

## **Приложение I**

**Списък на наименованията, фармацевтичните форми, концентрацията на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начина на приложение, карентните срокове и притежателите на лиценз за употреба в държавите членки**

| Държава<br>членка<br>на<br>ЕС/ЕИП | ЗАЯВИТЕЛ /<br>ПРИТЕЖАТЕЛ<br>НА ЛИЦЕНЗА<br>ЗА УПОТРЕБА                                   | Наименование                                                                 | INN                | Фармацевти<br>чна форма  | Концентра<br>ция | Вид<br>животно | Начин на<br>приложение | Препоръчител<br>на доза        | Карентен<br>срок                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Белгия                            | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght,<br>Dublin 24<br>Ирландия | Selenate Long<br>Acting 50 mg/ml,<br>suspension<br>injectable pour<br>bovins | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Чешка<br>република                | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия  | SELENATE Long<br>Acting 50 mg/ml<br>injekční suspenze<br>pro skot            | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Германия <sup>1</sup>             | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия  | Selenate LA 5%                                                               | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Дания                             | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия  | Selongatum Long<br>Acting, Suspension<br>til injektion                       | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Естония                           | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия  | Selenate Long<br>Acting, 50 mg/ml,<br>süstesuspensioon<br>veistele           | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |

<sup>1</sup> Не е издаден лиценз за употреба

| Държава<br>членка<br>на<br>ЕС/ЕИП | ЗАЯВИТЕЛ /<br>ПРИТЕЖАТЕЛ<br>НА ЛИЦЕНЗА<br>ЗА УПОТРЕБА                                            | Наименование                                                               | INN                | Фармацевти<br>чна форма  | Концентра<br>ция | Вид<br>животно | Начин на<br>приложение | Препоръчител<br>на доза                                                                                                                    | Карентен<br>срок                                           |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|----------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Испания                           | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия           | Dalmasel L.A. 50<br>mg/ml, suspensión<br>inyectable para<br>bovino         | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло                                                                                                             | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Франция                           | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия           | SELENATE LA<br>SUSPENSION<br>INJECTABLE 50<br>MG/ML POUR<br>BOVINS         | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло                                                                                                             | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Ирландия                          | Tairgi Tread-Lia<br>Baile na Sceilge<br>Teo Ballinskelligs<br>Killarney<br>Co. Kerry<br>Ирландия | B.V.P. Barium<br>Selenate Injection                                        | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 mg Se/кг<br>телесно тегло,<br>съгласно<br>следното:<br>Говеда<br>(възрастни): 6–<br>10 ml<br>Говеда<br>(млади): 3–8 ml<br>Телета: 1–2 ml | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Ирландия                          | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия           | Selenate Long<br>Acting 50 mg/ml<br>Suspension for<br>Injection for Cattle | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло                                                                                                             | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Литва                             | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия           | SELENATE LONG<br>ACTING 50 mg/ml<br>injekcinė<br>suspensija<br>galvijams   | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло                                                                                                             | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |

| Държава<br>членка<br>на<br>ЕС/ЕИП | ЗАЯВИТЕЛ /<br>ПРИТЕЖАТЕЛ<br>НА ЛИЦЕНЗА<br>ЗА УПОТРЕБА                                  | Наименование                                                                     | INN                | Фармацевти<br>чна форма  | Концентра<br>ция | Вид<br>животно | Начин на<br>приложение | Препоръчител<br>на доза        | Карентен<br>срок                                           |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Латвия                            | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия | Selenate Long<br>Acting 50 mg/ml<br>suspensija<br>injekcijām<br>liellopiem       | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Полша                             | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия | Selenate Long<br>Acting 50 mg/ml<br>zawiesina do<br>wstrzykiwań dla<br>bydła     | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Румъния                           | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия | Selenate Long<br>Acting 50 mg/ml<br>Suspensie<br>injectabilă pentru<br>bovine    | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Словакия                          | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия | SELENATE Long<br>Acting 50 mg/ml<br>injekčná suspenzia<br>pre hovädzí<br>dobytok | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |
| Швеция                            | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия | Selongatum vet. 50<br>mg/ml<br>injektionsvätska,<br>suspension för<br>nötkreatur | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия | 50 mg/ml         | Говеда         | Подкожна<br>инжекция   | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |

| <b>Държава<br/>членка<br/>на<br/>ЕС/ЕИП</b> | <b>ЗАЯВИТЕЛ /<br/>ПРИТЕЖАТЕЛ<br/>НА ЛИЦЕНЗА<br/>ЗА УПОТРЕБА</b>                        | <b>Наименование</b>                                                        | <b>INN</b>         | <b>Фармацевти<br/>чна форма</b> | <b>Концентра<br/>ция</b> | <b>Вид<br/>животно</b> | <b>Начин на<br/>приложение</b> | <b>Препоръчител<br/>на доза</b> | <b>Карентен<br/>срок</b>                                   |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Обединено<br>кралство                       | Cross Vetpharm<br>Group Limited<br>Broomhill Road<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ирландия | Selenate Long<br>Acting 50 mg/ml<br>Suspension for<br>Injection for Cattle | Barium<br>selenate | Инжекционна<br>суспензия        | 50 mg/ml                 | Говеда                 | Подкожна<br>инжекция           | 1 ml на 50 кг<br>телесно тегло  | Месо и<br>вътрешни<br>органи:<br>31 дни<br>Мляко:<br>0 дни |

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за отказ за издаване на лиценз за употреба и за спиране на съществуващите лицензи за употреба**

# **Общо резюме на научната оценка за инжекционните фармацевтични форми с продължително действие, съдържащи бариев селенат, за всички видове, отглеждани за производство на храни (вж. Приложение I)**

## **1. Въведение**

Бариев селенат (*barium selenate*) се използва в инжекционни ветеринарномедицински продукти с бавно освобождаване за лечение и профилактика на недостиг на селен при говеда и овце. Прилага се под формата на подкожна инжекция в доза от 1 mg селен/kg телесно тегло (тг).

Селенът е незаменим микроелемент за животните и хората, но в големи количества е силно токсичен и има много малък диапазон между полезните и токсичните нива на дозиране.

На 14 септември 2011 г. Немската федерална служба за защита на потребителите и безопасност на храните подава уведомление за процедура по сезиране съгласно член 35 от Директива 2001/82/ЕО за всички инжекционни фармацевтични форми с продължително действие, съдържащи бариев селенат, за всички видове, отглеждани за производство на храни. Германия сезира CVMP по въпроса поради сериозни опасения относно здравето на човека, свързани с експозицията към остатъчните количества на мястото на инжектиране при употребата на съдържащи бариев селенат инжекционни ветеринарномедицински продукти с продължително действие.

Процедурата по сезиране е открита на 15 септември 2011 г. Тя включва 3 ветеринарномедицински продукта с 18 лиценза за употреба, издадени на национално ниво или за които в момента са подадени заявления съгласно децентрализирана процедура. Децентрализираната процедура завършва по време на процедурата по сезиране и в резултат на това са издадени национални лицензи за употреба, освен в Германия. Следва да се отбележи, че по време на процедурата по сезиране лицензите за употреба за ветеринарномедицинския продукт, разрешен за употреба при овце, е изтеглен доброволно от притежателя на лиценза за употреба. Продуктът е съответно изключен от процедурата по сезиране, но предоставените на CVMP данни относно продукта са взети предвид в тази оценка. Така, доколкото е известно на CVMP, понастоящем няма разрешени инжекционни продукти с продължително действие, съдържащи бариев селенат, за употреба при целевия вид овце.

Пълният списък на всички ветеринарномедицински продукти, засегнати от тази процедура по сезиране, е поместен в Приложение I по-горе.

## **2. Обсъждане**

Ветеринарномедицинските продукти, засегнати от това сезиране, се прилагат под формата на еднократна подкожна инжекция и съдържат 177,48 mg бариев селенат/ml инжекционна суспензия, равняващи се на 50 mg селен. Говедата се третират с доза от 1 mg селен/kg тг, което се равнява на дози от 2 ml за телета (т.е. 355 mg бариев селенат, съответстващи на 100 mg селен) и до 10 ml за възрастни говеда (т.е. 1775 mg бариев селенат, съответстващи на 500 mg селен).

