

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, tagasivõtmise perioodide ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN)	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis	Soovituslik annus	Keeluaeg
Belgia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Tšehhi Vabariik	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Saksamaa ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate LA 5%	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Taani	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Eesti	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva

¹ Müügiluba ei ole antud

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN)	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis	Soovituslik annus	Keeluaeg
Hispaania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Prantsusmaa	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Iirimaa	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Iirimaa	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 mg Se kehamassi kg kohta vastavalt alljärgnevale: veised (täiskasvanud loomad): 6–10 ml veised (noorloomad): 3–8 ml vasikad: 1–2 ml	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Iirimaa	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN)	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviisid	Soovituslik annus	Keeluaeg
Leedu	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Läti	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Poola	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Rumeenia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Slovakkia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN)	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis	Soovituslik annus	Keeluaeg
Rootsi	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva
Ühendkuningriik	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Iirimaa	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Süstesuspensioon	50 mg/ml	Veised	Nahaalune süst	1 ml 50 kg kehamassi kohta	Liha ja söödavad koed: 31 päeva Piim: null päeva

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning müügiloa andmisest keeldumise
ja kehtivate müügilubade peatamise alused**

Kõigil toiduloomadel kasutatavate baariumsenaati sisaldavate pikatoimeliste süstitavate ravimvormide (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Baariumsenaati on aeglaselt vabaneva süstitava veterinaarravimina kasutatud seleenivaeguse ennetamiseks ja raviks veistel ning lammastel. Veterinaarravimit manustatakse subkutaanse süstena annuses 1 mg seleeni kehamassi kg kohta (mg/kg).

Seleen on nii loomadel kui ka inimestel asendamatu mikroelement, kuid on liigses koguses väga toksiline, samuti on seleeni ohutusvahemik elutegevuseks vajalike ja toksiliste annuste vaheline väga kitsas.

14. septembril 2011 tegi Saksamaa tarbijakaitse ja toiduohutuse riiklik amet taotluse algatada direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohane esildismenetlus kõigil toiduloomadel kasutatavate kõigi pikatoimeliste süstitavate baariumsenaati sisaldavate veterinaarravimite kohta. Saksamaa esitas küsimuse arutamiseks veterinaarravimite komiteele raske ohu tõttu inimestevahelisele, mille põhjustab kokkupuude süstekohas pärast pikatoimeliste baariumsenaati sisaldavate süstitavate veterinaarravimite kasutamist esinevate ravimijääkidega.

Esildise menetlemine algas 15. septembril 2011. Menetluses käsitleti 3 veterinaarravimit, millel oli kokku 18 riiklike menetlustega antud müügiluba või mille detsentraalse müügiloa taotluse menetlemine alles kestis. Detsentraalne menetlus lõppes esildismenetluse ajal ning kõikides riikides peale Saksamaa anti selle alusel riiklikud müügiloa. On oluline märkida, et esildismenetluse ajal võttis müügiloa hoidja vabatahtlikult tagasi müügiloa veterinaarravimi kasutamiseks lammastel. Seda veterinaarravimit esildismenetlus seetõttu ei käsitletud, ent toote andmed teatati veterinaarravimite komiteele ja neid arvestati hindamisel. Seega ei ole veterinaarravimite komitee teada praegu müügiluba mitte ühelgi pikatoimelisel baariumsenaati sisaldaval veterinaarravimil, mis on ette nähtud kasutamiseks lammastel.

Esildismenetluses käsitletavate kõigi veterinaarravimite loetelu on eespool I lisas.

2. Arutelu

Esildismenetluses käsitletavaid veterinaarravimeid manustatakse ühekordse subkutaanse süstena ja need sisaldavad 177,48 mg baariumsenaati süstesuspensiooni ml kohta, mis vastab 50 mg seleenile. Veistel kasutatakse seleeni annust 1 mg/kg, mistõttu vasikatele manustatakse veterinaarravimit kuni 2 ml (355 mg baariumsenaati, mis vastab 100 mg seleenile) ja täiskasvanud veistele kuni 10 ml (1775 mg baariumsenaati, mis vastab 500 mg seleenile).

Taust (jääkide piirnormid)

1999. aastal hindas veterinaarravimite komitee baariumsenaati, et kehtestada sellele määruse (EMÜ) nr 2377/90 kohane veterinaarravimijäägi piirnorm. Aastal 2000 lisati baariumsenaat veterinaarravimite komitee soovitusel alusel määruse (EMÜ) nr 2377/90 II lissasse (liikidena veised ja lambad) ning on pärast määrust (EMÜ) nr 2377/90 asendava määruse (EÜ) nr 470/2009 rakendamist loetletud määruse (EL) nr 37/2010 lisa tabelis 1 (liikidena veised ja lambad), kusjuures jääkide piirnorme ei nõuta. Hinnang põhines inimese hinnangulisel talutaval maksimaalsel ööpäevasel tarbimisel 0,6 mg seleeni inimese kohta ööpäevas (10 µg/kg) ning eeldusel, et baariumsenaadina manustatud seleeni suukaudne biosaadavus on väga väike (ehkki kvantitatiivne hinnang puudus). Olemasolevad

Jääkide andmed näitasid, et baariumseleni kogus süstekohas praktiliselt ei vähenenud. Jääkide piirnormide kokkuvõttest tuleb võtta meetmeid, et süstekohti ei kasutataks toiduks.

