

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, síly veterinárního léčivého přípravku, živočišných druhů, cest podání, ochranných lhůt a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Cesta podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Belgie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Česká republika	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Německo ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate LA 5%	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Dánsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Estonsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt

¹ Rozhodnutí o registraci nebylo uděleno

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Cesta podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Španělsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Francie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Irsko	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irsko	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 mg Se/kg živé hmotnosti, což odpovídá následujícímu: Skot (dospělý): 6-10 ml Skot (mladý): 3-8 ml Telata: 1-2 ml	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Irsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Litva	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Cesta podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Lotyšsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Polsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Rumunsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Slovensko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt
Švédsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Živočišné druhy	Cesta podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta
Spojené království	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injekční suspenze	50 mg/ml	Skot	Subkutánní injekce	1 ml na 50 kg živé hmotnosti	Maso a vnitřnosti: 31 dní Mléko: bez ochranných lhůt

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí
o registraci a pozastavení stávajícího rozhodnutí o registraci**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení injekčních lékových forem s dlouhodobým účinkem obsahujících selenan barnatý pro všechna potravinová zvířata (*viz příloha I*)

1. Úvod

Selenan barnatý se používá v injekčních veterinárních léčivých přípravcích s pomalým uvolňováním k léčbě a profylaxi deficiencie selenu u skotu a ovcí. Podává se formou subkutánní injekce v dávce 1 mg selenu / kg živé hmotnosti.

Selen je pro zvířata i pro člověka životně nezbytným stopovým prvkem, avšak je vysoce toxický, užívá-li se v nadměrném množství, a má velmi úzké rozpětí mezi vitálními a toxickými dávkami.

Dne 14. září 2011 předložil německý Federální úřad pro ochranu spotřebitelů a bezpečnost potravin oznámení o postupu přezkoumání podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro všechny injekční lékové formy s dlouhodobým účinkem obsahující selenan barnatý pro všechna potravinová zvířata. Německo předložilo tuto záležitost k přezkoumání Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) vzhledem k vážným obavám o lidské zdraví souvisejícím s expozicí reziduím v místě vpichu, která pocházejí z použití injekčních veterinárních léčivých přípravků s dlouhodobým účinkem obsahujících selenan barnatý.

Postup přezkoumání byl zahájen dne 15. září 2011. Postup zahrnoval 3 veterinární léčivé přípravky s 18 registracemi, které byly uděleny národními postupy nebo jsou předmětem žádostí ve stadiu projednávání decentralizovaným postupem. Decentralizovaný postup byl dokončen v průběhu postupu přezkoumání a byla udělena výsledná národní rozhodnutí o registraci s výjimkou Německa. Je třeba uvést, že držitel rozhodnutí o registraci dobrovolně stáhl během postupu přezkoumání registrace veterinárního léčivého přípravku schváleného pro použití u ovcí. Tento přípravek byl následně vyřazen z procesu přezkoumání, výbor CVMP však vzal v tomto posouzení v úvahu údaje týkající se tohoto přípravku, které mu byly předloženy. Pokud je tedy výboru CVMP známo, v současnosti neexistují žádné injekční přípravky s dlouhodobým účinkem obsahující selenan barnatý pro použití u cílových druhů ovcí.

Úplný seznam všech veterinárních léčivých přípravků, kterých se týká tento postup přezkoumání, je uveden výše v příloze I.

2. Diskuze

Veterinární léčivé přípravky, kterých se týká tento postup přezkoumání, se podávají jako jednorázová subkutánní injekce a obsahují 177,48 mg selenanu barnatého / ml injekční suspenze, což odpovídá 50 mg selenu. Skotu se podává dávka 1 mg selenu / kg živé hmotnosti, což znamená dávky od 2 ml pro telata (tj. 355 mg selenanu barnatého, což odpovídá 100 mg selenu) až po 10 ml pro dospělý skot (tj. 1 775 mg selenanu barnatého, což odpovídá 500 mg selenu).