### **Основна информация (MRL статус)**

През 1999 г. CVMP оценява бариев селенат в контекста на заявление за установяване на максималните допустими стойности за остатъчните количества съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90. През 2000 г. вследствие на препоръка на CVMP бариевият селенат е включен в Приложение II към Регламент (ЕИО) № 2377/90 за говеда и овце, а в резултат от прилагането на Регламент (ЕО) № 470/2009, който отменя Регламент (ЕИО) № 2377/90, е включен в таблица 1 от

приложението към Регламент (ЕС) № 37/2010 за говеда и овце без изискване за максимални допустими стойности на остатъчните количества (MRL). Тази оценка се основава на прогнозна горна граница на поносимия дневен прием при хора от 0,6 mg селен/човек/ден (10 µg/kg тт) и допускането, че пероралната бионаличност на селена от бариевия селенат би била много ниска (въпреки че не са извършени количествени оценки). Наличните данни относно остатъчните количества показват, че практически няма изчерпване на бариевия селенат на мястото на инжектиране. В обобщения доклад за MRL се отбелязва, че трябва да се въведат мерки за избягване на консумацията на мястото на инжектиране.

Научният комитет по храните определя (през 2000 г.) горната граница на поносимия прием на селен за ЕС на по-ниското ниво от 0,3 mg селен/човек/ден (5 µg/kg тт), като през 2006 г. тя е приета от Научната група по диетични продукти, хранене и алергии към Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ). Освен това базата данни за оценка на пероралната бионаличност на бариев селенат и вероятния му прием и токсични пътища след перорален прием е обогатена, като са предоставени допълнителни данни относно острата токсичност на селена, особено при хора.

### **Данни относно остатъчните количества**

След инжектиране с бариев селенат остатъчните количества селен в тъканите на места, различни от мястото на инжектиране, са ниски, не се откриват или са най-малкото много под нивото, пораждащо опасения от токсикологичен характер. За мястото на инжектиране обаче всички проучвания за изчерпване на остатъчните количества последователно показват, че при препоръчителните дози бариев селенат реално не настъпва изчерпване на остатъчните количества, които остават на мястото на инжектиране за продължителен период. Остатъчните количества, установени на мястото на инжектиране при говеда, варират от 77 до 99% от инжектираната доза между 30 и 119 дни след инжектирането.

В друго проучване за изчерпване на остатъчните количества е използван продукт с оцветител, специално предназначен да обозначава мястото на инжектиране. Въпреки това нивата на остатъчните количества на мястото на инжектиране са силно променливи, което предполага, че при вземането на проби не е определено точно и последователно истинското място на инжектиране. Проучването показва също, че дори една година след третиране на мястото на инжектиране се откриват високи количества селен (до 53,229 mg/kg).

Въпреки бавната скорост на изчерпване на остатъчните количества при засегнатите ветеринарномедицински продукти е определен карентен срок от 31 дни за месо и вътрешни органи от говеда (вж. Приложение I). Научната обосновка за този карентен срок е неизвестна, тъй като в тази процедура по сезиране не са предоставени данни за изчерпване на остатъчните количества конкретно за горепосочения ветеринарномедицински продукт.

### **Токсичност**

Няма определен допустим дневен прием (ДДП) за бариев селенат, но са налични две различни горни граници на поносимия прием на селен във връзка с хроничната токсичност. В обобщения доклад за MRL на CVMP към съответния момент за подходяща е счетена стойността от 0,6 mg селен/човек/ден. Впоследствие ЕОБХ определя като горна граница на поносимост 0,3 mg селен/човек/ден въз основа на ниво без наблюдаван ефект (NOEL) от 850 µg/ден за клинична селеноза в проучване при хора.

