

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων κτηνιατρικής χρήσης, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης, τους αιτούντες και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Βέλγιο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Βουλγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Βουλγαρία	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Κύπρος	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	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Κύπρος	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	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Κύπρος	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Τσεχική Δημοκρατία	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	600 mg/g	Πρόμιγμα	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Οξείδιο του ψευδαργύρου	622 mg/g	Από του στόματος κόνις	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Οξείδιο του ψευδαργύρου	622 mg/g	Πρόμιγμα	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Οξείδιο του ψευδαργύρου	492 mg/g	Πρόμιγμα	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Από του στόματος κόνις	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Δανία	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Από του στόματος κόνις	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Από του στόματος κόνις	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Δανία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Εσθονία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Φινλανδία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerhua varten	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Γαλλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Γερμανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Οξείδιο του ψευδαργύρου Θειική κολιστίνη	480 mg/g 25 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Οξειδίο του ψευδαργύρου Θειική κολιστίνη	480 mg/g 25 mg/g	Κόνις για από του στόματος χορήγηση	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ουγγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ουγγαρία	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógyypremix sertések számára A.U.V.	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ουγγαρία	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ουγγαρία	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógyypremix sertések részére A.U.V.	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισλανδία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιρλανδία	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.	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιρλανδία	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Ιρλανδία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιταλία	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιταλία	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιταλία	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιταλία	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ιταλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Λετονία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Λιθουανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Κάτω Χώρες	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Νορβηγία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πολωνία	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 premix do sporządzania paszy lecniczej dla świń	Οξειδίο του ψευδαργύρου Σουλφαγουανιδί νη	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πολωνία	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	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πολωνία	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	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πολωνία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding stuff	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πολωνία	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Οξειδίο του ψευδαργύρου Σουλφαγουανιδί νη	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Από του στόματος κόνις	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πορτογαλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Πορτογαλία	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πορτογαλία	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)	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Πορτογαλία	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)	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ρουμανία	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ρουμανία	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ρουμανία	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Σλοβακία	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Σλοβακία	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Οξειδίο του ψευδαργύρου	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Κόνις για από του στόματος χρήση	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Σλοβακία	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Οξειδίο του ψευδαργύρου	622mg/g (500 mg zinc/g)	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Σλοβακία	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	Οξειδίο του ψευδαργύρου	600 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Σλοβενία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Ισπανία	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	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ισπανία	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Σουηδία	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Σουηδία	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Οξειδίο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Ηνωμένο Βασίλειο	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	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Οξείδιο του ψευδαργύρου	1000 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή	Χοίροι (χοιρίδια)	Από του στόματος

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και για την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί

Γενική σύνοψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων κτηνιατρικής χρήσης που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια της περιόδου απογαλακτισμού τα χοιρίδια χάνουν το πλεονέκτημα της παθητικής ανοσίας από το γάλα της χοιρομητέρας και αντιμετωπίζουν γαστρεντερικές αλλαγές που συνοδεύουν την αλλαγή της διατροφής, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν ένα βαθμό ανησυχίας και τα καθιστούν ευάλωτα σε δευτερογενείς λοιμώξεις. Ο βαθμός ανησυχίας που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου απογαλακτισμού στα χοιρίδια ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία απογαλακτισμού (εκδηλώνεται μεγαλύτερη ανησυχία στα νεότερα χοιρίδια) και τις συνθήκες εκτροφής και μπορεί να επηρεάσουν τη βαρύτητα της διάρροιας που εκδηλώνεται μετά τον απογαλακτισμό.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ή/και την πρόληψη και τον έλεγχο της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό στα χοιρίδια. Επί του παρόντος συνιστώνται διάφορες ενδείξεις και δοσολογίες, ωστόσο το οξειδίο του ψευδαργύρου χρησιμοποιείται κυρίως στην τροφή σε δοσολογία 100 mg ανά kg σωματικού βάρους (bw) ανά ημέρα για 14 διαδοχικές ημέρες, δηλαδή 2500 ppm ψευδαργύρου στην τροφή.

Το 2015, μετά από μια διαδικασία παραπομπής (EMEA/V/A/108) σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/EK, για πρόμιγμα Gutal 1000 g/kg για φαρμακώχο τροφή για χοιρίδια (εφεξής «Gutal»)¹, έχει προσδιορισθεί κίνδυνος για το χερσαίο και το υδάτινο διαμέρισμα (συμπεριλαμβανομένων των ιζημάτων) λόγω συσσώρευσης του ψευδαργύρου, με τα όξινα, αμμώδη, καλά στραγγιζόμενα εδάφη να είναι τα πιο ευπαθή. Στο πλαίσιο της προαναφερθείσας διαδικασίας, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) έκρινε ότι υπάρχει ένας βαθμός αβεβαιότητας σχετικά με τους υπολογιζόμενους κινδύνους για ορισμένα περιβαλλοντικά διαμερίσματα, καθώς δεν μπορούσε να επαληθευτεί η προβλεπόμενη περιβαλλοντική συγκέντρωση (ΠΠΣ) λόγω της χρήσης του ψευδαργύρου ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και η προβλεπόμενη συγκέντρωση άνευ επιπτώσεων (ΠΣΑΕ) δεν ευθυνόταν πάντα για τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου (ειδικά για το διαμέρισμα των ιζημάτων). Παρόλο που υπήρχαν αβεβαιότητες στους υπολογισμούς ΠΠΣ και ΠΣΑΕ στα περιβαλλοντικά διαμερίσματα, η συνολική αξιολόγηση κινδύνου θεωρήθηκε συντηρητική, με αποτέλεσμα να προταθούν διάφορα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, τα οποία αναμενόταν να μειώσουν τη συσσώρευση του ψευδαργύρου στο περιβάλλον.

Την 1η Φεβρουαρίου 2016, οι Κάτω Χώρες και η Γαλλία παρουσίασαν στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων μια κοινοποίηση της διαδικασίας παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/EK για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, λόγω προβληματισμών που αφορούσαν τον κίνδυνο που ενέχουν για το περιβάλλον και την πιθανή αύξηση του επιπολασμού των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηριών λόγω της χρήσης προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου. Ζητήθηκε από τη CVMP να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και να αξιολογήσει τη συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων, ώστε να προσδιοριστούν τα οφέλη που σχετίζονται με τη χρήση οξειδίου του ψευδαργύρου σε ζωικά είδη

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](#)

παραγωγής τροφίμων, καθώς και οι κίνδυνοι για το περιβάλλον και οι κίνδυνοι (συν)επιλογής ανθεκτικών γονιδίων.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Αξιολόγηση των πιθανών οφελών που σχετίζονται με τη χρήση οξειδίου του ψευδαργύρου σε ζώα παραγωγής τροφίμων

Οξείδιο του ψευδαργύρου ως μοναδική δραστική ουσία

Πολλοί κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας παρείχαν ιδιοκτησιακές μελέτες για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου ως μοναδική δραστική ουσία. Υποβλήθηκαν ελλιπείς πληροφορίες μόνο με συνόψεις των αποτελεσμάτων των μελετών, ενώ υπήρξε ελλιπής αναφορά των μεθόδων των μελετών (χωρίς πρωτόκολλα μελετών, χωρίς πρωτογενή δεδομένα, χωρίς στατιστική ανάλυση).

Παρασχέθηκε μια σύνοψη των αποτελεσμάτων μιας μελέτης που εκπονήθηκε από τους Johansen *κ.α.* στη Δανία το 2007², στην οποία εξετάστηκαν οι επιδράσεις του οξειδίου του ψευδαργύρου στη διάρροια που εκδηλώνεται μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια. Η μελέτη ήταν μια συγκριτική μελέτη που εκπονήθηκε σε 3200 χοιρίδια ενός αγροκτήματος και δεν ήταν σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ). Απουσία σχετικών διαγνωστικών δεδομένων, δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός των εμπλεκόμενων παθογόνων. Η μελέτη κατέδειξε ότι τροφή στην οποία προστέθηκε 2,5% οξύ σε συνδυασμό με 2500 ppm ψευδαργύρου κατά τις πρώτες 14 ημέρες μετά τον απογαλακτισμό μείωσε σε σημαντικό βαθμό τον επιπολασμό της διάρροιας και την θνησιμότητα των χοιριδίων.

Σύμφωνα με δημοσιευμένα δεδομένα των Hu *κ.α.* (Hu *et al.*, 2013a³, Hu *et al.*, 2013b⁴), δύο διαφορετικές μελέτες που δεν ήταν σύμφωνες προς την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ) κατέδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση στη συνοχή των κοπράνων (με βαθμολογία από το 1 μέχρι το 5) της συμπλήρωσης της τροφής με 2250 ppm ψευδαργύρου σε απογαλακτισμένα χοιρίδια (ηλικίας 21 ημερών) για 14 ημέρες, σε σύγκριση με αρνητικό μάρτυρα.

Στη μελέτη των Trckova *κ.α.* (2015)⁵, η κλινική παρατήρηση απογαλακτισμένων χοιριδίων που υποβλήθηκαν σε πρόκληση με εντεροτοξικό *E. coli* κατέδειξε μικρότερη βαθμολογία και επίπτωση διάρροιας στα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (σίτιση με διατροφή που περιείχε 2500 ppm οξειδίου του ψευδαργύρου στην τροφή), σε σχέση με τα ζώα της ομάδας ελέγχου (χοιρίδια που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία). Η συμπλήρωση με οξείδιο του ψευδαργύρου πραγματοποιήθηκε για τρεις εβδομάδες από τον απογαλακτισμό και η πρόκληση πραγματοποιήθηκε τέσσερις ημέρες μετά τον απογαλακτισμό.

Λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια χορήγησης υψηλών ποσοτήτων ψευδαργύρου στην τροφή απογαλακτισμένων χοιριδίων (μεταξύ 2500 και 3000 ppm ψευδαργύρου), ο Hollis (2000)⁶ συνιστά ότι η χορήγηση τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις δύο εβδομάδες μετά τον απογαλακτισμό και ότι ο ψευδάργυρος που χρησιμοποιείται θα πρέπει να είναι υπό μορφή οξειδίου του ψευδαργύρου. Σε ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με 3000 ppm ψευδαργύρου κατά τις 21 πρώτες ημέρες μετά τον απογαλακτισμό περιγράφηκαν υψηλότερες αποδόσεις

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. *Veterinari 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

σε σχέση με εκείνες που περιγράφηκαν σε ζώα της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ψευδάργυρο παρουσίασαν σημεία τοξικότητας κατά τις τρεις επόμενες εβδομάδες. Επίσης, σύμφωνα με τους Mateos κ.α., 1998⁷, η χορήγηση συμπληρώματος ψευδαργύρου δεν θα πρέπει να παρατείνεται πέραν της περιόδου απογαλακτισμού.

Σε μια μελέτη που εκπονήθηκε σχετικά με τη χορήγηση οξειδίου του ψευδαργύρου σε απογαλακτισμένα χοιρίδια (Poulsen, 1995)⁸, η χορήγηση υψηλών ποσοτήτων ψευδαργύρου, όπως οξειδίου του ψευδαργύρου, για χρονικό διάστημα 1, 2 ή 3 εβδομάδων μετά τον απογαλακτισμό επηρέασε την επίπτωση της διάρροιας που εκδηλώνεται μετά τον απογαλακτισμό, μεταξύ άλλων παραμέτρων. Η μελέτη εκπονήθηκε σε 260 χοιρίδια από 36 γέννες που απογαλακτίστηκαν στην ηλικία των 28 ημερών και αντιστοιχίστηκαν, σύμφωνα με το αρχικό σωματικό βάρος και τη γέννα προέλευσης, σε μία από τις έξι ομάδες θεραπείας: 0 ppm ψευδαργύρου, 100 ppm ψευδαργύρου, 200 ppm ψευδαργύρου, 1000 ppm ψευδαργύρου, 2500 ppm ψευδαργύρου και 4000 ppm ψευδαργύρου. Διάρροια παρατηρήθηκε μόνο κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων μετά τον απογαλακτισμό. Το ποσοστό των χοιριδίων με διάρροια επηρεάστηκε σημαντικά από τη χορήγηση ψευδαργύρου στην τροφή. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι, μεταξύ των χοιριδίων που σιτίστηκαν με προσθήκη 2500 ppm ή 4000 ppm ψευδαργύρου, ένας σημαντικά μικρότερος αριθμός χοιριδίων χρειάστηκε θεραπεία για την αντιμετώπιση της διάρροιας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε αυτό το επίπεδο μεταξύ των ομάδων των 2500 ppm και των 4000 ppm. Όταν χορηγήθηκαν υψηλές ποσότητες ψευδαργύρου μόνο για μία εβδομάδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των θεραπειών, ενώ η χορήγηση υψηλών επιπέδων ψευδαργύρου για διάστημα δύο ή τριών εβδομάδων οδήγησε σε σημαντική μείωση του αριθμού των ημερών με διάρροια ανά χοιρίδιο.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της προσθήκης υψηλών ποσοτήτων ψευδαργύρου στις διατροφές απογαλακτισμένων χοιριδίων (Lima *et al.*, 1994)⁹ συμπεριλήφθηκαν 162 χοιρίδια από ένα αγρόκτημα με παλαιότερο ιστορικό διάρροιας λόγω *E. coli*. Οι θεραπείες περιελάμβαναν μια βασική διατροφή με 100 ppm ψευδαργύρου υπό μορφή οξειδίου του ψευδαργύρου ή την ίδια διατροφή με συμπλήρωμα 2400 ppm ψευδαργύρου (ως οξειδίου του ψευδαργύρου). Η περίοδος χορήγησης ήταν 14 ή 21 ημέρες αμέσως μετά τον απογαλακτισμό. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της διάρροιας ($p < 0,02$) σε ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διατροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο, αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο περιόδων θεραπείας. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι η προσθήκη 2400 ppm ψευδαργύρου (ως οξειδίου του ψευδαργύρου) για 14 ημέρες μετά τον απογαλακτισμό μειώνει την επίπτωση της διάρροιας.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ειδικές συνθήκες υπό τις οποίες θα πρέπει να συνιστάται η χρήση των προϊόντων, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ενός συγκεκριμένου παθογόνου-στόχου για το οξύδιο του ψευδαργύρου και ότι στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποστηρίζεται η χρήση οξειδίου του ψευδαργύρου μόνο σε συνθήκες φυσιολογικής διάρροιας της περιόδου μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια.