Podkladové informace (stav MRL)

Výbor CVMP hodnotil selenan barnatý v roce 1999 v rámci žádosti o stanovení maximálních limitů reziduí podle nařízení (EHS) č. 2377/90. V roce 2000 byl selenan barnatý na základě doporučení výboru CVMP zahrnut do přílohy II nařízení (EHS) č. 2377/90 pro skot a ovce a po provedení nařízení (ES) č. 470/2009, které nahradilo nařízení (ES) č. 2377/90, byl následně začleněn do tabulky 1 přílohy k nařízení (EU) č. 37/2010 pro skot a ovce, a to bez nutnosti stanovit maximální limit reziduí (MRL). Toto hodnocení se zakládalo na odhadované horní tolerovatelné hranici denního příjmu selenu, která činila 0,6 mg na osobu a den (10 µg/kg tělesné hmotnosti) a na předpokladu, že perorální biologická

dostupnost selenu ze selenanu barnatého bude velmi nízká (přestože nebyl proveden žádný kvantitativní odhad). Dostupné údaje o reziduích ukázaly, že v místě vpichu injekce nedochází prakticky k žádné depleci selenanu barnatého. V souhrnné zprávě o MRL však bylo zmíněno, že je třeba zavést opatření zabráňující konzumaci masa z místa vpichu.

Vědecký výbor pro potraviny (SCF) snížil (v roce 2000) v EU horní tolerovatelnou hranici příjmu selenu na hodnotu 0,3 mg/osobu/den (5 µg/kg tělesné hmotnosti) a tato hodnota byla v roce 2006 přijata Vědeckou komisí pro dietetické výrobky, výživu a alergie (NDA) Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA). Kromě toho byly získány úplnější základní údaje pro vyhodnocení perorální biologické dostupnosti selenu ze selenanu barnatého, jeho pravděpodobného příjmu a drah toxicity po požití ústy a objevily se další údaje o akutní toxicitě selenu, zejména u člověka.

Údaje o reziduích

Po injekčním podání selenanu barnatého je obsah reziduí selenu v tkáních mimo místo vpichu nízký, nezjistitelný nebo alespoň hluboko pod úroveň jakéhokoli toxikologického rizika. Pokud se však týká místa vpichu, všechny studie deplece shodně ukázaly, že po podání doporučených dávek selenanu barnatého prakticky nedochází k žádné depleci reziduí, která zůstávají v místě vpichu ještě dlouhou dobu po podání. Výtěžnost reziduí z místa vpichu u skotu se 30. až 119. den po podání injekce pohybovala v rozmezí od 77 % do 99 % injekčně podaných dávek.

V jiné studii deplece reziduí byl použit přípravek s barvivem určeným speciálně pro označení místa vpichu. I přesto se koncentrace reziduí v místě vpichu výrazně lišily, což naznačuje, že z odběru vzorků nelze vždy a přesně stanovit správné místo vpichu. Ze studie rovněž vyplynulo, že dokonce ještě rok po podání bylo v místě vpichu stále přítomno velké množství selenu (až 53 229 mg/kg).

I přes pomalou depleci reziduí byla u dotčených veterinárních léčivých přípravků stanovena ochranná lhůta pro maso a vnitřnosti skotu v délce 31 dnů (viz příloha I). Vědecké zdůvodnění pro tuto ochrannou lhůtu není známo, protože v tomto postupu přezkoumání nebyly předloženy žádné údaje o depleci reziduí charakteristické pro konkrétní přípravek a týkající se výše uvedeného veterinárního léčivého přípravku.

Toxicita

Pro selenan barnatý není stanoven žádný přijatelný denní příjem (ADI), existují však dvě různé horní tolerovatelné hranice příjmu selenu z hlediska chronické toxicity. V souhrnné zprávě výboru CVMP o MRL byla uvedena hodnota 0,6 mg selenu/osobu/den, která byla v té době považována za přiměřenou. Úřad EFSA následně stanovil horní tolerovatelnou hranici 0,3 mg selenu/osobu/den na základě dávky bez zjevného účinku (NOEL) 850 µg/den pro klinickou seleniízu ve studii u člověka.