По отношение на острата токсичност се прави връзка с проучвания, измерващи стойностите на LD<sub>50</sub>. По принцип LD<sub>50</sub> не се приема като краен показател, от който да се правят изчисления за оценка на токсичността от значение при оценката на риска за потребителите, като се взема под внимание, че LD<sub>50</sub> е много тежък краен показател (при който умират половината от изследваните

животни). За безопасността на потребителите са от значение всички нежелани реакции, дори леките, и следователно референтната доза, която трябва да се вземе предвид, е нивото, при което не могат да бъдат очаквани нежелани реакции (NO(A)EL). Въпреки това в този случай не са налични данни за остра токсичност, които да се основават на по-чувствителни крайни показатели за острота. LD<sub>50</sub> при плъхове и мишки за селенат и селенит обикновено варира от приблизително 1 mg/kg тт до 10 mg/kg тт. Освен това данните при хората дават доказателства за тежки остри ефекти на селена при нива на пероралната доза от 5 mg до 22,3 mg селен/kg (под формата на натриев селенит или натриев селенат), отчасти с фатални резултати.

### **Перорална бионаличност на селена от бариев селенат**

Предоставени са данни за пероралната бионаличност на селен след поглъщане на остатъчни количества от бариев селенат. Въз основа на наличните данни към момента на оценката на MRL е предположено, че наличните фракции ще бъдат много ниски. Понастоящем на CVMP са представени данни от проучване *in vitro*, което симулира условията в човешкия стомашно-чревен тракт. Това проучване показва, че поне 5 до 10% от погълнатия селен от бариев селенат е бионаличен, когато присъства в нормалната хранителна матрица. Тази стойност е много по-висока, отколкото е предположено при вземането на решението относно MRL.

Резултатите от проучването *in vitro* са подкрепени от теоретични съображения, основани на физико-химичните свойства на бариевия селенат, показващи, че съответните количества селен могат да бъдат бионалични от перорално приет бариев селенат, т.е. според обикновената теоретична оценка, основана на константата на разтворимост на продукта, приемът на остатъчни количества от място на инжектиране би довел до бионалична експозиция от около 15 mg селен (т.е. 3% от дозата селен на мястото на инжектиране) на всеки литър вода в стомашно-чревния тракт. Тази оценка за долната граница не взема предвид, че в условията на кисело pH (стомашна киселина) и при наличието на сулфатни йони (среден прием в храната от 500 mg/човек/ден (C3O, 2004 г.))<sup>2</sup> разтворимостта може значително да се повиши.

Данните относно значителна перорална бионаличност са подкрепени от проучване *in vivo* при овце (Archer и Judson, 1994)<sup>3</sup>. Това проучване показва, че перорално приетият бариев селенат (доза от 100 mg или 250 mg на животно, сходни с тези, налични на мястото на инжектиране) е абсорбиран/бионаличен в стомашно-чревния тракт. Въпреки това планът на проучването не позволява оценка на бионаличните фракции на селен и следователно тези данни са само спомагателни.

### **Характеризиране на риска**

Сравненията между измерените бионалични дози селен след прием от мястото на инжектиране показват, че количествата селен значително надвишават пределно допустимите стойности за токсикологичност. Въз основа на горната граница на поносимия прием, установена от ЕОБХ, в размер на 0,3 mg селен/човек/ден, е направено заключение, че бионаличната фракция от 5% (25 mg) от едно място на инжектиране би надвишила референтната стойност над 80 пъти. Като се вземе предвид, че най-ниската стойност на LD<sub>50</sub> е 10 пъти по-ниска от възможната експозиция на потребителя, е очевидно, че и фракция от мястото на инжектиране може да причини токсичност при поглъщане.

---

<sup>2</sup> WHO (2004): Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality WHO/SDE/WSH/03.04/114

<sup>3</sup> Archer, JA and Judson, GJ (1994): Availability of Barium Selenate administered orally to sheep. Proc. Aust. Soc. Anim. Prod. 20, 441.

## Мерки за управление на риска

Понастоящем липсват достатъчни мерки за намаляване на риска, за да се избегне навлизане на остатъчни количества от мястото на инжектиране в хранителната верига.