Από τις ιδιοκτησιακές ή δημοσιευμένες μελέτες δεν διατίθενται δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του οξειδίου του ψευδαργύρου για την αντιμετώπιση της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, παρά την απουσία μελετών σύμφωνων προς την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ), η CVMP έκρινε ότι η επίδραση της συμπλήρωσης οξειδίου του ψευδαργύρου στη μείωση της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό ήταν επαρκώς τεκμηριωμένη. Αυτή η επίδραση περιορίζεται στην πρόληψη των μη ειδικών διάρροιών που εκδηλώνονται κατά την περίοδο

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

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

⁹ Lima GJM, Mores N, Fialho FB. 1994. Efeito do período de suplementação de zinco na dieta sobre o desempenho de suínos desmamados. Vol. 23, no. 6, pp. 949-958, 1994.

μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν μια ωφέλιμη επίδραση του οξειδίου του ψευδαργύρου σε δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (ισοδύναμη με 2500 ppm ψευδαργύρου στην τροφή), χορηγούμενη στην τροφή για 12-14 ημέρες. Οι μικρότερες ή μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας θεωρήθηκε ότι δεν υποστηρίζονται από επαρκή δεδομένα.

Όσον αφορά τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών λόγω της χρήσης οξειδίου του ψευδαργύρου, θεωρείται ότι τα κλινικά δεδομένα ήταν εξαιρετικά ελλιπή ώστε να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με αυτήν την πιθανή επίδραση. Δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες, ώστε να προσδιοριστεί η διάρκεια της επίδρασης μετά το τέλος της χορήγησης του οξειδίου του ψευδαργύρου.

Συνδυασμός κολιστίνης και οξειδίου του ψευδαργύρου

Η κολιστίνη ως μονοθεραπεία είναι επαρκώς αποτελεσματική για τη μεταφύλαξη και την αντιμετώπιση γαστρεντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από μη επεμβατικά *E. coli* (βλ. Διαδικασία EMEA/V/A/106)¹⁰. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης κολιστίνης σε χοίρους είναι επτά ημέρες, η ταυτόχρονη χορήγηση οξειδίου του ψευδαργύρου που περιλαμβάνεται στο προϊόν θα γίνεται επίσης για επτά ημέρες. Αυτή η διάρκεια θεραπείας διαφέρει σε σχέση με τις θεραπείες με όλα τα υπόλοιπα προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου (δηλ. 14 συνεχείς ημέρες).

Η αιτιολόγηση του συνδυασμού από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας βασίζεται στην προσθήκη δύο επιδράσεων: της βακτηριοκτόνου δράσης της κολιστίνης και της μη ειδικής προστατευτικής επίδρασης του οξειδίου του ψευδαργύρου κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον απογαλακτισμό.

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για τα φαρμακευτικά προϊόντα σταθερού συνδυασμού (EMEA/CVMP/83804/2005)¹¹: «Οποιοδήποτε προϊόν σταθερού συνδυασμού μπορεί να αιτιολογηθεί μόνο εάν ο συνδυασμός αυτός προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα έναντι των αντίστοιχων δραστικών ουσιών, όταν χρησιμοποιούνται ως προϊόντα μεμονωμένων ουσιών. Τα προϊόντα σταθερού συνδυασμού δεν μπορούν να αιτιολογηθούν για λόγους αντιστάθμισης ανεπαρκούς διάγνωσης. Κάθε δραστική ουσία ενός σταθερού συνδυασμού θα πρέπει να ενδείκνυται για χρήση κατά τη στιγμή της θεραπείας και να χορηγείται στη σωστή δόση».

Δεν καταδείχθηκε καμία συνεργεία και δεν ελέγχθηκε ο πιθανός ανταγωνισμός. Επιπλέον, τα δεδομένα που προσκομίστηκαν αφορούν μόνο την ξεχωριστή χρήση της κολιστίνης και του οξειδίου του ψευδαργύρου και όχι την κλινική χρήση του συνδυασμού. Δεν εκπονήθηκε καμία μελέτη για τον συνδυασμό στην προτεινόμενη ένδειξη και, επομένως, δεν καταδείχθηκε το κλινικό όφελος της συσχέτισης.

Η προτεινόμενη ένδειξη του συνδυασμένου προϊόντος αφορά τη θεραπεία, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου στην αντιμετώπιση της διάρροιας (δηλ. παρουσία της νόσου κατά την έναρξη χορήγησης του οξειδίου του ψευδαργύρου – η λοίμωξη έχει ήδη επιβεβαιωθεί στο κοπάδι). Όλα τα δεδομένα που παρέχονται για το οξείδιο του ψευδαργύρου αναφέρονται μόνο σε ισχυρισμούς πρόληψης.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός κολιστίνης και οξειδίου του ψευδαργύρου για την εγκεκριμένη ένδειξη (μεταφύλαξη και αντιμετώπιση γαστρεντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από μη επεμβατικά *E. coli* ευαίσθητα στην κολιστίνη) για διάρκεια χορήγησης επτά ημερών, δεν αιτιολογείται.

Συνδυασμός σουλφαγουανιδίνης και οξειδίου του ψευδαργύρου

Δεν έχει παρασχεθεί καμία μελέτη που να καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας των διάρροιών μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια. Δεν έχει υποβληθεί καμία μελέτη προσδιορισμού της

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

δόσης ή αιτιολόγηση της επιλεγμένης δόσης, ούτε και επιβεβαιωτικά δεδομένα που να υποστηρίζουν βέλτιστη περίοδο χορήγησης διάρκειας 14 ημερών.

Το προϊόν σταθερού συνδυασμού μπορεί να αιτιολογηθεί μόνο εάν ο συνδυασμός αυτός προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα έναντι των αντίστοιχων δραστικών ουσιών, όταν χρησιμοποιούνται ως προϊόντα μεμονωμένων ουσιών. Δεν παρασχέθηκαν πλεονεκτήματα του συνδυασμού σουλφαγουανιδίνης και οξειδίου του ψευδαργύρου έναντι της χρήσης των μεμονωμένων ουσιών.

Δεν προσδιορίστηκαν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ισχυριζόμενη ένδειξη «πρόληψη και αντιμετώπιση διαφόρων τύπων διάρροιας που εκδηλώνονται κατά τον απογαλακτισμό». Επιπλέον, φαίνεται ότι το οξείδιο του ψευδαργύρου είναι χρήσιμο στη μείωση της επίπτωσης της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό, αλλά όχι στην αντιμετώπιση της διάρροιας, καθώς και ότι δεν είναι εφικτός ο σαφής προσδιορισμός του μηχανισμού δράσης του οξειδίου του ψευδαργύρου και, επομένως, οποιοδήποτε ειδικού στόχου. Για τον λόγο αυτό, η Επιτροπή έκρινε ότι δεν υπάρχει αιτιολόγηση για τη συσχέτιση μιας αντιμικροβιακής ουσίας (βάσει ορισμού, κατάλληλης μόνο για λοιμώδη νοσήματα που αφορούν παθογόνα-στόχους και για θεραπεία και μεταφύλαξη) με το οξείδιο του ψευδαργύρου, διότι δεν στοχεύει ειδικά παθογόνα και δεν έχει καταδείξει αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός οξειδίου του ψευδαργύρου και σουλφαγουανιδίνης δεν αιτιολογείται.

Κίνδυνοι για το περιβάλλον

Κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, διατέθηκαν στην CVMP συνολικά πέντε διαφορετικές αξιολογήσεις περιβαλλοντικού κινδύνου σε προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου προς από του στόματος χορήγηση σε χοιρίδια για διάστημα 2-6 εβδομάδων, σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 2500 έως 3100 ppm οξειδίου του ψευδαργύρου σε τροφή.

Η CVMP θεωρεί ότι οι τέσσερις από τις πέντε αξιολογήσεις περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν αρκετές ελλείψεις και, επομένως, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν προς υποστήριξη της αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου. Ωστόσο, η CVMP θα ήθελε να επισημάνει ότι, παρόλο που αυτές οι αξιολογήσεις δεν εξετάζονται περαιτέρω, η έκβαση των δύο από αυτές υποδεικνύει επίσης έναν βαθμό κινδύνου (ΠΠΣ/ΠΣΑΕ \geq 1) για τα μόνα διαμερίσματα που αξιολογήθηκαν (έδαφος και επιφανειακά ύδατα). Για τις άλλες δύο, δεν παρασχέθηκαν δεδομένα φάσης II.

Συνεπώς, η CVMP θεωρεί ότι η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου που παρασχέθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ για το Gutal (ΕΜΕΑ/V/A/108) είναι επιστημονικά έγκυρη και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου που προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων.

Αξιολόγηση επίδρασης

Ορισμένοι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας αναφέρθηκαν στην έκθεση αξιολόγησης κινδύνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU RAR) σχετικά με τον ψευδάργυρο (2010)¹² στην αξιολόγηση της επίδρασης που διεξήγαγαν. Οι τιμές ΠΣΑΕ σε αυτήν την έκθεση θεωρούνται αξιόπιστες και, ως εκ τούτου, είναι κατάλληλες για χρήση στον χαρακτηρισμό του κινδύνου που ενέχουν τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου και χορηγούνται από του στόματος σε ζώα παραγωγής τροφίμων. Ωστόσο, μετά την ολοκλήρωση της έρευνας δεδομένων για την έκθεση EU RAR (2010), έχουν προκύψει περισσότερα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από ορισμένους από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας για τον καθορισμό (λεπτομερέστερη ανάλυση) των τιμών ΠΣΑΕ για τα σχετικά περιβαλλοντικά διαμερίσματα. Οι πληροφορίες που απαιτούνταν για την έγκριση της καταλληλότητας αυτών των επιπλέον μελετών για αυτές τις λεπτομερέστερες αναλύσεις των τιμών ΠΣΑΕ δεν υποβλήθηκαν από όλους τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Huvenpharma, ωστόσο, υπέβαλε ουσιαστικές περιλήψεις των πρόσθετων μελετών, οι οποίες δεν περιλαμβάνονταν στην έκθεση αξιολόγησης κινδύνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU RAR, 2010), αξιολογήθηκαν από ομότιμους και χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της επίδρασης. Υπέβαλε επίσης ένα πόρισμα σχετικά με την αξιοπιστία και την εγκυρότητα κάθε μελέτης. Συνεπώς, η CVMP έκρινε ότι οι τιμές ΠΣΑΕ που προτάθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας Huvenpharma μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον χαρακτηρισμό των κινδύνων (υπολογισμός ηλικικών κινδύνου (RQ)) που ενέχουν τα κτηνιατρικά προϊόντα που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου που προορίζονται για από του στόματος χρήση σε ζώα παραγωγής τροφίμων.

Έκθεση: συσσώρευση, βιοδιαθεσιμότητα και υπολογισμός μοντέλου συγκεντρώσεων ψευδαργύρου στο περιβάλλον

Είναι γνωστό ότι λόγω των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του ψευδαργύρου (μη πτητικός και μη αποδομήσιμος), η διαρκής χρήση κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο πλαίσιο πρακτικών εντατικής εκτροφής χοίρων μπορεί να προκαλέσει σταδιακή αύξηση της επιφανειακής συγκέντρωσης ψευδαργύρου στο έδαφος και, με την πάροδο του χρόνου, επακόλουθη αύξηση σε άλλα συναφή διαμερίσματα. Συνεπώς, η υπέρβαση των τιμών ΠΣΑΕ στα συγκεκριμένα διαμερίσματα είναι απλά θέμα χρόνου.

Ο προσδιορισμός της βιοδιαθεσιμότητας των μετάλλων είναι πολύ σημαντικός για την αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων που αυτά ενέχουν. Για κάθε διαμέρισμα (έδαφος, ύδατα και ιζήματα), η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου εξαρτάται από διάφορους βιοτικούς και αβιοτικούς παράγοντες. Στο υδάτινο διαμέρισμα, η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου στα ύδατα προβλέφθηκε με τη χρήση του εργαλείου αξιολόγησης βιοδιαθεσιμότητας μετάλλων (Metal Bioavailability Assessment Tool) (Οργανισμός Περιβάλλοντος του Ηνωμένου Βασιλείου)¹³, μιας φιλικής προς τον χρήστη έκδοσης του μοντέλου βιοτικής σύνδεσης (Biotic Ligand Model), ενός μοντέλου που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των βιοδιαθέσιμων μετάλλων σε διαφορετικά υδάτινα είδη (φύκη, δάφνια και ψάρια) και έχει χρησιμοποιηθεί και περιγραφεί σε αρκετές μελέτες που αξιολογήθηκαν από ομότιμους για τον ψευδάργυρο, όπως και στα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην έκθεση αξιολόγησης κινδύνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τον ψευδάργυρο (EU RAR, 2010). Το εργαλείο αξιολόγησης βιοδιαθεσιμότητας μετάλλων απαιτεί την εισαγωγή λιγότερων δεδομένων για την πρόβλεψη της βιοδιαθεσιμότητας του ψευδαργύρου σε ύδατα σε σύγκριση με το μοντέλο βιοτικής σύνδεσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό των τιμών ΠΣΑΕ σε μια συγκεκριμένη τοποθεσία. Το εργαλείο αξιολόγησης βιοδιαθεσιμότητας μετάλλων βασίζεται στα αποτελέσματα των μοντέλων βιοτικής σύνδεσης ψευδαργύρου και στο σύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του Προτύπου περιβαλλοντικής ποιότητας του ψευδαργύρου, απαιτεί δε μόνο δεδομένα σχετικά με το pH των υδάτων, τη συγκέντρωση διαλυμένου οργανικού άνθρακα και διαλυμένου ασβεστίου, χωρίς να λαμβάνει υπόψη την παρουσία άλλων ιόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ειδοπλασία του ψευδαργύρου και, συνεπώς, τη βιοδιαθεσιμότητά του.

