad hoc-ekspertgruppe i samarbejde med EFSA vil kunne vurdere miljørisiciene på et bredere grundlag.

Udvalget anerkender, at det kan være hensigtsmæssigt at overvåge forbruget af zinkoxid som veterinærlægemiddel, men vurderer, at den identificerede miljørisiko ved brug af zinkoxid som veterinærlægemiddel på nuværende tidspunkt vejer tungere end fordelene. Der er således eksempler på EU-lande, der allerede overvåger forbruget af zinkoxidholdige veterinærlægemidler (f.eks. Danmark og Tjekkiet) og zinkindholdet i jord (f.eks. Danmark).

Markedsføringstilladelsesindehaverne anerkender CVMP's vurdering af, at de foreslåede risikoreducerende foranstaltninger kun vil fortynde og ikke sænke den samlede zinkemission til miljøet, og at det derfor kun vil være et spørgsmål om tid, før risikoen er til stede i alle delmiljøer. Markedsføringstilladelsesindehaverne påberåber sig imidlertid, at anvendelse af supplerende risikoreducerende foranstaltninger vil reducere eller begrænse emissionen af zinkoxid til miljøet fra brugen af svinegødning; de har dog ikke foreslået nogen supplerende risikoreducerende foranstaltninger.

CVMP skal desuden bemærke, at andre kilder til zink i miljøet også vil bidrage til den årlige stigning af zinkoxid i landbrugsjord.

CVMP's overordnede konklusion efter revurdering

Ud fra de samlede tilgængelige data, herunder oplysninger indsendt under den oprindelige vurderingsprocedure og de detaljerede videnskabelige begrundelser for revurdering fremsat af markedsføringstilladelsesindehaverne, har CVMP konkluderet, at der ikke foreligger tilstrækkelig videnskabelig begrundelse for at revurdere udvalgets oprindelige konklusion, jf. udvalgets udtalelse af 8. december 2016, hvor den overordnede benefit/risk-balance for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og skal administreres oralt til fødevareproducerende arter, vurderes at være negativ.

Begrundelse for afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse og for tilbagetrækning af de eksisterende markedsføringstilladelser

Begrundelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CVMP mener, at virkningen af zinkoxidholdige veterinærlægemidler til forebyggelse af diarré hos smågrise efter fravæning er påvist ud fra de tilgængelige data.
- CVMP mener, at virkningen af zinkoxid-holdige veterinærlægemidler til behandling af diarré hos smågrise efter fravæning ikke kan påvises ud fra de tilgængelige data.
- CVMP mener, at de kliniske fordele ved veterinærlægemidler, der indeholder colistinsulfat og zinkoxid, ikke kan påvises ud fra de tilgængelige data.
- Ud fra de tilgængelige data vurderer CVMP, at der ikke er belæg for at kombinere zinkoxid (til forebyggelse af uspecificeret diarré efter fravæning) og sulfaguanidin (til behandling og metafylakse af diarré forårsaget af et eller flere målpatogener).
- CVMP anerkender, at der er en risiko for co-selektion for resistensgener forbundet med anvendelsen af zinkoxid, men at risikoen ikke kan kvantificeres på nuværende tidspunkt.
- CVMP mener, at det ud fra de tilgængelige data kan fastslås, at der foreligger risici for miljøet i alle scenarier på grund af akkumuleringen af zink, enten straks (sedimenter, visse typer jord og overfladevand) eller forsinket (andre typer jord, grundvand og overfladevand). CVMP anerkender, at alle beregningsmodeller har en vis indbygget usikkerhed i parameteriseringen, og at de genererede resultater (dvs. tidsestimater) er baseret på en begrænset mængde inputdata, hvilket kan have betydning for modellernes output.
- CVMP mener, at de risikoreducerende foranstaltninger kun vil fortynde og ikke sænke den samlede zink-emission til miljøet, og at det derfor kun vil være et spørgsmål om tid, før risikoen er til stede i alle delmiljøer.
- CVMP mener, at den overordnede benefit/risk-balance for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og administreres oralt til fødevareproducerende arter, er negativ, da fordelene ved zinkoxid til forebyggelse af diarré hos svin ikke opvejer risikoen for miljøet.

CVMP har derfor anbefalet afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse og tilbagetrækning af de eksisterende markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid og administreres oralt til fødevareproducerende arter, jf. bilag I.