Карентният срок от 31 дни не гарантира намаляване на остатъчните количества на мястото на инжектиране до безопасни нива, тъй като остатъчни количества от бариев селенат остават на мястото на инжектиране за дълги периоди и при поглъщане биха довели до перорална бионаличност на селен. Понастоящем не могат да бъдат зададени подходящи карентни срокове за тези ветеринарномедицински продукти.

Необозначените места на инжектиране не са ясно отличими при всички животни, особено ако има дълъг период от време между инжектирането и клането. Въпреки че е възможно местата на инжектиране да не се забелязват, нивата на остатъчните количества са все така опасни при човешка консумация. В допълнение данните за изчерпване на остатъчните количества, получени с продукт, съдържащ оцветител, специално предназначен да обозначи мястото на инжектиране (железен оксид), показват, че местата на инжектиране не са ясно отличими при всички животни и не могат да бъдат напълно отстранени.

Затова отстраняването на местата на инжектиране в кланицата не се счита за подходяща мярка за намаляване на риска, която надеждно да предотврати консумацията на тъкани от това място.

## 3. Оценка на съотношението полза-риск

Бариевият селенат играе важна роля при лечение и профилактика на хранителна мускулна дистрофия (беломускулна болест), влошена плодовитост и закръжавяване поради недостиг на селен.

От наличните продукти, инжекционните средства с продължително действие са удобна алтернатива, но съществуват други възможности, а именно:

- инжекции, съдържащи натриев или калиев селенит, разрешени за употреба при коне, говеда, овце и свине;
- вътретърбушни изделия с продължително действие, съдържащи натриев селенат, разрешени само за говеда<sup>4</sup>;
- хранителни добавки.

Поради своите лекарствени форми тези алтернативни продукти за лечение и профилактика на заболявания, свързани с недостиг на селен, са по-малко удобни при някои случаи, налагащи третиране. Следователно от гледна точка на животновъдството би било неуместно да не са налични инжекционни средства с продължително действие, съдържащи бариев селенат.

Наличната информация обаче показва, че употребата на ветеринарномедицински продукти за подкожно приложение, съдържащи бариев селенат, представлява съществена заплаха за здравето на човека поради персистиращите остатъчни количества селен на мястото на инжектиране. Поради гореописаните причини прилаганите понастоящем мерки за намаляване на риска не са подходящи за предотвратяване на риска за потребителите.

В ЕС не е позволено наличието на вредни остатъчни количества в храната в концентрации над нивото, считано за безопасно. Наличните понастоящем мерки за намаляване на риска не са подходящи, за да гарантират безопасност за потребителите на храната, получена от животни, третирани с инжекционни продукти с продължително действие, съдържащи бариев селенат.

---

<sup>4</sup> Продуктите съдържат също кобалт и мед.

При сравнение на ползата за здравето на животните при профилактика и лечение на недостиг на селен с риска за общественото здраве, дължащ се на остатъчните количества в храната, съотношението полза-риск на съдържащите бариер селенат инжекционни ветеринарномедицински продукти с продължително действие се счита за отрицателно.

Поради това CVMP препоръчва спиране на съществуващите лицензи за употреба на всички съдържащи бариер селенат инжекционни ветеринарномедицински продукти с продължително действие, докато бъдат предоставени данни, гарантиращи безопасността на потребителите след употреба на продуктите.

## 4. Процедура по преразглеждане

Вследствие на становището на CVMP от 10 април 2013 г. по тази процедура по сезиране Cross Vetpharm Group Limited и Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) подават искане за преразглеждане на становището. Подробните основания за преразглеждане са представени на 10 юни 2013 г.