Σε ό,τι αφορά το έδαφος, η βιοδιαθεσιμότητα του χερσαίου διαμερίσματος προσδιορίζεται από ιδιότητες όπως το pH, η περιεκτικότητα σε οργανικό άνθρακα, η ικανότητα ανταλλαγής κατιόντων και η περιεκτικότητα σε άργιλο. Το βιοδιαθέσιμο κλάσμα του ψευδαργύρου στο έδαφος είναι μικρό (<1%). Οι σημαντικότεροι παράγοντες για τον προσδιορισμό της βιοδιαθεσιμότητας (και, συνεπώς, της οικοτοξικότητας) στο έδαφος είναι ο τύπος του εδάφους και ο χρόνος που μεσολαβεί από την προσθήκη ψευδαργύρου στο έδαφος μέχρι τη δοκιμή τοξικότητας (γήρανση). Για παράδειγμα, τα εδάφη που έχουν μολυνθεί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα εμφανίζουν μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με τα προσφάτως εμποτισμένα εδάφη. Κατά συνέπεια, προσδιορίστηκε ένας συντελεστής γήρανσης 3, ο οποίος χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό ΠΣΑΕ σε μια συγκεκριμένη τοποθεσία. Ο υπολογισμός ΠΣΑΕ σε μια συγκεκριμένη τοποθεσία για το Gutal πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός εργαλείου

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

υπολογισμού ΠΣΑΕ στο έδαφος υπό μορφή αρχείου Excel (το οποίο αναπτύχθηκε από την Arche Consulting)¹⁴ και στο οποίο εισάγονται συναφείς για τον προσδιορισμό της βιοδιαθεσιμότητας του ψευδαργύρου στο έδαφος παράμετροι, όπως το pH, η περιεκτικότητα σε οργανικά στοιχεία και άργιλο και η ικανότητα ανταλλαγής κατιόντων.

Σε ό,τι αφορά τα συστήματα ιζημάτων, μετά τον καθορισμό των προβλεπόμενων περιβαλλοντικών συγκεντρώσεων (ΠΠΣ) για τα ιζήματα (EU RAR, 2010) έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο προσδιορισμού των συγκεντρώσεων στα ιζήματα. Θεωρείται ότι η βιοδιαθεσιμότητα των μετάλλων στα ιζήματα μπορεί να προβλεφθεί με την ταυτόχρονη μέτρηση της περιεκτικότητας των ιζημάτων σε όξινα πτητικά σουλφίδια (AVS) και μέταλλα (SEM). Άλλες παράμετροι που επηρεάζουν (μειώνουν) τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου στα ιζήματα είναι η παρουσία ορυκτών που έχουν ιζηματοποιηθεί, π.χ. (οξυ)υδροξειδία σιδήρου και οξειδία μαγγανίου, καθώς και η περιεκτικότητα σε οργανική ύλη. Ο ψευδάργυρος συνδέεται ισχυρά με τα όξινα πτητικά σουλφίδια και καθίσταται μη βιοδιαθέσιμος, κάτι που επιτρέπει τη διόρθωση της αξιολόγησης της έκθεσης βάσει της βιοδιαθεσιμότητας των μετάλλων σε συστήματα ιζημάτων (ECHA 2014)¹⁵. Τα όξινα πτητικά σουλφίδια παράγονται από βακτήρια σε ανοξυγονικά ιζήματα. Κατά τη διενέργεια της RAR της ΕΕ (2010) για τον ψευδάργυρο, οι επιδράσεις και τα δεδομένα έκθεσης στον ψευδάργυρο ήταν πολύ περιορισμένα για να ερμηνεύσουν την επίδραση των δύο αυτών παραμέτρων (AVS/SEM) στη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου σε ιζήματα. Κατά συνέπεια, η βιοδιαθεσιμότητα δεν λήφθηκε υπόψη στον υπολογισμό της έκθεσης (για την τεκμηρίωση των ΠΠΣ), με αποτέλεσμα στην αξιολόγηση κινδύνου να μην λαμβάνεται υπόψη το βιοδιαθέσιμο κλάσμα του ψευδαργύρου αλλά η συνολική συγκέντρωση ψευδαργύρου (βιοδιαθέσιμου και μη βιοδιαθέσιμου). Συνεπώς, όπου υπάρχει περίσσεια AVS και σχηματίζονται θειούχες ενώσεις ψευδαργύρου, οι ΠΣΑΕ ενδέχεται να είναι πολύ υψηλές πριν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ό,τι αφορά συγκεκριμένες τοποθεσίες, εφόσον υπάρχουν τα απαραίτητα στοιχεία μπορούν να γίνουν διορθώσεις της βιοδιαθεσιμότητας στις ΠΣΑΕ σε ιζήματα με βάση την περιεκτικότητα σε όξινα πτητικά σουλφίδια/μέταλλα που μετρώνται ταυτόχρονα (AVS/SEM). Ωστόσο, τα στοιχεία αυτά είναι σπάνια. Συνεπώς, ενώ η διόρθωση της βιοδιαθεσιμότητας στο έδαφος και στα επιφανειακά ύδατα είναι εφικτή, κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τον υπολογισμό της ΠΠΣ σε ιζήματα στο πλαίσιο της παρούσας αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου.

Δεδομένου ότι οι κατευθυντήριες γραμμές της VICH και της CVMP^{16,17,18} σχετικά με την αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης II για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναπτύχθηκαν αρχικά για ανόργανα μόρια, πολλές από τις παραδοχές και τα μοντέλα έκθεσης που αναφέρονται στις κατευθυντήριες γραμμές είναι ακατάλληλα για ουσίες όπως ο ψευδάργυρος. Η Επιτροπή επίσης θεωρεί ότι η ποικιλομορφία στα χαρακτηριστικά του εδάφους (δηλ. οι τύποι εδάφους) προκαλεί τροποποιήσεις στην περιβαλλοντική τύχη και συμπεριφορά του ψευδαργύρου. Η αξιολόγηση της έκθεσης θα πρέπει, ιδανικά, να αποτυπώνει αυτήν την παράμετρο και να περιλαμβάνει μια ρεαλιστική κατάσταση χειρότερης περίπτωσης στα αντίστοιχα περιβαλλοντικά διαμερίσματα-αποδέκτες. Η CVMP έκρινε ότι η πλειοψηφία των αξιολογήσεων κινδύνου που παρασχέθηκαν για τα εν λόγω προϊόντα κατέδειξαν ελλείψεις στα μοντέλα περιβαλλοντικής τύχης που χρησιμοποιήθηκαν. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας Huverpharma παρουσίασε μια πρακτική προσέγγιση σχετικά με την αξιολόγηση της έκθεσης που διεξήγαγε για το Gutal και έλαβε υπόψη τα αποτελέσματα από ένα μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε από την EFSA (το

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](#)

ενδιάμεσο δυναμικό μοντέλο για μέταλλα (IDMM) κατά Monteiro κ.α. (2010))¹⁹ για την εκτίμηση της περιβαλλοντικής έκθεσης από τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου ως πρόσθετο τροφής.

Το μοντέλο IDMM προβλέπει το μακροχρόνιο ισοζύγιο μάζας των μετάλλων, με καθορισμένα δεδομένα (π.χ. χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων) και αποτελέσματα (π.χ. συγκομιδή σοδειάς, γήρανση) και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο ψευδάργυρος συσσωρεύεται στο έδαφος μετά από συνεχή χρήση κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, με τα όξινα αμμώδη εδάφη να είναι περισσότερο ευπαθή καθώς έχουν την τάση να συσσωρεύουν ψευδάργυρο ταχύτερα από τους υπόλοιπους τύπους εδάφους και να εμφανίζουν μεγαλύτερη ικανότητα αποστράγγισης και απορροής ψευδαργύρου προς τα επιφανειακά ύδατα. Υπάρχουν αρκετές αβεβαιότητες που σχετίζονται με τη χρήση του μοντέλου IDMM για την πρόβλεψη της περιβαλλοντικής έκθεσης στον ψευδάργυρο από τη χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως οι υδρολογικές επιδράσεις, ο διαλυμένος οργανικός άνθρακας και η γήρανση των μετάλλων. Επιπλέον, καθώς το μοντέλο δεν κατέστη διαθέσιμο στη CVMP, η συνάφεια των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν εξ ορισμού δεν ήταν εφικτό να αξιολογηθεί και το μοντέλο δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με δεδομένα από συγκεκριμένες χρήσεις ψευδαργύρου. Ως εκ τούτου, η έκθεση που προκύπτει από τη χρήση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν ψευδάργυρο υπολογίζεται από τον προκαθορισμένο ρυθμό φόρτωσης του μοντέλου IDMM. Επιπλέον, για χρήσεις με ποσότητες υψηλότερες από αυτές που αναφέρονται με το μοντέλο IDMM (EFSA, 2012)²⁰ απαιτείται παρέκταση, η δε σχέση μεταξύ του ρυθμού φόρτωσης ψευδαργύρου και των τιμών ΠΠΣ που υπολογίστηκαν με το μοντέλο IDMM δεν είναι γραμμική, κάτι που θα μπορούσε να θέσει εν αμφιβόλω την εγκυρότητα των τιμών ΠΠΣ που προκύπτουν για τις υψηλότερες ποσότητες ψευδαργύρου μέσω της παρέκτασης. Παρά τις εν λόγω αβεβαιότητες και ελλείψει καλύτερης εναλλακτικής, θεωρείται ότι το μοντέλο IDMM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύλογη αξιολόγηση του κινδύνου που ενέχει για το περιβάλλον η χρήση του Gutal ή οποιουδήποτε άλλου κτηνιατρικού προϊόντος που περιέχει ψευδάργυρο. Επιπλέον, η επικύρωση του μοντέλου IDMM πραγματοποιήθηκε μέσω σύγκρισης των προβλέψεων του μοντέλου με τα δημοσιευμένα δεδομένα παρακολούθησης των χρήσεων ψευδαργύρου. Παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου προβλέπονται με ακρίβεια σε εδάφη, ενώ οι προβλέψεις για τα επιφανειακά ύδατα και τα ιζήματα δεν είναι τόσο ακριβείς. Επιπλέον, καθώς το μοντέλο IDMM χρησιμοποιήθηκε από την EFSA για την αξιολόγηση της έκθεσης στον ψευδάργυρο, μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλο και για την αξιολόγηση της έκθεσης του περιβάλλοντος που οφείλεται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδάργυρο.

Αξιολόγηση κινδύνου

Βάσει των δεδομένων για το Gutal, για την αξιολόγηση του κινδύνου σε κάθε διαμέρισμα μετά την εκτεταμένη χρήση κοπριάς στο έδαφος, οι τιμές ΠΠΣ και ΠΣΑΕ για κάθε σενάριο του μοντέλου FOCUS²¹ συγκρίθηκαν σε τρία χρονικά σημεία (έτη: 2020, 2040, 2060), με τη χρήση δύο διαφορετικών ποσοτήτων χρήσης: της ποσότητας χρήσης 7 kg ψευδαργύρου ha⁻¹ a⁻¹ και μιας μικρότερης ποσότητας χρήσης 4 kg ψευδαργύρου ha⁻¹ a⁻¹. Αυτές οι ποσότητες χρήσης επιλέχθηκαν καθώς ήταν αυτές που αναφέρθηκαν στη μελέτη των Monteiro κ.α. (2010) για πρόσθετα τροφών που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου και δεν αντιπροσωπεύουν το σενάριο χειρότερης περίπτωσης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου, που θα κυμαινόταν στα 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Στα χερσαία και υδάτινα διαμερίσματα προκύπτει κίνδυνος (RQ >1) σε 4 από τα 19 σενάρια χειρότερης περίπτωσης και σε 5 από τα 15 σενάρια μικρότερης χρήσης από το 2060 και έπειτα. Σε δύο από τα σενάρια του μοντέλου FOCUS (όξινα αμμώδη εδάφη), το ηλικίο κινδύνου είναι >1 για αμφότερους τους

¹⁹ Monteiro SC, Lofts S, Boxall ABA. 2010. Pre-Assessment of Environmental Impact of Zinc and Copper Used in Animal Nutrition. Report to the European Food Safety Authority - [link](#)

²⁰ EFSA Scientific Opinion on safety and efficacy of zinc compounds (E6) as feed additive for all animal species: Zinc oxide, based on a dossier submitted by Grillo Zinkoxid GmbH/EMFEMA - [link](#)

²¹ Forum for Co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use (FOCUS) - [link](#)²² Bak JL, Jensen J, Larsen MM. 2015. Belysning af kobber- og zinkindholdet i jord. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi – nr. 159. – [link](#)

ρυθμούς φόρτωσης σε όλα τα χρονικά σημεία. Ο κίνδυνος για τα ιζήματα προσδιορίστηκε σε όλα τα σενάρια του μοντέλου FOCUS, με αμφότερους τους ρυθμούς φόρτωσης και σε όλα τα χρονικά σημεία. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου για το Gutal αντανακλούν το πόρισμα της EFSA για τον ψευδαργυρο, ότι δηλαδή υπάρχει ανησυχία για το περιβάλλον η οποία αφορά το υδάτινο διαμέρισμα (συμπεριλαμβανομένων των ιζημάτων) με τα όξινα, αμμώδη και καλά στραγγιζόμενα εδάφη να είναι πιο ευπαθή στις εν λόγω διεργασίες.