Ohledně akutní toxicity se odvolává na studie, které měřily hodnoty LD₅₀. LD₅₀ není v zásadě akceptována jako parametr, z něhož se vypočítává odhadovaná toxicita využitá k hodnocení rizik spotřebitelů, protože LD₅₀ je velmi závažný parametr (kdy polovina hodnocených zvířat umírá). Pro bezpečnost spotřebitelů jsou důležité všechny nežádoucí účinky, dokonce i mírné, a proto je koncentrace, při které nelze očekávat žádné nežádoucí účinky (NO(A)EL) referenční dávkou, která má být posuzována. V tomto případě však nebyly k dispozici žádné údaje o akutní toxicitě využívající citlivějších akutních parametrů. LD₅₀ selenanu a selenidu u potkanů a myší se obvykle pohybuje v rozmezí přibližně 1 až 10 mg/kg živé hmotnosti. Rovněž údaje u člověka přinášejí důkazy o závažných akutních účincích selenu v perorálních dávkách 5 až 22,3 mg selenu/kg (ve formě selenidu sodného nebo selenanu sodného) s částečně fatálními následky.

Perorální biologická dostupnost selenu ze selenanu barnatého

Byly poskytnuty údaje k odhadu perorální biologické dostupnosti selenu po požití reziduí selenanu barnatého. Na základě dostupných údajů v době hodnocení MRL se předpokládalo, že dostupná frakce

bude velmi nízká. Výboru CVMP byly nyní předloženy údaje ze studie *in vitro* simulující podmínky v gastrointestinálním traktu člověka. Tato studie ukazuje biologickou dostupnost nejméně 5 až 10 % požitého selenu ze selenanu barnatého přítomného v běžných potravinách. Tato hodnota je mnohem vyšší, než jaká se předpokládala při přijetí rozhodnutí o MRL.

Výsledky studie *in vitro* podporují i teoretické úvahy založené na fyzikálně-chemických vlastnostech selenanu barnatého, které shodně ukazují, že z perorálně požitého selenanu barnatého jsou biologicky dostupná relevantní množství selenu. Příjem reziduí z místa vpichu by vedl, na základě jednoduchého teoretického odhadu vycházejícího z disociační konstanty přípravku, k biologicky dostupné expozici přibližně 15 mg selenu (tj. 3 % dávky selenu v místě vpichu) v každém litru vody v intestinálním traktu. Tato spodní mez odhadu nebrala v úvahu skutečnost, že za podmínek kyselého pH (žaludeční kyselina) a v přítomnosti síranových iontů (průměrný příjem v potravě činí 500 mg/osobu/den, (WHO 2004))² se může rozpustnost značně zvýšit.

Zjištění významné perorální biologické dostupnosti podpořila také studie *in vivo* na ovcích (Archer and Judson, 1994)³. Tato studie prokázala, že perorálně podaný selenan barnatý (dávky 100 mg nebo 250 mg na každé zvíře podobné dávkám přítomným v místech vpichu) byl vstřebán/biologicky dostupný v gastrointestinálním traktu. Návrh této studie však neumožňoval provést odhad biologicky dostupné frakce selenu, proto jsou tyto údaje pouze podpůrné.

Charakterizace rizik

Porovnání odhadovaných biologicky dostupných dávek selenu po požití místa vpichu odhalují, že množství selenu značně převyšuje toxikologický práh. Při použití horní tolerovatelné hranice stanovené EFSA, která činí 0,3 mg selenu/osobu/den, lze dojít k závěru, že by biologicky dostupná frakce 5 % (25 mg) z místa vpichu přesáhla referenční hodnotu více než osmdesátkrát. Při zvážení skutečnosti, že nejnižší LD₅₀ je méně než desetinásobek možné expozice spotřebitele, lze usuzovat, že také část místa vpichu může při požití vyvolat toxicitu.

Opatření k řízení rizik

Odpovídající opatření ke zmírnění rizik, která by zabránila, aby se místo vpichu dostalo do potravinového řetězce, nejsou v současnosti zavedena.

Ochranná lhůta 31 dní nezaručuje depleci reziduí z místa vpichu na bezpečnou úroveň, neboť rezidua selenanu barnatého zůstávají po dlouhou dobu v místech vpichu, jejichž požitím by mohlo dojít k příjmu biologicky dostupného selenu. V současné době nelze stanovit pro tyto veterinární léčivé přípravky žádné vhodné ochranné lhůty.