В основанията за преразглеждане на становището на CVMP от 10 април 2013 г. се разглеждат следните аргументи:

- валидност на заключението, основано на проучването *in vitro* за бионаличност, че бионаличните остатъчни количества бариер селенат представляват 5–10% от всички остатъчни количества (по-висока стойност за по-ниски концентрации);
- фактът, че поглъщането на бариер селенат от мястото на инжектиране е рядко явление и следователно използването на допустимия дневен прием (ДДП) като подходящ ръководен здравен показател при оценката на опасенията за безопасността на потребителите е съмнително и че по-подходяща стойност би била изчислената LD<sub>50</sub>;
- фактът, че инжекциите се прилагат подкожно, ограничава риска, а освен това инцидентното интрамускулно инжектиране е малко вероятно;
- заключенията относно бионаличността при овце, изведени от проучването на Archer и Judson (1994)<sup>3</sup>, не могат да бъдат пряко екстраполирани за хора;
- рисковете могат допълнително да бъдат намалени, като се раздели дозата на две инжекции, прилагани от двете страни на шията. На практика рисковете също ще бъдат намалени, тъй като официалните ветеринарни лекари в клиниките ще забележат измененията, породени от инжекциите с бариер селенат, и ще гарантират отстраняването на съответните части от тъканта;
- очаква се системите за лекарствена безопасност да засекат сериозните нежелани събития в резултат от консумацията на месо, съдържащо остатъчни количества бариер селенат. Фактът, че не са засечени такива, подкрепя заключението, че бариерият селенат на мястото на инжектиране не представлява опасност за безопасността на потребителите.

### Заключение на CVMP след преразглеждането

CVMP оценява подробните основания за преразглеждане, като заключенията по всяка от горните точки са обобщени по-долу:

- въпреки че са изразени редица опасения, свързани с проучването *in vitro* на бионаличността, CVMP приема общото заключение и използва стойността от 5% при изчисленията си на бионаличните остатъчни количества. Комитетът обаче подчертава, че основаните на тази

стойност заключения трябва да бъдат разглеждани внимателно, тъй като няма гаранция за точността на изведената стойност при предвиждането на бионаличността *in vivo*;

- CVMP признава, че консумацията на бариев селенат от мястото на инжектиране вероятно е рядко явление. Въпреки това, съгласно указанието на CVMP за остатъчните количества на мястото на инжектиране (EMA/CVMP/542/03)<sup>5</sup>, за вещества, за които няма MRL за мускули, референтната стойност, използвана за оценка на остатъчните количества на мястото на инжектиране, обичайно е ДДП. Освен това, макар че ДДП се основава на многократна експозиция, предложената от притежателите на лицензи за употреба пределна стойност (т.е. LD<sub>50</sub>) не е подходяща, тъй като представлява стойността, при която се очаква смъртност от 50%. Всеки референтен здравен показател трябва да може да отразява и нежеланите реакции, които не са сериозни;
- CVMP отбелязва, че указанието за остатъчните количества на мястото на инжектиране важи в еднаква степен, независимо дали инжекцията се поставя подкожно, или интрамускулно;
- CVMP заключава, че проучването от Archer и Judson (1994)<sup>3</sup> не може да се използва за определяне на бионаличността. Може единствено да се приеме, че данните, получени от него, не противоречат на данните *in vitro*. Следователно, стойността за бионаличност от 5% все така се счита за подходяща при изчисляването на остатъчните количества;
- относно възможността за разделяне на дозата в две инжекции и прилагането им от двете страни на шията CVMP счита, че проблемите, свързани с безопасните нива на остатъчните количества бионаличен селен, не се разрешават чрез разделяне на дозата в две инжекции. За да се гарантира, че нивата на селен в едно място на инжектиране не надвишават оцененото безопасно ниво от 0,3 mg/човек/ден, максималното допустимо количество за възрастни говеда би било 0,12 ml, като за пълна доза биха били необходими повече от 80 инжекции. По отношение на коментарите, че мястото на инжектиране с бариев селенат ще бъде изрязано и обезвредено в клиниката, CVMP счита, че това действително ще се извършва в случаите, когато местата на инжектиране са все още различни, т.е. в ранните времеви точки. Не може да се очаква обаче, че местата на инжектиране ще бъдат отличими месеци или дори години след прилагането. Следователно, изрязването на мястото на инжектиране не се счита за напълно ефективна мярка за намаляване на риска;
- CVMP признава, че се очаква системите за лекарствена безопасност да засекат изключително сериозни случаи на отравяне в резултат на употреба на ветеринарномедицински продукти, съдържащи бариев селенат. Оценката на опасенията за безопасността на потребителите обаче трябва да обхваща всички възможни нежелани реакции (не само най-тежките), а е малко вероятно те да бъдат засечени от системите за лекарствена безопасност. Като цяло, както в този случай, липсата на данни относно лекарствената безопасност не може да се използва като обосновка за липсата на нежелани реакции при потребителите.