Για την καλύτερη ανάδειξη των κινδύνων που προκύπτουν με ποσότητες χρήσης ιδιαίτερα συναφείς με τη χρήση του Gutal 8,2 kg ψευδαργύρου $\text{ha}^{-1} \text{y}^{-1}$, 7,2 kg ψευδαργύρου $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$, 3,3 kg ψευδαργύρου $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$ και 2,8 kg ψευδαργύρου $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$, το πηλίκιο κινδύνου έχει παρεκταθεί (γραμμικά) από τις ποσότητες χρήσης 4 και 7 kg ψευδαργύρου $\text{ha}^{-1} \text{a}^{-1}$. Αυτή η γραμμική παρέκταση είναι υπό αμφισβήτηση, καθώς οι εμπλεκόμενες διεργασίες δεν είναι γραμμικές. Οι υποβληθείσες πληροφορίες υποδηλώνουν ότι υπάρχουν σφάλματα, τα οποία είναι πιο έντονα σε ό,τι αφορά το διαμέρισμα των ιζημάτων και τα χαμηλά επίπεδα φόρτωσης. Παρά τις συγκεκριμένες αβεβαιότητες, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της δραστικής ουσίας (ανόργανο μόριο) και τις δυσκολίες που ανέκυψαν καθ' όλη τη διαδικασία της αίτησης σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου μιας ουσίας που δεν περιλαμβάνεται στις ισχύουσες οδηγίες της CVMP/VICH, μπορεί να γίνει αποδεκτό ότι οι υπολογισθείσες τιμές ΠΠΣ που προέκυψαν μέσω παρέκτασης των αποτελεσμάτων του μοντέλου IDMM αντανακλούν εύλογα την περιβαλλοντική έκθεση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον χαρακτηρισμό κινδύνου του Gutal.

Παρότι οι τιμές ΠΠΣ για κάθε διαμέρισμα δεν μπορούν να επαληθευθούν δεδομένου ότι δεν υποβλήθηκε το μοντέλο IDMM, σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι είναι αρκετά συντηρητικές καθώς λαμβάνεται υπόψη ένα εύλογο χειρίστο σενάριο έκθεσης, *ήτοι* διαρκής χρήση αναρραϊώτης κοπριάς έως το 2060. Σε ό,τι αφορά ειδικότερα τις τιμές ΠΠΣ για τα ιζήματα, οι παράγοντες συσσώρευσης δεν λήφθηκαν υπόψη (π.χ. εναπόθεση, επαναιώρηση και ταφή ψευδαργύρου) και, συνεπώς, θεωρείται ότι τα αιωρούμενα ιζήματα είναι αντιπροσωπευτικά των προσχωματικών ιζημάτων, χωρίς καμία αναφορά στα επίπεδα όξινων πτητικών σουλφιδίων. Τα τελευταία μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου και, παρότι τα επίπεδα παρουσιάζουν διακυμάνσεις, στα σημεία όπου σχηματίζονται σουλφίδια ψευδαργύρου ενδέχεται να παρατηρείται σε μεγάλο βαθμό υπέρβαση των τιμών ΠΣΑΕ πριν από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο συνδυασμός συντηρητικής ΠΣΑΕ (που δεν λαμβάνεται υπόψη για τη βιοδιαθεσιμότητα) και ΠΠΣ ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του κινδύνου λόγω του ψευδαργύρου στα ιζήματα. Οι τιμές ΠΠΣ του μοντέλου IDMM για τα διαμερίσματα εδάφους εμφανίζουν τη μεγαλύτερη αξιοπιστία, ενώ η αξιοπιστία των τιμών για τα επιφανειακά ύδατα είναι μικρότερη, με ακόμα χαμηλότερη αυτή των ιζημάτων. Ωστόσο, είναι προφανές ότι για όλα τα διαμερίσματα το πηλίκιο του κινδύνου θα είναι μεγαλύτερο είτε άμεσα (ιζήματα), είτε στο τέλος (έδαφος, υπόγεια και επιφανειακά ύδατα) και οι εν λόγω κίνδυνοι πρέπει να αντιμετωπιστούν. Καθώς ο ψευδαργυρος είναι μέταλλο, οι γενικές παραδοχές που διατυπώνονται συνήθως σχετικά με την αποδόμηση δεν ισχύουν στην περίπτωση του και, ως εκ τούτου, αφής στιγμής παρατηρείται υπέρβαση των κρίσιμων συγκεντρώσεων, η αντιμετώπιση του κινδύνου είναι δύσκολη.

Γενικά, είναι προφανές ότι η μακροχρόνια, διαρκής χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδαργυρο θα οδηγήσει σε σταδιακή καθαρή εισχώρηση του ψευδαργύρου στο περιβάλλον. Ανεξάρτητα από το μοντέλο και τις ποσότητες που χρησιμοποιούνται, προβλέπεται ένας βαθμός κινδύνου για το περιβάλλον ($RQ \geq 1$) και η παρουσία των κινδύνων σε όλα τα περιβαλλοντικά διαμερίσματα είναι θέμα χρόνου, εάν εφαρμόζεται στο έδαφος κοπριά από χοίρους που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/EK για το Gutal (EMEA/V/A/108) δεν υπήρχαν διαθέσιμες υποστηρικτικές μελέτες πεδίου

σχετικά με τη συσσώρευση ψευδαργύρου σε εδάφη. Για αυτήν τη διαδικασία παραπομπής και για την υποστήριξη της αξιολόγησης του κινδύνου για τον ψευδάργυρο από την από του στόματος χρήση του ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα παραγωγής τροφίμων, οι Bak κ. ά. (2015)²² πραγματοποιούσαν αναλύσεις για χρονικό διάστημα 28 ετών μετά τη χρήση υγρής κοπριάς από χοίρους. Τα δεδομένα κατέδειξαν ότι η χρήση υγρής κοπριάς από χοίρους σε εδάφη οδήγησε σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων του ψευδαργύρου στο έδαφος, ιδιαίτερα στην τελευταία περίοδο παρακολούθησης (1998 έως 2014). Στο 45% όλων των δειγμάτων εδάφους παρατηρήθηκε ήδη υπέρβαση στις τιμές ΠΣΑΕ. Σε αμμώδη εδάφη, παρατηρήθηκε υπέρβαση στις τιμές ΠΣΑΕ στο 66% όλων των περιπτώσεων. Πρέπει να επισημανθεί ότι η βιοδιαθεσιμότητα δεν λήφθηκε υπόψη, αλλά οι τιμές ΠΣΑΕ που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη ήταν μεγαλύτερες (λιγότερο χειρότερη περίπτωση) σε σύγκριση με τις τιμές που αναφέρθηκαν στην έκθεση EU RAR και ότι η ετήσια χρήση κοπριάς βασίστηκε σε ποσότητα 140 kg/N/ha/έτος που αποτελεί λιγότερο χειρότερη περίπτωση σε σχέση με το ευρωπαϊκό όριο των 170 kg/N/ha/έτος για ευαίσθητα εδάφη. Εκτός αυτού, οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τρέχουσα χρήση ψευδαργύρου στην παραγωγή χοίρων στη Δανία ενδέχεται να οδηγήσει στην έκλυση ψευδαργύρου στα υδάτινα διαμερίσματα από εδάφη που έχουν υποβληθεί σε λίπανση με υγρή κοπριά από χοίρους, σε συγκεντρώσεις που ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο τα υδάτινα είδη. Αυτή η εθνική δανική μελέτη παρακολούθησης επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα που προέκυψαν με το μοντέλο IDMM και τις κατευθυντήριες γραμμές της CVMP ότι η χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου οδηγεί σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων ψευδαργύρου στο έδαφος (και αυτό αντικατοπτρίζεται τελικά στις συγκεντρώσεις των υδάτων). Στην πραγματικότητα, περίπου το 30% του συνολικού ψευδαργύρου που υπάρχει στην κοπριά αποδίδεται στη χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου. Μόνο για αυτήν την κατά 30% συμβολή έχει ήδη προσδιοριστεί κίνδυνος για τα δανικά εδάφη.

Μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Παρά τις αβεβαιότητες της γραμμικής παρέκτασης των αποτελεσμάτων του μοντέλου IDMM, οι τιμές ΠΠΣ που προέκυψαν μέσω παρέκτασης των αποτελεσμάτων του μοντέλου IDMM θεωρείται ότι αντανακλούν «εύλογο» την περιβαλλοντική έκθεση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον χαρακτηρισμό κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου για χρήση σε ζώα παραγωγής τροφίμων. Επί του παρόντος, δεν είναι σαφές ποιο θα ήταν ένα εύλογο χειρίστο σενάριο έκθεσης σε ό,τι αφορά τις ποσότητες χρήσης λιπασμάτων. Παρόλα αυτά, για κάθε διαμέρισμα έχουν προσδιορισθεί οι κίνδυνοι για ορισμένα σενάρια με την κάθε εξετασθείσα ποσότητα χρήσης. Λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση αυτών των προϊόντων, τους ισχύοντες κανόνες της ΕΕ και την ορθή γεωργική πρακτική ως προς τη διασπορά κοπριάς, καθώς και τον τρόπο διατήρησης των ζώων-στόχων και τον τρόπο διαχείρισης της κοπριάς, τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου (αραίωση κοπριάς και απόσταση από τα επιφανειακά ύδατα) για τη μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου σε κάθε διαμέρισμα, παρόλο που συμμορφώνονται με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) και συστάθηκαν για τη διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 33(4) της οδηγίας 2001/82 για το Gutal (EMA/V/A/108), δεν μπορούν να διασφαλίσουν την αποτελεσματική εξάλειψη είτε των επικείμενων είτε των μελλοντικών περιβαλλοντικών κινδύνων που προσδιορίζονται από την αξιολόγηση κινδύνου, αλλά θα συμβάλλουν απλώς στην καθυστέρηση της συνολικής συσσώρευσης του ψευδαργύρου στο περιβάλλον (δηλαδή τον χρόνο κατά τον οποίο η τιμή ΠΠΣ θα υπερβεί τις τιμές ΠΣΑΕ). Αυτό δεν ισχύει μόνο για αγροκτήματα στα οποία δεν είναι δυνατή η αραίωση της κοπριάς, αλλά και για αγροκτήματα στα οποία υπάρχει δυνατότητα αραίωσης της κοπριάς. Παρόλο που κατά τη διάρκεια της προαναφερθείσας διαδικασίας παραπομπής για το Gutal, η πιθανότητα αποφυγής της διασποράς κοπριάς στην ίδια περιοχή εδάφους σε διαδοχικά έτη με σκοπό την επιβράδυνση της συσσώρευσης ψευδαργύρου λήφθηκε υπόψη ως πιθανό μέτρο ελαχιστοποίησης του

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

²³ CVMP reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal

κινδύνου και παρά τη συμμόρφωση με τα κριτήρια που ορίστηκαν στο έγγραφο προβληματισμού της CVMP σχετικά με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου²³, ενδέχεται να αποδειχθεί δύσκολη η εφαρμογή στην πράξη, όχι μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες ενδέχεται να μην είναι δυνατή η χρήση σε διαφορετικές περιοχές εδάφους κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, αλλά και εξαιτίας του εμπορίου κοπριάς μεταξύ των κρατών μελών και της πιθανότητας υψηλών συγκεντρώσεων οξειδίου του ψευδαργύρου στην κοπριά που χρησιμοποιείται σε ευπαθείς τύπους εδάφους.

Όσον αφορά το μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου που συμμορφώνεται με τους τοπικούς ή εθνικούς κανονισμούς και αφορά την ελάχιστη ενδεικνυόμενη απόσταση διασποράς της κοπριάς από ανοικτά ύδατα, η CVMP έκρινε ότι με την εφαρμογή αυτού του μέτρου θα παρεμποδιζόταν μόνο η άμεση εισροή στα δίκτυα υδάτων, αλλά δεν θα επηρεαζόταν η τελική κατάληξη του ψευδαργύρου στα επιφανειακά ύδατα και στο πόσιμο ύδωρ μέσω των διαδικασιών έκλυσης και απορροής.

Κατά συνέπεια, η CVMP θεωρεί ότι, ενόψει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων, οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν βάσει της συνεχούς ετήσιας συσσώρευσης ψευδαργύρου στο έδαφος εξαιτίας της διασποράς κοπριάς σε γεωργικά εδάφη δεν μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά μέσω της εφαρμογής των δύο μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που παρουσιάστηκαν παραπάνω. Εάν χρησιμοποιηθεί στο έδαφος κοπριά από χοίρους που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου, τα παραπάνω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου απλώς θα καθυστερήσουν τους κινδύνους που προσδιορίστηκαν σε όλα τα περιβαλλοντικά διαμερίσματα.

Κίνδυνοι (συν)επιλογής ανθεκτικών βακτηρίων

Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, ο ψευδάργυρος που χρησιμοποιείται στην εκτροφή ζώων ενδέχεται να προάγει τη διάδοση της αντοχής στα αντιβιοτικά λόγω συναντοχής. Διάφορες δημοσιευμένες μελέτες κατέδειξαν (κατά τη διάρκεια *in vivo* πειραμάτων ή μέσω διερεύνησης περιβαλλοντικών απομονωθέντων στελεχών) μια συσχέτιση μεταξύ των υψηλών δόσεων συμπλήρωσης ψευδαργύρου στην τροφή και του επιπολασμού της αντιμικροβιακής αντοχής. Ωστόσο, η σημασία αυτών των ευρημάτων για την υγεία των ζώων και τη δημόσια υγεία παραμένει ασαφής λόγω κενών στη διαθέσιμη γνώση.