Neoznačená místa vpichu nelze u všech zvířat jasně určit, zejména pokud mezi podáním injekce a porážkou uplynula dlouhá doba. Přestože místa vpichu nemusejí být viditelná, koncentrace reziduí jsou i nadále nebezpečná pro lidskou spotřebu. Navíc údaje o depleci reziduí získané za využití přípravku, který byl vyvinut k označení místa vpichu díky obsaženému barvivu (oxid železitý) dokládají, že nebylo možné místa vpichu u všech zvířat jasně zjistit a zcela je odstranit.

Proto není odstranění míst vpichu na jatkách považováno za dostatečné opatření k řízení rizik, které by spolehlivě zabránilo konzumaci tkáně z místa vpichu.

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

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

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Selenan barnatý hraje důležitou roli v léčbě a prevenci nutriční svalové dystrofie (nemoci bílých svalů), nízké reprodukční schopnosti a neprosívání v důsledku nedostatku selenu.

Z dostupných přípravků představují injekční přípravky s dlouhodobým účinkem vhodnou alternativu, existují však i další možnosti:

- injekce obsahující seleničitan sodný nebo draselný, schválené pro koně, skot, ovce a prasata,
- intraruminální prostředky s dlouhodobým účinkem obsahující selenan sodný, schválené pouze pro skot⁴,
- doplňky stravy.

Vzhledem ke své formě jsou tyto alternativní přípravky k léčbě a prevenci onemocnění souvisejících s nedostatkem selenu v některých případech vyžadujících léčbu méně vhodné. Pro živočišnou výrobu by proto bylo nevýhodné, kdyby nebyly k dispozici injekční přípravky s dlouhodobým účinkem obsahující selenan barnatý.

Dostupné informace však svědčí o tom, že využití veterinárních léčivých přípravků obsahujících selenan barnatý podávaných subkutánně představuje významné ohrožení lidského zdraví v důsledku přetrvávajících reziduí selenu v místě vpichu. Opaření ke snížení rizik používaná v současné době nejsou z výše popsaných důvodů vhodná k zabránění riziku pro spotřebitele.

Přítomnost škodlivých reziduí v potravinách v koncentracích přesahujících množství považované za bezpečné není v EU přípustná. Opatření ke snížení rizik zavedená v současné době nejsou schopna zajistit spotřebitelům bezpečnost potravin pocházejících ze zvířat léčených injekčními přípravky s dlouhodobým účinkem obsahujícími selenan barnatý.

Při zvážení přínosu pro zdraví zvířat v prevenci a léčbě nedostatku selenu a rizik pro veřejné zdraví v důsledku reziduí v potravinách je poměr přínosů a rizik injekčních veterinárních léčivých přípravků s dlouhodobým účinkem obsahujících selenan barnatý považován za nepříznivý.

Proto výbor CHMP doporučil pozastavit stávající rozhodnutí o registraci všech injekčních veterinárních léčivých přípravků s dlouhodobým účinkem obsahujících selenan barnatý, dokud nebudou předloženy údaje zajišťující bezpečnost spotřebitele po použití přípravků.

4. Postup přezkoumání stanoviska

Poté, co výbor CVMP vydal dne 10. dubna 2013 stanovisko v tomto postupu přezkoumání, požádala společnost Cross Vetpharm Group Limited a Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) o jeho opětovné přezkoumání. Podrobné zdůvodnění žádosti o přezkoumání bylo předloženo dne 10. června 2013.

Přezkoumání stanoviska výboru CVMP z 10. dubna 2013 bylo zdůvodněno těmito argumenty:

- validita závěru založeného na studii biologické dostupnosti *in vitro*, že by biologicky dostupná rezidua selenanu barnatého činila až 5–10 % celkového množství reziduí (vyšší údaj platí pro nižší koncentrace),
- skutečnost, že k požití masa z míst vpichu injekce selenanu barnatého dojde ve vzácných případech, použití hodnoty přijatelného denního příjmu (ADI) jakožto relevantního vodítka

⁴ Přípravky obsahují také kobalt a měď.

týkajícího se zdraví při hodnocení rizik pro bezpečnost spotřebitele je tudíž sporné a vhodnější hodnotou by byla vypočtená LD₅₀,