След като разгледа цялата документация, подадена от притежателите на лицензи за употреба, CVMP заключава, че няма достатъчно научни основания, за да преработи общите заключения от 10 април 2013 г., а именно че съотношението полза/риск за засегнатите продукти е отрицателно и че тези ветеринарномедицински продукти могат да представляват значителна опасност за здравето на човека поради персистиращите остатъчни количества селен на мястото на инжектиране.

---

<sup>5</sup> CVMP guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/03) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004429.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf)

Въз основа на понижената горна граница на поносимост (0,3 mg/човек/ден) за прием на селен, новата информация относно бионаличността на остатъчните количества и допълнителните данни относно токсичността при хора, се препоръчва преразглеждане на становището относно MRL за бариев селенат с цел защита на здравето на човека съгласно член 11 от Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г.

## **Основания за отказ за издаване на лиценз за употреба и за спиране на съществуващите лицензи за употреба**

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че всички проучвания за изчерпване на остатъчните количества системно показват, че след третиране в препоръчителните дози бариевият селенат дълго време остава на мястото на инжектиране и реално там не настъпва изчерпване на остатъчните количества, което води до високи нива на бариев селенат в него;
- CVMP счита, че въз основа на новата информация от проучване *in vitro*, което симулира условията в човешкия стомашно-чревен тракт, най-малко 5% от погълнатия селен от бариев селенат е бионаличен, когато присъства в нормалната хранителна матрица;
- CVMP счита, че понастоящем липсват мерки за управление на риска с цел избягване на остатъчни количества на мястото на инжектиране и че те не могат да бъдат определени при тази процедура поради липсата на информация и достатъчно данни за оценката им;
- CVMP счита, че съотношението полза/риск за инжекционни форми с продължително действие, съдържащи бариев селенат, предназначени за всички видове, отглеждани за производство на храни, е отрицателно, тъй като продуктите могат да представляват сериозна заплаха за здравето на човека,

CVMP препоръчва отказ за издаване на лицензи за употреба и спиране на съществуващите лицензи за употреба на инжекционни фармацевтични форми с продължително действие, съдържащи бариев селенат, предназначени за всички видове, отглеждани за производство на храни (вж. Приложение I).

Условието за отмяна на спирането на лицензите за употреба е посочено в Приложение III.

## Приложение III

### Условие за отмяна на спирането на лицензите за употреба

Националните компетентни органи, координирани от референтна държава членка, гарантират, че притежателите на лицензи за употреба са изпълнили следното условие:

Притежателите на лицензи за употреба трябва да предоставят данни и да предложат мерки, които гарантират безопасността на потребителите след употреба на продуктите, и по-специално:

1. Трябва да бъдат предложени подходящи мерки за намаляване на риска, подкрепени от подходящи научни данни, които показват, че остатъчните количества селен в ядливи тъкани от третирани животни, включително мястото на инжектиране, надвишаващи горната граница на поносимост от 0,3 mg/човек/ден, не навлизат в хранителната верига.

Трябва да се отбележи, че ако бъде предложено обагряне на местата на инжектиране чрез оцветител, трябва да бъдат предоставени подходящи данни, които потвърждават, че пигментът се запазва видимо на мястото на инжектиране за достатъчен период. Това означава, че оцветителят има същия начин на разпространение и време на задържане като бариевия селенат. Както показват предишни проучвания, бариевият селенат остава на мястото на инжектиране дълго време. Уместността на обхванатия период трябва да бъде обоснована и да се предоставят препоръки относно определянето и отстраняването на замърсената част от мястото на инжектиране.