Η μείωση στη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων για την αντιμετώπιση της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια είναι πιθανό να οδηγήσει στη μείωση της επιλεκτικής πίεσης για την ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής. Ωστόσο, η πιθανή μείωση στην αντιμικροβιακή χρήση δευτερογενώς ως προς τη χρήση οξειδίου του ψευδαργύρου δεν θεωρείται ότι μπορεί να χαρακτηριστεί «επιπλέον όφελος» σε αυτήν την περίπτωση. Η χρήση οξειδίου του ψευδαργύρου ενδέχεται να προάγει την επιλογή βακτηρίων που εκφράζουν αντοχή στον ψευδάργυρο. Έχει καταδειχθεί ότι το ανθεκτικό στον ψευδάργυρο γονίδιο *czrC* υπάρχει στον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο* (MRSA), ενώ η χρήση του ψευδαργύρου έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε συνεπιλογή για το MRSA που φέρει αυτό το γονίδιο (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Ωστόσο, η αύξηση του επιπολασμού του MRSA κατά τη διάρκεια της χορήγησης οξειδίου του ψευδαργύρου σε χοιρίδια φαίνεται να είναι εν μέρει παροδική (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. Η συμπλήρωση ψευδαργύρου μπορεί επίσης να επηρεάσει άμεσα τα προφίλ αντιμικροβιακής αντοχής των βακτηρίων μέσω άλλων μηχανισμών που βασίζονται στη διεργασία στο *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Ωστόσο, απαιτείται η εκπόνηση περισσότερων μελετών για να

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.

συμπληρωθούν τα υπολειπόμενα κενά δεδομένων σε αυτόν τον τομέα και για να επιβεβαιωθούν αυτές οι επιδράσεις.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καμία λεπτομερής αξιολόγηση κινδύνου για την εξέταση των κινδύνων που σχετίζονται με τη συνεπιλογή για αντιμικροβιακή αντοχή μετά τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου. Επομένως, ελλείψει περισσότερων δεδομένων, δεν είναι δυνατός ο περαιτέρω χαρακτηρισμός του κινδύνου στον οποίο εκτίθεται τόσο η δημόσια υγεία όσο και η υγεία των ζώων. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, προσδιορίζεται ένας κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία και την υγεία των ζώων, αλλά, επί του παρόντος, δεν υπάρχει δυνατότητα ποσοτικοποίησης του κινδύνου αυτού.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Αξιολόγηση οφέλους

Άμεσο θεραπευτικό όφελος

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν υποστηρίζουν τη χρήση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου για την πρόληψη της διάρροιας σε χοιρίδια μετά τον απογαλακτισμό σε δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (ισοδύναμη με 2500 ppm ψευδαργύρου σε τροφή), για χρονικό διάστημα 14 ημερών. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν περιελάμβαναν μια πολυκεντρική μελέτη πεδίου που ήταν σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ) και εκπονήθηκε σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές στην Ευρώπη, σε ζώα που αντιπροσωπεύουν το εύρος των ποικίλλων πρακτικών εκτροφής.

Συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν διάρκεια χορήγησης 12 έως 14 ημερών για την πρόληψη της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια. Φαίνεται ότι η χορήγηση διάρκειας μίας εβδομάδας δεν είναι επαρκώς αποτελεσματική, ενώ διάρκεια χορήγησης μεγαλύτερη των 14 ημερών επίσης δεν αιτιολογείται.

Χρονική διάρκεια της προστατευτικής επίδρασης

Η χρονική διάρκεια της προστατευτικής επίδρασης διερευνήθηκε μόνο σε μία μελέτη (Johansen *et al.* (2007), στην οποία η περίοδος παρακολούθησης ήταν περίπου 41 ημέρες. Ωστόσο, μετά τη διακοπή της συμπλήρωσης οξειδίου του ψευδαργύρου την ημέρα 14, προστέθηκαν οξέα στην τροφή και, συνεπώς, δεν ήταν δυνατή η αξιολόγηση των επιδράσεων του εκάστοτε στοιχείου κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Επομένως, η συνεχιζόμενη ωφέλιμη επίδραση του οξειδίου του ψευδαργύρου μετά τη διακοπή της θεραπείας παραμένει ασαφής.

Προσδιορισμός ειδικών συνθηκών

- Η αιτιολογία της παρατηρούμενης διάρροιας δεν προσδιορίστηκε στις περισσότερες μελέτες που υποβλήθηκαν. Επομένως, η ειδική δράση (σε ορισμένα παθογόνα) ή η μη ειδική δράση (τοπική δράση στην πεπτική οδό) δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη πλήρως. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η ένδειξη θα πρέπει να περιοριστεί στην πρόληψη μη ειδικής διάρροιας που εκδηλώνεται μετά τον απογαλακτισμό, δηλαδή που επάγεται από την πρακτική απογαλακτισμού υπό συγκεκριμένες συνθήκες εκτροφής. Ωστόσο, παραμένει ο πιθανός κίνδυνος που ενέχει η υπερβολική χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου, καθώς δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί ποια ζώα θα εκδηλώσουν διάρροια, δεδομένου ότι ορισμένα περιστατικά διάρροιας κατά τον απογαλακτισμό είναι μόνο παροδικά και ελαφριάς μορφής, χωρίς κανέναν αντίκτυπο στη γενική υγεία των ζώων.
- Βάσει των μελετών που παρασχέθηκαν, η αποτελεσματικότητα της υψηλής περιεκτικότητας σε οξείδιο του ψευδαργύρου τροφής καταδείχθηκε σε απογαλακτισμένα χοιρίδια ηλικίας 3-4

εβδομάδων υπό συγκεκριμένες συνθήκες εκτροφής (εντατική εκτροφή, στέγαση σε κλειστούς χώρους, ομαδοποίηση σε κλωβούς με χοιρίδια από διαφορετικές γέννες/διαφορετικής προέλευσης, πρόωρος διαχωρισμός από τη χοιρομητέρα, απότομη μετάβαση σίτισης από το γάλα σε τροφή με βάση τα σιτηρά). Η αποτελεσματικότητα σε χοιρίδια που απογαλακτίστηκαν αργότερα και σε συνθήκες λιγότερο εντατικής εκτροφής δεν έχει τεκμηριωθεί.

- Η απουσία μιας πολυκεντρικής μελέτης πεδίου που εκπονήθηκε στην Ευρώπη σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ) για την εξέταση της αποτελεσματικότητας τέτοιων προϊόντων υπό ποικίλες συνθήκες πεδίου, δεν επιτρέπει να καθοριστεί η ένδειξη με μεγαλύτερη ακρίβεια πέραν του χαρακτηρισμού «διάρροια μετά τον απογαλακτισμό», ούτε να συναχθεί συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προϊόντων σε περιπτώσεις στις οποίες εμπλέκονται ειδικά παθογόνα ή σε περιπτώσεις πέραν των περιπτώσεων, για παράδειγμα, χοιριδίων απογαλακτισμού ηλικίας 3-4 εβδομάδων. Εξακολουθεί να είναι δύσκολος επί του παρόντος ο καθορισμός των περιπτώσεων στις οποίες τα προϊόντα που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου θα είναι ωφέλιμα ή μη ωφέλιμα.

Αντιμετώπιση της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια

Ελλείψει δεδομένων, η ένδειξη «αντιμετώπιση της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια» δεν υποστηρίζεται.

Συνδυασμός οξειδίου του ψευδαργύρου και κολιστίνης ή σουλφαγουανιδίνης

Βάσει των δεδομένων που υποβλήθηκαν, δεν αιτιολογούνται οι συνδυασμοί οξειδίου του ψευδαργύρου που συνιστάται για την πρόληψη της μη ειδικής διάρροιας κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον απογαλακτισμό, με οποιαδήποτε αντιμικροβιακή ουσία που συνιστάται για την αντιμετώπιση και τη μεταφύλαξη της διάρροιας που επάγεται από παθογόνα-στόχους.

Πρόσθετα οφέλη

Μείωση γενικής χρήσης αντιβιοτικών

Το οξειδίο του ψευδαργύρου έχει εγκριθεί εδώ και αρκετά χρόνια σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ και η εμπειρία σε ορισμένες από αυτές τις χώρες υποδηλώνει ότι η χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου ενδέχεται να σχετίζεται με μικρότερο βαθμό μείωσης στη χρήση κολιστίνης από ό,τι αναμενόταν παλαιότερα. Επιπλέον, ο ψευδαργύρος που χρησιμοποιείται στην εκτροφή ζώων ενδέχεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην αύξηση του επιπολασμού της αντοχής στα αντιβιοτικά λόγω συναντοχής.

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την πιθανή επίδραση της χρήσης οξειδίου του ψευδαργύρου στη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών ήταν ελλιπή και, ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατό να συναχθούν συναφή συμπεράσματα.

Αξιολόγηση κινδύνου

Αντιμικροβιακή αντοχή

Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, ο ψευδαργύρος που χρησιμοποιείται στην εκτροφή ζώων ενδέχεται να προάγει τη διάδοση της αντιμικροβιακής αντοχής (MRSA) λόγω συναντοχής. Διάφορες δημοσιευμένες μελέτες κατέδειξαν (κατά τη διάρκεια *in vivo* πειραμάτων ή μέσω διερεύνησης περιβαλλοντικών απομονωθέντων στελεχών) μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των υψηλών δόσεων συμπλήρωσης ψευδαργύρου στην τροφή και της αύξησης του επιπολασμού βακτηρίων που παρουσιάζουν αντιμικροβιακή αντοχή. Φαίνεται ότι το οξειδίο ψευδαργύρου που χορηγείται σε υψηλές δόσεις μπορεί να συμβάλει στη συνεπιλογή για αντιμικροβιακή αντοχή, ένα φαινόμενο που καταδείχθηκε *in vivo* για το στέλεχος ST398 του LA-MRSA. Ωστόσο, αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μόνο κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καμία λεπτομερής αξιολόγηση κινδύνου για την εξέταση των κινδύνων που σχετίζονται με τη συνεπιλογή για αντιμικροβιακή αντοχή μετά τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου. Επομένως, ελλείψει περισσότερων δεδομένων, δεν είναι δυνατός ο περαιτέρω χαρακτηρισμός του κινδύνου στον οποίο εκτίθεται τόσο η δημόσια υγεία όσο και η υγεία των ζώων. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, προσδιορίζεται ένας κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία και την υγεία των ζώων, αλλά, επί του παρόντος, δεν υπάρχει δυνατότητα ποσοτικοποίησης του κινδύνου αυτού.

Ανοχή

Εκπονήθηκε μια μελέτη για την ασφάλεια των ζώων-στόχων κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε η συνιστώμενη δόση (100 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα για χρονικό διάστημα 14 ημερών) και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε υψηλότερη δόση (x3 για χρονικό διάστημα 28 ημερών) παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αντίκτυπος στον ρυθμό ανάπτυξης, κλινικά σημεία). Το περιθώριο ασφαλείας μπορεί να θεωρηθεί μικρότερο από τη χορήγηση τριπλάσιας της συνιστώμενης δόσης.

Περιβάλλον

Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ετήσια χρήση κοπριάς που προέρχεται από αγροκτήματα όπου τα ζώα υποβάλλονται σε θεραπεία με κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου οδηγεί σε βαθμιαία και συνεχή αύξηση της ποσότητας του ψευδαργύρου στα συστήματα εδάφους, ύδατος και ιζημάτων. Λόγω της εγγενούς φύσης του ψευδαργύρου (μη πτητικός και μη αποδομήσιμος), το ενδεχόμενο υπέρβασης των τιμών ΠΣΑΕ ως αποτέλεσμα της διαρκούς χρήσης κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία σε εδάφη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα εγείρει σημαντική ανησυχία για το περιβάλλον, ιδίως σε ό,τι αφορά τους πιο ευπαθείς τύπους εδαφών (όξινα, ελεύθερης αποστράγγισης, αμμώδη εδάφη) και τους οργανισμούς του υδάτινου διαμερίσματος. Αυτή η αύξηση στις συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου στο έδαφος και οι επακόλουθοι κίνδυνοι που προσδιορίζονται για επιλεγμένα διαμερίσματα τεκμηριώνονται στην εν λόγω αξιολόγηση λαμβάνοντας υπόψη μόνο την έκθεση σε ψευδάργυρο που προέρχεται από κτηνιατρικά προϊόντα. Στην εν λόγω αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου δεν έχουν ληφθεί υπόψη πιθανές επιπλέον συγκεντρώσεις έκθεσης, π.χ. από πρόσθετα τροφών που περιέχουν ψευδάργυρο ή από άλλες βιομηχανικές πηγές. Η μόλυνση των συστημάτων εδάφους και ύδατος από βαρέα μέταλλα, όπως είναι ο ψευδάργυρος, είναι δύσκολο να αποκατασταθεί επί του παρόντος με την υπάρχουσα τεχνολογία. Η CVMP αναγνωρίζει ότι ένα κλάσμα του ψευδαργύρου που προστέθηκε στο έδαφος μέσω των χρήσεων κοπριάς θα προσληφθεί από φυτά και μπορεί να ορυκτοποιηθεί και να δεσμευτεί σε σωματίδια εδάφους και, επομένως, δεν είναι διαθέσιμο.