- skutečnost, že injekce se podávají subkutánně, toto riziko omezuje a náhodné podání intramuskulární injekce je navíc velmi nepravděpodobné,
- závěry o biologické dostupnosti u ovcí odvozené ze studie, kterou provedli Archer a Judson (1994)³, nelze jednoduše extrapolovat na člověka,
- rizika by bylo možné dále zmírnit rozdělením dávky do dvou injekcí podaných do protilehlých stran krku; v praxi pak budou rizika snížena také díky tomu, že úřední veterinární lékaři pracující na jatkách uvidí skvrny pocházející z injekcí selenanu barnatého a zajistí, aby se příslušné oblasti tkáně zlikvidovaly,
- dalo by se očekávat, že závažné nežádoucí příhody v důsledku konzumace masa obsahujícího rezidua selenanu barnatého odhalí systémy farmakovigilance; skutečnost, že žádné takové příhody nebyly zjištěny, podporuje závěr, že místa vpichu injekcí selenanu barnatého nepředstavují ohrožení bezpečnosti spotřebitele.

Závěr výboru CVMP po přezkoumání stanoviska

Výbor CVMP při přezkoumání stanoviska posoudil podrobné zdůvodnění držitelů rozhodnutí o registraci a závěry výboru CVMP ke každému z výše uvedených bodů jsou shrnuty níže:

- přestože v souvislosti se studií biologické dostupnosti *in vitro* zazněla řada obav, výbor CVMP přijal celkový závěr studie a použil ve svých výpočtech biologicky dostupných reziduí údaj 5 %. Výbor CVMP nicméně zdůraznil, že závěry vycházející z této hodnoty by se měly posuzovat s obezřetností a že neexistuje jistota, pokud jde o přesnost odvozené hodnoty biologické dostupnosti pro odhad biologické dostupnosti *in vivo*,
- výbor CVMP uznal, že ke konzumaci masa z míst vpichu pravděpodobně dojde jen ve vzácných případech. Nicméně podle pokynu výboru CVMP pro rezidua v místě vpichu (EMA/CVMP/542/03)⁵ je u látek, pro něž není stanoven MRL pro sval, referenční hodnotou používanou v hodnocení reziduí v místě vpichu ADI. Navíc je sice pravda, že hodnota ADI je založena na opakované expozici, ale alternativa navržená držiteli rozhodnutí o registraci (tj. LD₅₀) není vhodná, protože představuje hodnotu, při níž se očekává 50% mortalita. Jakákoli referenční hodnota týkající se zdraví musí být schopna odrážet nezávažné nežádoucí účinky,
- výbor CVMP konstatoval, že pokyn pro rezidua v místě vpichu má stejnou platnost nezávisle na tom, zda se injekce podává subkutánně nebo intramuskulárně,
- výbor CVMP došel k závěru, že studii, kterou provedli Archer a Judson (1994)³, nelze použít za účelem stanovení biologické dostupnosti. Lze pouze předpokládat, že údaje získané v této studii nejsou v rozporu s údaji získanými *in vitro*. Proto se údaj 5% biologické dostupnosti i nadále považuje za vhodný k použití při výpočtech reziduí,
- co se týče možnosti rozdělení dávky do dvou injekcí a podání každé injekce do jedné strany krku, výbor CVMP usoudil, že rozdělení dávky do dvou injekcí problematiku související s biologicky dostupnými rezidui v žádném případě neřeší. Aby bylo zajištěno, že hladina selenu v jednom místě vpichu nepřekročí odhadovanou bezpečnou hladinu 0,3 mg/osobu/den, musel by maximální přijatelný objem pro dospělý skot činit 0,12 ml a pro podání celé dávky by bylo potřeba více než 80 injekcí. Pokud jde o připomínku, že místa vpichu injekce selenanu barnatého budou odříznuta a zlikvidována na jatkách, výbor CVMP usoudil, že by se tak zajisté stalo v případech, kdy jsou tato

⁵ 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

místa vpichu snadno rozpoznatelná, tedy v dostatečném časovém horizontu. Avšak nelze očekávat, že místa vpichu budou nalezena po měsících nebo dokonce letech po podání, tudíž není odříznutí místa vpichu považováno za zcela účinné opatření ke zmírnění rizik,