Εάν οι τρέχουσες πρακτικές παραμείνουν αμετάβλητες στο κοντινό μέλλον, η συνεχής χρήση κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία θα οδηγήσει σε κινδύνους (ορίζονται από τιμές RQ >1) που προσδιορίζονται σε 4 από τα 19 σενάρια για το έδαφος, σε 5 από τα 15 σενάρια για τα επιφανειακά ύδατα, καθώς και σε καθένα από τα 15 σενάρια για τα ιζήματα, έως το 2060. Στο κοντινότερο μέλλον (έτος 2020) προσδιορίστηκε κίνδυνος για δύο από τα 15 σενάρια για τα επιφανειακά ύδατα (όξινα, αμμώδη εδάφη) και για καθένα από τα 15 σενάρια για τα ιζήματα. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι ο βαθμός αβεβαιότητας όσον αφορά τον χαρακτηρισμό κινδύνου για τα ιζήματα είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν για τα εδάφη ή τα επιφανειακά ύδατα, δεδομένου ότι ήταν πιο δύσκολο να συγκαταλεχθούν τα ζητήματα βιοδιαθεσιμότητας.

Αυτή η τάση της συσσώρευσης ψευδαργύρου σε γεωργικά εδάφη λόγω της κτηνιατρικής χρήσης του οξειδίου του ψευδαργύρου έχει αναφερθεί πρόσφατα από τους Bak κ. ά. (2015). Σε αυτήν την αναφορά, τα δεδομένα παρακολούθησης από το έδαφος στη Δανία κατέδειξαν ότι η χρήση υγρής κοπριάς από χοίρους σε εδάφη οδήγησε σε σημαντική αύξηση στις συνολικές συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου, ιδιαίτερα στην τελευταία περίοδο παρακολούθησης από το 1998 έως το 2014. Στο 45%

όλων των δειγμάτων εδάφους παρατηρήθηκε ήδη υπέρβαση στις τιμές ΠΣΑΕ. Σε αμμώδη εδάφη, παρατηρήθηκε υπέρβαση στις τιμές ΠΣΑΕ στο 66% όλων των περιπτώσεων. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι τιμές ΠΣΑΕ που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη προσαρμόστηκαν στις δανικές περιπτώσεις και ενδέχεται να είναι μικρότερες (περισσότερο χειρότερη περίπτωση) σε άλλα μέρη της Ευρώπης με διαφορετικούς τύπους εδάφους. Οι συντάκτες της ανάλυσης κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι η τρέχουσα χρήση ψευδαργύρου στην παραγωγή χοίρων στη Δανία ενδέχεται να οδηγήσει στην έκλυση ψευδαργύρου στα υδάτινα διαμερίσματα από εδάφη που έχουν υποβληθεί σε λίπανση με κοπριά από χοίρους, σε συγκεντρώσεις που ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο τα υδάτινα είδη.

Μέτρα διαχείρισης ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Για κάθε διαμέρισμα έχουν προσδιορισθεί οι κίνδυνοι για ορισμένα σενάρια με την εξετασθείσα ποσότητα χρήσης. Λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση αυτών των προϊόντων, τους ισχύοντες κανόνες της ΕΕ και την ορθή γεωργική πρακτική (ΟΓΠ) ως προς τη διασπορά κοπριάς, καθώς και τον τρόπο διατήρησης των ζώων-στόχων και τον τρόπο διαχείρισης της κοπριάς, τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν παραπάνω για τη μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου σε κάθε διαμέρισμα, παρόλο που συμμορφώνονται με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP/VICH (CVMP/VICH/790/03) και προτάθηκαν για τη διαδικασία παραπομπής για το Gutal σύμφωνα με το άρθρο 33(4) της οδηγίας 2001/82 (ΕΜΕΑ/V/A/108), δεν μπορούν να διασφαλίσουν την αποτελεσματική εξάλειψη ούτε των επικείμενων ούτε των μελλοντικών περιβαλλοντικών κινδύνων που προσδιορίζονται από την αξιολόγηση κινδύνου, αλλά θα συμβάλλουν απλώς στην καθυστέρηση της συνολικής συσσώρευσης του ψευδαργύρου στο περιβάλλον (*δηλαδή* του χρόνου κατά τον οποίο η τιμή ΠΠΣ θα υπερβεί τις τιμές ΠΣΑΕ). Αυτό δεν ισχύει μόνο για αγροκτήματα στα οποία δεν είναι δυνατή η αραίωση της κοπριάς, αλλά και για αγροκτήματα στα οποία υπάρχει δυνατότητα αραίωσης της κοπριάς. Κατά τη διάρκεια της προαναφερθείσας διαδικασίας για το Gutal, η πιθανότητα αποφυγής της διασποράς κοπριάς στην ίδια περιοχή εδάφους σε διαδοχικά έτη με σκοπό την επιβράδυνση της συσσώρευσης ψευδαργύρου λήφθηκε υπόψη ως πιθανό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Παρά τη συμμόρφωση με τα κριτήρια που ορίστηκαν στο έγγραφο προβληματισμού της CVMP σχετικά με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, ενδέχεται να είναι δύσκολη η εφαρμογή τους όχι μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες ενδέχεται να μην είναι δυνατή η χρήση σε διαφορετικές περιοχές εδάφους κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, αλλά και εξαιτίας του εμπορίου κοπριάς μεταξύ των κρατών μελών και της πιθανότητας υψηλών συγκεντρώσεων οξειδίου του ψευδαργύρου στην κοπριά που χρησιμοποιείται σε ευπαθείς τύπους εδάφους.

Όσον αφορά το μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου που συμμορφώνεται με τους τοπικούς ή εθνικούς κανονισμούς και αφορά την ελάχιστη ενδεικνυόμενη απόσταση διασποράς της κοπριάς από ανοικτά ύδατα, η CVMP έκρινε ότι με την εφαρμογή αυτού του μέτρου θα παρεμποδιζόταν μόνο η άμεση εισροή στα δίκτυα υδάτων, αλλά δεν θα επηρεαζόταν η τελική κατάληξη του ψευδαργύρου στα επιφανειακά ύδατα και στο πόσιμο ύδωρ μέσω των διαδικασιών έκλυσης και απορροής.

Συνεπώς, η CVMP θεωρεί ότι οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν βάσει της ετήσιας συσσώρευσης ψευδαργύρου στο έδαφος εξαιτίας της διασποράς κοπριάς σε γεωργικά εδάφη, δεν μπορούν να ελεγχθούν αποκλειστικά με τα προαναφερθέντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Ακόμη και εάν εφαρμοστούν τα παραπάνω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, θα είναι απλώς θέμα χρόνου να εκδηλωθούν οι κίνδυνοι σε όλα τα περιβαλλοντικά διαμερίσματα, εάν χρησιμοποιείται στο έδαφος κοπριά από χοίρους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Το οξείδιο του ψευδαργύρου θεωρείται ευεργετικό για την πρόληψη της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό (*δηλ.* τη μείωση της επίπτωσης της διάρροιας κατά την περίοδο μετά τον απογαλακτισμό) σε χοιρίδια. Αυτή η ευεργετική δράση του οξειδίου του ψευδαργύρου καταδείχθηκε σε

δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (ισοδύναμη με 2500 ppm στην τροφή), χορηγούμενη για χρονικό διάστημα 12-14 ημερών από τον απογαλακτισμό.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των περιστατικών διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια δεν υποστηρίζεται από δεδομένα που έχουν παρασχεθεί.

Το περιθώριο ασφαλείας για τα ζώα-στόχους στη δόση που αναφέρθηκε παραπάνω είναι σχετικά μικρό, αλλά αποδεκτό.

Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, ο ψευδάργυρος που χρησιμοποιείται στην εκτροφή ζώων ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων λόγω συνεπιλογής για γονίδια που παρουσιάζουν αντιμικροβιακή αντοχή. Διάφορες δημοσιευμένες μελέτες κατέδειξαν κατά τη διάρκεια *in vivo* πειραμάτων ή μέσω διερεύνησης περιβαλλοντικών απομονωθέντων στελεχών μια συσχέτιση μεταξύ των υψηλών δόσεων συμπλήρωσης ψευδαργύρου στην τροφή και του επιπολασμού της αντιμικροβιακής αντοχής (LA-MRSA) ή των κλώνων πολυανθεκτικών βακτηρίων. Επί του παρόντος δεν υπάρχει καμία λεπτομερής αξιολόγηση κινδύνου για την εξέταση των κινδύνων που σχετίζονται με τη συνεπιλογή για αντιμικροβιακή αντοχή μετά τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου. Επομένως, ελλείψει περισσότερων δεδομένων, δεν είναι δυνατός ο περαιτέρω χαρακτηρισμός του κινδύνου στον οποίο εκτίθεται τόσο η δημόσια υγεία όσο και η υγεία των ζώων. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, προσδιορίζεται ένας κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία και την υγεία των ζώων, αλλά, επί του παρόντος, δεν υπάρχει δυνατότητα ποσοτικοποίησης του κινδύνου αυτού.

Λόγω της συσσώρευσης του ψευδαργύρου έχουν προσδιοριστεί κίνδυνοι για όλα τα περιβαλλοντικά διαμερίσματα, είτε άμεσα (ιζήματα, ορισμένοι τύποι εδάφους και επιφανειακών υδάτων) είτε με καθυστέρηση (άλλοι τύποι εδάφους, υπόγεια και επιφανειακά ύδατα). Ο ψευδάργυρος δεν αποδομείται στο περιβάλλον, ενώ το φορτίο ψευδαργύρου στο περιβάλλον είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί με την υπάρχουσα τεχνολογία μετά τη συσσώρευσή του.

Η CVMP θεωρεί ότι οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν βάσει της ετήσιας συσσώρευσης ψευδαργύρου στο έδαφος εξαιτίας της διασποράς κοπριάς σε γεωργικά εδάφη, δεν μπορούν να ελεγχθούν με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Για τον λόγο αυτό, η CVMP, κατά τη διάρκεια της συνεδρίασής της τον Δεκέμβριο του 2016, έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων είναι αρνητική, καθώς τα οφέλη του οξειδίου του ψευδαργύρου για την πρόληψη της διάρροιας σε χοίρους δεν υπερτερούν των κινδύνων για το περιβάλλον. Η Επιτροπή αναγνώρισε ότι υπάρχει κίνδυνος συνεπιλογής για την αντοχή που σχετίζεται με τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου, αλλά ο κίνδυνος αυτός δεν είναι δυνατό να ποσοτικοποιηθεί επί του παρόντος.

4. Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά τη γνωμοδότηση της CVMP στις 8 Δεκεμβρίου 2016 σε αυτήν τη διαδικασία παραπομπής, διάφοροι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., Andrés Pintaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. και Vetpharma Animal Health S.L.) ζήτησαν επανεξέταση της άποψης της CVMP.

Οι λόγοι για τους οποίους οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ζήτησαν επανεξέταση υποβλήθηκαν πριν από τις 6 Φεβρουαρίου 2017.

Ορισμένοι από τους λόγους για τους οποίους οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ζήτησαν επανεξέταση σχετίζονταν με προβληματισμούς διαδικαστικής και νομικής φύσης. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η

CVMP είναι μια επιστημονική Επιτροπή και ότι, ενώ λειτουργεί εντός του νομοθετικού πλαισίου της Ένωσης για τη ρύθμιση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, δεν μπορεί να συζητήσει τις ειδικές αρμοδιότητες που αφορούν τις διαδικαστικές και νομικές πτυχές των διοικητικών διαδικασιών που προβλέπονται από τη νομοθεσία. Ως εκ τούτου, οι διαδικαστικοί και νομικοί προβληματισμοί δεν εμπίπτουν στην αρμοδιότητα της CVMP. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής η CVMP έλαβε υπόψη μόνο τους επιστημονικούς λόγους για τους οποίους ζήτησαν επανεξέταση οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας.

Τα συμπεράσματα της CHMP ως προς τα σημεία που έθιξαν οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο των επιστημονικών λόγων για επανεξέταση παρατίθενται παρακάτω.

aniMedica GmbH

Οι επιστημονικοί λόγοι της aniMedica για επανεξέταση εστίαζαν στα οφέλη που σχετίζονται με τη χρήση των προϊόντων της (κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειική κολιστίνη και οξειδίο του ψευδαργύρου), στους κινδύνους για συνεπιλογή των ανθεκτικών γονιδίων και στους κινδύνους για το περιβάλλον που σχετίζονται με τη χρήση των προϊόντων της.

Η δοσολογία των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων της aniMedica (ημερήσια δόση 1 g προϊόντος ανά 5 kg σωματικού βάρους, ισοδύναμη με 5 mg θειικής κολιστίνης και 96 mg οξειδίου του ψευδαργύρου ανά kg σωματικού βάρους, για 5 – 7 ημέρες) σημαίνει ότι η συγκέντρωση του οξειδίου του ψευδαργύρου στην τροφή θα είναι 3000 ppm (περίπου 2400 ppm ψευδαργύρου). Η CVMP επιβεβαίωσε ότι, σε αυτό το επίπεδο, το οξειδίο του ψευδαργύρου δεν μπορεί να ληφθεί υπόψη μόνο ως έκδοχο και επιπλέον ότι, λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική ποσότητα οξειδίου του ψευδαργύρου που υπάρχει στα προαναφερθέντα προϊόντα (Enteroxid N AMV aniMedica και aniMedica Enteroxid N), η ταξινόμηση της ουσίας ως εκδόχου ή ως δραστικής ουσίας δεν είναι σχετική. Επίσης, τα χοιρίδια απογαλακτίζονται σε ηλικία 3-4 εβδομάδων (δηλ. στα 7-8 kg), αλλά ο ισχυρισμός για τα προαναφερθέντα προϊόντα αφορά χοίρους σωματικού βάρους έως και 40 kg. Η κλινική συσχέτιση του οξειδίου του ψευδαργύρου στη μείωση του επιπέδου διάρροιας από *E. coli* για αυτούς τους χοίρους μεγαλύτερου σωματικού βάρους είναι άγνωστη. Η Επιτροπή έκρινε ότι η χρήση ενός προϊόντος που περιέχει μόνο κολιστίνη στο πλαίσιο μονοθεραπείας θα επαρκούσε για τη μείωση της κλινικής διάρροιας, εφόσον χορηγηθεί για επτά ημέρες σε στενή σύνδεση με τον απογαλακτισμό, όπου η διάρροια από *E. coli* είναι η κύρια αιτία της διάρροιας. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι δεν διατέθηκαν πληροφορίες που να υποστηρίζουν τη χορήγηση οξειδίου του ψευδαργύρου για επτά ημέρες. Στις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με συμπλήρωση οξειδίου του ψευδαργύρου μόνο για επτά ημέρες στη συνιστώμενη δόση, δεν καταδείχθηκε σημαντική επίδραση.