- výbor CVMP uznal, že lze očekávat, že extrémně závažné případy otravy v důsledku používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících selenan barnatý odhalí systémy farmakovigilance. Hodnocení bezpečnostních rizik pro spotřebitele musí nicméně vzít v úvahu veškeré možné nežádoucí účinky (nikoli pouze ty nejzávažnější), a je nepravděpodobné, že systémy farmakovigilance by tyto účinky odhalily. Obecně – jako je tomu i v tomto případě – nelze absenci jakýchkoli nežádoucích účinků na spotřebitele zdůvodnit pouze absencí farmakovigilančních údajů.

Po přezkoumání veškeré dokumentace předložené držiteli rozhodnutí o registraci dospěl výbor CVMP k závěru, že neexistuje dostatek vědeckých důvodů pro změnu jeho závěrů ze dne 10. dubna 2013 uvádějících, že poměr přínosů a rizik dotčených přípravků se považuje za nepříznivý a že by takové veterinární léčivé přípravky mohly představovat významné ohrožení lidského zdraví v důsledku přetrvávajících reziduí selenu v místě vpichu.

Na základě snížené horní tolerovatelné hranice (0,3 mg/osobu/den) pro příjem selenu, nových informací o biologické dostupnosti reziduí a dalších údajů o toxicitě u člověka se doporučuje přezkoumat stanovisko k MRL pro selenan barnatý za účelem ochrany lidského zdraví v souladu s článkem 11 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009.

Zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci a pozastavení stávajícího rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP vzal v úvahu všechny studie deplece, které shodně ukazují, že po podání doporučených dávek zůstává selenan barnatý v místech vpichu dlouhou dobu po podání a prakticky nedochází k žádné depleci reziduí z místa vpichu, což vede k vysokému obsahu selenanu barnatého v místě vpichu,
- výbor CVMP usoudil, že na základě nových informací ze studie *in vitro* simulující podmínky v gastrointestinálním traktu člověka je biologicky dostupných nejméně 5 % požitého selenu ze selenanu barnatého, jestliže je přítomen v běžných potravinách,
- výbor CVMP vzal v úvahu, že v současnosti nejsou zavedena opatření k řízení rizik za účelem zabránění konzumaci reziduí z místa vpichu a že je vzhledem k nedostatku informací a údajů k vyhodnocení takových opatření nebylo možné v rámci tohoto postupu určit,
- výbor CVMP usoudil, že poměr přínosů a rizik injekčních lékových forem s dlouhodobým účinkem obsahujících selenan barnatý pro všechna potravinová zvířata je nepříznivý, neboť tyto přípravky by mohly představovat významné ohrožení lidského zdraví,

výbor CVMP doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci a pozastavit stávající rozhodnutí o registraci pro injekční lékové formy s dlouhodobým účinkem obsahující selenan barnatý pro všechna potravinová zvířata (viz příloha I).

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou popsány v příloze III.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli poskytnout údaje a navrhnout opatření, která zajistí bezpečnost spotřebitele po použití uvedených přípravků, zejména:

1. musí být navržena vhodná opatření ke zmírnění rizik a musí být podpořena náležitými vědeckými údaji dokládajícími, že rezidua selenu v požitelných tkáních z ošetřených zvířat, včetně místa vpichu, která překračují horní tolerovatelnou hranici příjmu 0,3 mg/osobu/den, nevstoupí do potravního řetězce.

Je třeba poznamenat, že v případě návrhu na obarvení míst vpichu pomocí barviva musí být předloženy vhodné údaje potvrzující, že tento pigment zůstane viditelný v místě vpichu po přiměřenou dobu. To znamená, že barvivo musí mít stejné distribuční chování a dobu přetrvávání v tkáni jako selenan barnatý. Jak ukázaly předchozí studie, přetrvává selenan barnatý v místě vpichu po dlouhou dobu. Vhodnost pokrytého časového období musí být odůvodněna a také je třeba poskytnout pokyny ohledně identifikace a odstranění kontaminované oblasti místa vpichu.