Η CVMP έκρινε ότι δεν αιτιολογούνται οι συνδυασμοί οξειδίου του ψευδαργύρου που συνιστώνται για την πρόληψη της μη ειδικής διάρροιας κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον απογαλακτισμό, με οποιαδήποτε αντιμικροβιακή ουσία που συνιστάται για την αντιμετώπιση και τη μεταφύλαξη της διάρροιας που επάγεται από παθογόνα-στόχους.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ισχυρίζεται ότι οι προβληματισμοί για την αντιμικροβιακή αντοχή που σχετίζεται με την υψηλή δόση οξειδίου του ψευδαργύρου δεν ισχύουν για τα προϊόντα του και ότι οι περισσότεροι προβληματισμοί είναι υποθετικοί. Η CVMP δεν αποδέχεται αυτά τα επιχειρήματα, δεδομένου ότι τα προϊόντα του κατόχου άδειας κυκλοφορίας ενέχουν τον ίδιο αναλογικό κίνδυνο επιλογής βακτηρίων αντιμικροβιακής αντοχής με τον κίνδυνο που ενέχει η χρήση προϊόντων που περιέχουν μόνο οξειδίο του ψευδαργύρου.

Η CVMP δεν μπορεί να υποστηρίξει τον ισχυρισμό του κατόχου άδειας κυκλοφορίας βάσει του οποίου ο προσδιορισμός των περιβαλλοντικών κινδύνων θα πρέπει να βασιστεί στην εξέταση των συνθηκών που επικρατούν μόνο στη Γερμανία, καθώς τα προϊόντα έχουν εγκριθεί τοπικά μόνο σε αυτό το κράτος μέλος. Η CVMP θεωρεί ότι, δεδομένου ότι τα προϊόντα Enteroxid εμπίπτουν στο φάσμα αυτής της

διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/EK για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, αυτό το επιχείρημα δεν είναι βάσιμο. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ποσότητα οξειδίου του ψευδαργύρου που εκλύεται στο περιβάλλον από τη χρήση αυτών των προϊόντων στη Γερμανία είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ποσότητα που εκλύεται από τη χρήση άλλων σχετικών προϊόντων και μικρότερη από τα καθιερωμένα ετήσια φορτία που επιτρέπονται ως προς την έκλυση οξειδίου του ψευδαργύρου στο περιβάλλον στη Γερμανία. Ωστόσο, ενώ ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ισχυρίζεται μικρότερη έκθεση και μικρότερο ετήσιο φορτίο από τα προϊόντα του σε σύγκριση με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου, δεν έχει υποβάλει δεδομένα που να υποστηρίζουν μια ποσοτική αξιολόγηση κινδύνου και δεν έχει λάβει υπόψη ότι, ενώ το συμπέρασμά του σχετικά με την περιορισμένη έκλυση οξειδίου του ψευδαργύρου στο περιβάλλον εκτιμήθηκε βάσει της χρήσης αυτών των προϊόντων σε χοιρίδια ηλικίας 3-4 εβδομάδων (βάρους 7-8 kg), ο ισχυρισμός για τα προϊόντα του αφορά χοίρους βάρους έως και 40 kg/σωματικού βάρους, και η θεραπεία χοίρων μεγαλύτερου σωματικού βάρους θα οδηγούσε επίσης σε αύξηση του περιβαλλοντικού φορτίου. Ως εκ τούτου, η CVMP κρίνει ότι η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου που παρουσιάστηκε παραπάνω για όλα τα προϊόντα που περιέχουν μόνο οξειδίο του ψευδαργύρου είναι επίσης επαρκής για την πρόβλεψη των περιβαλλοντικών κινδύνων από τη χρήση των προϊόντων Enteroxid στην ΕΕ.

Huvepharma N.V.

Οι επιστημονικοί λόγοι της Huvepharma για επανεξέταση εστίαζαν στους κινδύνους για το περιβάλλον. Η CVMP δεν συμφωνεί με το επιχείρημα του κατόχου άδειας κυκλοφορίας ότι η αρχική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου ήταν θετική για τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 33(4) της οδηγίας 2001/82 για το Gutral (EMA/V/A/108). Κατά τη διάρκεια της προαναφερθείσας διαδικασίας παραπομπής δεν διεξήχθη πλήρης αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από την CVMP και, ενώ τα θεραπευτικά οφέλη του Gutral δεν λήφθηκαν υπόψη διότι το προϊόν είναι γενόσημο και η βιοϊσοδυναμία με το προϊόν αναφοράς ήταν αποδεκτή, η ποιότητα, η ασφάλεια των ζώων-στόχων, η επίδραση στην ασφάλεια του χρήστη ως προς την ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής και ως προς τα υπολείμματα δεν αξιολογήθηκαν κατά την αρχική διαδικασία παραπομπής (δεδομένου του φάσματος αυτής της παραπομπής).

Για τους λόγους επανεξέτασης, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας εστιάζει στα, κατά την κρίση του, ασαφή αποτελέσματα που προέκυψαν από μια πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης του δανικού εδάφους (Bak *et al.* 2015). Η CVMP συμφωνεί ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτή η μελέτη μεμονωμένα ως απόδειξη της παρουσίας περιβαλλοντικών κινδύνων λόγω της χρήσης οξειδίου του ψευδαργύρου στην παραγωγή χοίρων. Ωστόσο, η μελέτη υποστηρίζει τον αποδεικτικό συλλογισμό ότι η χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην εκτροφή χοίρων θα οδηγήσει σε βαθμιαία συσσώρευση ψευδαργύρου σε γεωργικά εδάφη, η οποία τελικά θα υπερβεί τις ασφαλείς συγκεντρώσεις ψευδαργύρου όχι μόνο στα συστήματα εδάφους, αλλά και στα συστήματα ιζημάτων και υδάτων. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας επέλεξε επίσης να συμπεριλάβει πτυχές βιοδιαθεσιμότητας στο έδαφος, υπολογίζοντας τις τιμές ΠΣΑΕ_{βιοδιαθεσιμότητας} για 19 ευρωπαϊκά εδάφη με τη χρήση του εργαλείου υπολογισμού Arche Soil PNEC. Ωστόσο, η CVMP δεν ήταν σε θέση να τεκμηριώσει την εγκυρότητα των τιμών ΠΣΑΕ που αναφέρθηκαν βάσει του εργαλείου υπολογισμού Arche Soil PNEC, ενώ το σύνολο των σχετικών παραμέτρων εισαγωγής στοιχείων δεν κατέστη διαθέσιμο στην CVMP κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης. Η CVMP αναγνωρίζει τη σημασία της βιοδιαθεσιμότητας κατά την εξέταση της τοξικότητας των μετάλλων και θεωρεί ότι, ενώ διάφορα μοντέλα ενδέχεται να λαμβάνουν υπόψη το βιοδιαθέσιμο κλάσμα του οξειδίου του ψευδαργύρου και να καταλήγουν σε ελαφρώς διαφορετικά χρονικά πλαίσια ως προς το πότε (δηλ. σε ποιο έτος) προβλέπεται η εκδήλωση των περιβαλλοντικών κινδύνων, κανένα από τα μοντέλα δεν υποστηρίζει πρόβλεψη απουσίας περιβαλλοντικού κινδύνου από τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ενώ κανένα

μοντέλο δεν υποστηρίζει ότι ο ψευδαργυρος δεν θα γίνει βιοδιαθέσιμος στο έδαφος, στο ύδωρ ή στους υδρόβιους ζώντες οργανισμούς.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας υποστηρίζει επίσης την έλλειψη αιτιολόγησης για την απόρριψη των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 33(4) της οδηγίας 2001/82 για το Gutal (EMA/V/A/108). Η CVMP επισημαίνει ότι κατόπιν περαιτέρω εξέτασης όσον αφορά τους ισχύοντες κανόνες της ΕΕ και την ορθή γεωργική πρακτική ως προς τη διασπορά κοπριάς, καθώς και τον τρόπο διατήρησης των ζώων-στόχων και τον τρόπο διαχείρισης της κοπριάς, τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν αρχικά θα επιβράδυναν τη συσσώρευση του ψευδαργύρου σε κάθε διαμέρισμα. Ωστόσο, τα μέτρα αυτά θα συνέβαλαν απλώς στην καθυστέρηση της συνολικής συσσώρευσης ψευδαργύρου στο περιβάλλον (δηλαδή του χρόνου κατά τον οποίο η τιμή ΠΠΣ θα υπερβεί τις τιμές ΠΣΑΕ), αλλά δεδομένης της φύσης των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν είναι δυνατή η διασφάλιση της αποτελεσματικής εξάλειψης των βραχυπρόθεσμων (2020) κινδύνων που προσδιορίζονται στην αξιολόγηση κινδύνου. Κατά τη διάρκεια της προαναφερθείσας διαδικασίας παραπομπής για το Gutal, η πιθανότητα αποφυγής της διασποράς κοπριάς στην ίδια περιοχή εδάφους σε διαδοχικά έτη με σκοπό την επιβράδυνση της συσσώρευσης ψευδαργύρου λήφθηκε υπόψη ως πιθανό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Παρόλο που αυτό το μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίστηκαν στο έγγραφο προβληματισμού της CVMP σχετικά με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), η CVMP ήταν της άποψης ότι, στην πράξη, η εφαρμογή αυτού του μέτρου ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν θα ήταν εφικτή σε περιπτώσεις στις οποίες ενδέχεται να μην είναι δυνατή η χρήση σε διαφορετικές περιοχές εδάφους κοπριάς από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία ή σε περιπτώσεις εμπορίου κοπριάς. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα χρήσης κοπριάς που περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις οξειδίου του ψευδαργύρου σε ευπαθείς τύπους εδάφους. Όσον αφορά την πιθανότητα μείωσης του κινδύνου κατά τη συμμόρφωση με τους τοπικούς ή εθνικούς κανονισμούς για την ελάχιστη ενδεικνυόμενη απόσταση διασποράς της κοπριάς από ανοικτά ύδατα, η CVMP έκρινε ότι με την εφαρμογή αυτού του μέτρου θα περιοριζόταν μόνο η άμεση εισροή στα δίκτυα υδάτων, ωστόσο, δεν θα επηρεαζόταν η τελική κατάληξη του ψευδαργύρου στα επιφανειακά ύδατα μέσω των διαδικασιών έκλυσης και απορροής. Συνεπώς, η CVMP θεωρεί ότι, εάν χρησιμοποιηθεί στο έδαφος κοπριά από χοίρους που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου, τα προηγούμενα συνιστώμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου εντός του φάσματος της διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82 για το Gutal (EMA/V/A/108) απλώς θα καθυστερήσουν τους κινδύνους που προσδιορίστηκαν σε όλα τα περιβαλλοντικά διαμερίσματα.

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

Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ενημέρωσαν τον EMA ότι δεν έλαβαν την επίσημη ειδοποίηση συμπερίληψης των προϊόντων τους (Pigzin και ZincoTec) σε αυτήν τη διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 35. Επομένως, οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν από αυτούς τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στο στάδιο επανεξέτασης λήφθηκαν υπόψη για την προστασία των δικαιωμάτων τους.

Οι επιστημονικοί λόγοι της DSM Nutritional Products και της Provimi για επανεξέταση εστίαζαν στην αποτελεσματικότητα του οξειδίου του ψευδαργύρου, στους κινδύνους συνεπιλογής των ανθεκτικών γονιδίων και στους κινδύνους για το περιβάλλον.

Δεν υποβλήθηκαν πρωτότυπα ιδιοκτησιακά δεδομένα ή κλινικές δοκιμές από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας που να υποστηρίζουν τις ενδείξεις και τη δοσολογία. Μεγάλο μέρος του κειμένου εστίαζε στα οφέλη του οξειδίου του ψευδαργύρου στην υγεία και στην ανάπτυξη. Ωστόσο, οι μοναδικές εγκεκριμένες ενδείξεις αφορούν την αντιμετώπιση και τον έλεγχο της διάρροιας στους χοίρους. Πολλές από τις δημοσιεύσεις που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της δοσολογίας δεν ήταν σχετικές, καθώς οι έρευνες εστίαζαν στα οφέλη του οξειδίου του ψευδαργύρου στην ανάπτυξη ή στις κλινικές δοκιμές στις

οποιές χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός οξειδίου του ψευδαργύρου και αντιμικροβιακών παραγόντων. Ως εκ τούτου, η εστίαση περιορίζεται στα ευρήματα των Roulsen (1995) και Holm (1990)²⁷. Σε ορισμένες από τις υπόλοιπες δοκιμές δεν παρατηρήθηκε διάρροια στις ομάδες χοιριδίων. Γενικά, στις βιβλιογραφικές αναφορές που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας υπήρχαν προβλήματα σχεδιασμού της μελέτης που αποκλείουν την υποστήριξη των 2500 ppm οξειδίου του ψευδαργύρου στην τροφή για χρονικό διάστημα 14 ημερών μετά τον απογαλακτισμό, όπως περιγράφεται στις εγκεκριμένες ενδείξεις. Δεν υποβλήθηκαν μελέτες για την υποστήριξη της ένδειξης θεραπείας. Συμπερασματικά σε αυτό το σημείο, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας δεν υπέβαλαν επιπλέον δεδομένα τα οποία θα επηρεάσουν το αρχικό συμπέρασμα της CVMP όσον αφορά την αποτελεσματικότητα. Δηλαδή, ανεξάρτητα από τις ελλείψεις των δεδομένων που υποβλήθηκαν, θεωρείται ότι καταδεικνύεται η αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου για την πρόληψη της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια.

Η CVMP αναγνωρίζει ότι το LA-MRSA αποτελεί σπάνια αιτία λοίμωξης στους χοίρους, ωστόσο εγείρονται ανησυχίες για τη δημόσια υγεία, λόγω της υψηλής κατάστασης φορείας στους χοίρους και της μετάδοσης του MRSA στα προϊόντα τροφίμων και στους ανθρώπους που έρχονται σε επαφή (π.χ. αγρότες που εκτρέφουν χοίρους, κτηνίατροι, υπάλληλοι σε σφαγεία). Το γεγονός ότι το στέλεχος CC398 του LA-MRSA έχει επί του παρόντος μικρό αντίκτυπο στους ανθρώπινους πληθυσμούς δεν καταργεί τις ανησυχίες για τη δημόσια υγεία.

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς κινδύνους, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θεωρούν ότι στην αρχική αξιολόγηση της CVMP δεν χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε κατά την έκθεση EU RAR σχετικά με τον ψευδάργυρο και ισχυρίζονται ότι δεν λήφθηκαν υπόψη οι εξελίξεις στην επιστημονική βιβλιογραφία που δημοσιοποιήθηκε μετά την έκθεση EU RAR σχετικά με τον ψευδάργυρο, όσον αφορά τον τρόπο ενσωμάτωσης της βιοδιαθεσιμότητας μετάλλων στην αξιολόγηση του κινδύνου.

Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας παρουσίασαν μια αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου κατά την οποία: α) εξετάστηκαν οι μετρηθείσες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου σε (δανικά) εδάφη - ωστόσο δεν λήφθηκε υπόψη η συμβολή από το επανειλημμένο (ετήσιο) φορτίο ψευδαργύρου που προέρχεται από μη χωνεμένη υγρή κοπριά από χοίρους και β) συνδυάστηκαν δύο μέθοδοι για την ενσωμάτωση της βιοδιαθεσιμότητας (η αποκαλούμενη «προσέγγιση προστιθέμενου κινδύνου» σε συνδυασμό με την «προσέγγιση διόρθωσης βιοδιαθεσιμότητας»), παρόλα αυτά, ο συνδυασμός των δύο μεθόδων δεν υποστηρίζεται από την CVMP. Η CVMP υπολόγισε την τιμή ΠΠΣ_{εδάφους} όταν έλαβε υπόψη τις δύο προσεγγίσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι τόσο σε αργιλώδη όσο και σε αμμώδη εδάφη προσδιορίζεται ένας βαθμός κινδύνου με τη χρήση της προσέγγισης προστιθέμενου κινδύνου, με τις τιμές ΠΠΣ να υπερβαίνουν την τιμή ΠΣΑΕ_{εδάφους} των 26 mg/kg. Από την άλλη, με την προσέγγιση διόρθωσης βιοδιαθεσιμότητας και λαμβάνοντας υπόψη στο πλαίσιο αυτής της προσέγγισης ότι η βιοδιαθεσιμότητα εξαρτάται από τον τύπο εδάφους και τον χρόνο ενσωμάτωσης του ψευδαργύρου στο έδαφος (δηλ. την παλαιώση του ψευδαργύρου), το κλάσμα βιοδιαθεσιμότητας για αργιλώδη και αμμώδη εδάφη ήταν μικρότερο της τιμής ΠΣΑΕ_{εδάφους} των 26 mg/kg (16,3 και 14,4 mg/kg για αμμώδη και αργιλώδη εδάφη, αντίστοιχα).

Ανεξάρτητα από την προσέγγιση που παρουσιάστηκε, τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι εάν οι χρήσεις του οξειδίου του ψευδαργύρου ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην εκτροφή χοίρων και οι χρήσεις κοπριάς στο έδαφος συνεχίσουν να εφαρμόζονται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζονταν κατά τα τελευταία έτη, ο ψευδάργυρος θα συσσωρεύεται εντός του εδαφικού στρώματος, οδηγώντας σε αύξηση του κλάσματος βιοδιαθεσιμότητας του ψευδαργύρου σε εδάφη και τελικά σε επίπεδα υψηλότερα από τις τιμές ΠΣΑΕ.

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.

Η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όταν χρησιμοποιείται η προσέγγιση προστιθέμενου κινδύνου:

- Ένας βαθμός κινδύνου του ψευδαργύρου στα είδη του εδάφους υπάρχει ήδη στα αργιλώδη εδάφη,
- Ένας βαθμός κινδύνου του ψευδαργύρου στα είδη του εδάφους υπάρχει ήδη στα αμμώδη εδάφη.

Και όταν χρησιμοποιείται η προσέγγιση διόρθωσης βιοδιαθεσιμότητας:

- Ένας βαθμός κινδύνου του ψευδαργύρου στα είδη του εδάφους θα εκδηλωθεί κατά προσέγγιση σε περίπου 55 έτη σε αργιλώδη εδάφη,
- Ένας βαθμός κινδύνου του ψευδαργύρου στα είδη του εδάφους θα εκδηλωθεί κατά προσέγγιση σε περίπου 31 έτη σε αμμώδη εδάφη.

Για τη διαχείριση των κινδύνων και τον προσδιορισμό των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας προτείνουν την προσθήκη ορισμένων δηλώσεων στις πληροφορίες το προϊόντος σχετικά με την ανάμιξη ή/και τη διασπορά κοπριάς στο έδαφος. Ωστόσο, όπως επισημάνθηκε παραπάνω, τα προηγούμενα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα επιβράδυναν τη συσσώρευση του ψευδαργύρου σε κάθε διαμέρισμα και, επομένως απλώς θα καθυστερούσαν τη συνολική συσσώρευση ψευδαργύρου στο περιβάλλον (δηλαδή τον χρόνο κατά τον οποίο η τιμή ΠΠΣ θα υπερβεί τις τιμές ΠΣΑΕ), αλλά, δεδομένης της φύσης του ψευδαργύρου, δεν είναι δυνατή η διασφάλιση της αποτελεσματικής εξάλειψης των άμεσων και των μελλοντικών περιβαλλοντικών κινδύνων που προσδιορίζονται στην αξιολόγηση κινδύνου.

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. και Vetpharma Animal Health S.L.

Οι λόγοι για τους οποίους ζητήθηκε επανεξέταση της άποψης της CVMP εστίαζαν στους κινδύνους για (συν)επιλογή των ανθεκτικών γονιδίων και στους κινδύνους για το περιβάλλον.

Ενώ οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας αναγνωρίζουν την πιθανή σύνδεση μεταξύ των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου με πολυανθεκτικά βακτήρια (π.χ. LA-MRSA, *E. coli*) και με το περιβάλλον, θεωρούν ότι τα οφέλη των προϊόντων τους υπερτερούν των κινδύνων. Επισημαίνουν επίσης ότι τα προϊόντα τους συμβάλλουν στην επίτευξη μικρότερης κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών σε χοίρους και ότι οι κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν δεν θα ελαχιστοποιηθούν με την απόσυρση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου από την αγορά. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας, ενώ αναγνωρίζουν το κίνδυνο που υφίσταται για το περιβάλλον λόγω της συσσώρευσης ψευδαργύρου, προτείνουν τη συλλογή δεδομένων σχετικά με την πώληση και την κατανάλωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξειδίο του ψευδαργύρου εντός της δράσης «Ευρωπαϊκή Εποπτεία της Κατανάλωσης Αντιμικροβιακών στον Κτηνιατρικό Τομέα» (ESVAC), όπως έχει ήδη γίνει με τα αντιβιοτικά, καθώς αυτά τα δεδομένα θα συμβάλλουν στην περαιτέρω διερεύνηση της χρήσης και του επακόλουθου περιβαλλοντικού αντίκτυπου του οξειδίου του ψευδαργύρου όταν χρησιμοποιείται ως κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Επιπλέον, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θεωρούν ότι μια ad hoc ομάδα εμπειρογνομόνων μαζί με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην εξέταση των περιβαλλοντικών κινδύνων από μια ευρύτερη οπτική.

Η Επιτροπή αποδέχεται το γεγονός ότι, ενώ ενδέχεται να καταδεικνύεται όφελος κατά την παρακολούθηση της κατανάλωσης οξειδίου του ψευδαργύρου ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, έχει προσδιοριστεί ένας βαθμός κινδύνου για το περιβάλλον και, επί του παρόντος, οι κίνδυνοι θεωρείται ότι υπερτερούν των οφελών που απορρέουν από τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου ως κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Πράγματι, υπάρχουν παραδείγματα όπου ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ ήδη παρακολουθούν την κατανάλωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών

προϊόντων που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου (π.χ. Δανία, Τσέχικη Δημοκρατία), καθώς και τις συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στο έδαφος (π.χ. Δανία).

Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας αποδέχονται ότι, βάσει της αξιολόγησης της CVMP, τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα συμβάλλουν απλώς στην αραίωση και όχι στη μείωση της συνολικής ποσότητας ψευδαργύρου στο περιβάλλον και, επομένως, η εκδήλωση των κινδύνων σε όλα τα διαμερίσματα θα είναι απλώς θέμα χρόνου. Ωστόσο, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ισχυρίζονται ότι θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπλέον μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, ώστε να μειωθεί ή να περιοριστεί η έκλυση οξειδίου του ψευδαργύρου στο περιβάλλον που οφείλεται στη χρήση κοπριάς από χοίρους, αλλά δεν πρότειναν επιπλέον μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η CVMP επισημαίνει επίσης ότι άλλες πηγές έκλυσης ψευδαργύρου στο περιβάλλον θα συμβάλλουν επίσης στην ετήσια αύξηση του οξειδίου του ψευδαργύρου σε γεωργικά εδάφη.

Γενικά πορίσματα της CVMP μετά την επανεξέταση

Βάσει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της αρχικής διαδικασίας αξιολόγησης και των λεπτομερών επιστημονικών λόγων για την επανεξέταση που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν επαρκείς επιστημονικοί λόγοι για την αναθεώρηση των προηγούμενων συμπερασμάτων, όπως αναφέρθηκε στη γνωμοδότηση της 8ης Δεκεμβρίου 2016, βάσει της οποίας συνάχθηκε το συμπέρασμα ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων είναι αρνητική.

Λόγοι για την απόρριψη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και για την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- η CVMP έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, καταδεικνύεται η αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου για την πρόληψη της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια,
- η CVMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου για την αντιμετώπιση της διάρροιας μετά τον απογαλακτισμό σε χοιρίδια δεν υποστηρίζεται με δεδομένα και δεν μπορεί να καταδειχθεί,
- η CVMP έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, το κλινικό όφελος των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θειική κολιστίνη και οξείδιο του ψευδαργύρου δεν μπορεί να καταδειχθεί,
- η CVMP έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν αιτιολογείται ο συνδυασμός του οξειδίου του ψευδαργύρου για την πρόληψη της μη ειδικής διάρροιας κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον απογαλακτισμό, με σουλφαγουανιδίνη για τη αντιμετώπιση και τη μεταφύλαξη της διάρροιας που επάγεται από παθογόνα-στόχους,
- η CVMP αναγνώρισε ότι υπάρχει κίνδυνος συνεπιλογής για την αντοχή που σχετίζεται με τη χρήση του οξειδίου του ψευδαργύρου, αλλά ο κίνδυνος αυτός δεν είναι δυνατό να ποσοτικοποιηθεί επί του παρόντος,
- η CVMP έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, λόγω της συσσώρευσης του ψευδαργύρου έχουν προσδιορισθεί κίνδυνοι για το περιβάλλον, σε όλα τα σενάρια, είτε άμεσα (ιζήματα, ορισμένοι τύποι εδάφους και επιφανειακών υδάτων) ή με καθυστέρηση (άλλοι τύποι εδάφους, υπόγεια και επιφανειακά ύδατα), η CVMP αναγνώρισε ότι όλα τα προγνωστικά μοντέλα έχουν έναν εγγενή βαθμό αβεβαιότητας στην παραμετροποίησή τους και τα αποτελέσματα που προκύπτουν (δηλ. χρονικές εκτιμήσεις) βασίζονται σε περιορισμένο μέγεθος δεδομένων εισαγωγής που ενδέχεται να επηρεάσει το αποτέλεσμα του μοντέλου,
- η CVMP έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα συμβάλλουν απλώς στην αραίωση και όχι στη μείωση της συνολικής ποσότητας ψευδαργύρου στο περιβάλλον και, επομένως, η εκδήλωση των κινδύνων σε όλα τα διαμερίσματα είναι θέμα χρόνου,
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων είναι αρνητική, καθώς τα οφέλη του οξειδίου του ψευδαργύρου για την πρόληψη της διάρροιας σε χοίρους δεν υπερτερούν των κινδύνων που αυτός ενέχει για το περιβάλλον,

η CVMP εισηγήθηκε την άρνηση της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί ήδη για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξείδιο του ψευδαργύρου και προορίζονται για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, όπως αναφέρεται στο Παράρτημα Ι.