Euroopa Liidus määras toidu teaduskomitee 2000. aastal maksimaalseks talutavaks seleeni ööpäevaseks koguseks väiksema väärtuse, 0,3 mg seleeni inimese kohta ööpäevas (5 µg/kg), mida 2006. aastal kinnitas Euroopa Toiduohutusameti (EFSA) eritoidu, toitumise ja allergia komisjon. Peale selle on muutunud täielikumaks andmed, mille alusel hinnata baariumseleni manustatud seleeni suukaudset biosaadavust ning seleeni imendumise ja toksilisuse tõenäolisi metabolismiradu, samuti on lisandunud uusi andmeid seleeni ägeda toksilisuse kohta, eelkõige inimestel.

Jääkide andmed

Baariumseleni süstimise järel on seleeni jääke kõigis kudedes peale süstekoha vähe, alla määramispiiri või vähemalt oluliselt alla toksikoloogiliselt ohtliku taseme. Samas näitavad kõik süstekoha jääkide vähenemise uuringud ühtmoodi, et baariumseleni soovitatavate annustega toimuva ravi järel jäägid praktiliselt ei vähene, vaid püsivad süstekohas pikka aega. Veistel on süstekohas määratud jääkide sisaldus 30...119 päeva pärast süstimist olnud 77%...99% manustatud annusest.

Ühes jääkide vähenemise uuringus kasutati toodet, millele oli süstekoha tähistamiseks lisatud värvainet. Sellele vaatamata oli jääkide sisaldus süstekohas väga varieeruv, mille alusel võib oletada, et proove ei võetud täpselt süstekohast ega ühtmoodi. Samuti selgus uuringust, et seleenisaldus süstekohas oli suur ka veel üks aasta pärast ravi (kuni 53,229 mg/kg).

Kuigi jääkide sisalduse vähenemiskiirus on väike, on kõnealustele ravimitele kehtestatud veiste liha ja söödavate kudede suhtes keeluaeg 31 päeva (vt I lisa). Keeluaega teaduslik põhjendus ei ole teada, sest esildismenetluse ajal ei esitatud ülalmainitud veterinaarravimite kohta tootespetsiifilisi jääkide sisalduse vähenemise andmeid.

Toksilisus

Baariumseleni ei ole kehtestatud lubatava ööpäevase tarbimise kogust (ADI), kuid samas on seleeni kroonilise toksilisuse kohta olemas maksimaalse talutava tarbimise koguse kaks väärtust. Veterinaarravimite komitee pidas jääkide piirnormide kokkuvõttest sobivaks väärtuseks 0,6 mg seleeni inimese kohta ööpäevas. Hiljem kehtestas EFSA maksimaalse talutava koguse väärtuseks 0,3 mg seleeni inimese kohta ööpäevas, mida põhjendati inimestel toimunud kliinilise selenoosi uuringus saadud täheldatava toimeteta annuse (NOEL) väärtusega 850 µg ööpäevas.

Ägeda toksilisuse suhtes viidatakse uuringutele, kus on mõõdetud LD₅₀-väärtusi. Põhimõtteliselt ei saa suurust LD₅₀ kasutada tarbijaohutuse hindamisel toksilisuse arvutamiseks, sest LD₅₀ iseloom on väga range (annus, mis põhjustab poolte katseloomade surma). Tarbijaohutuse jaoks on asjakohased mis tahes kõrvaltoimed, ka kerged, mistõttu ohutu annuse võimalik lähteväärtus on selline, kus eeldatavasti puuduvad kõrvaltoimed (NO(A)EL). Samas puudusid käesoleval juhul tundlikematel akuutse toksilisuse tulemusnäitajatel põhinevad akuutse toksilisuse andmed. Seleni ja seleniidi LD₅₀-väärtused rottidel ja hiirtel on enamasti vahemikus ligikaudu 1 kuni 10 mg/kg. Ka inimeste kohta on andmeid raske akuutse toime kohta seleeni 5...22,3 mg/kg suukaudsete annuste korral (naatriumseleniidi või naatriumseleniina), mis osadel juhtudel oli fataalne.

Seleeni suukaudne biosaadavus manustamisel baariumseleniina

On esitatud andmed, et hinnata seleeni suukaudset biosaadavust pärast baariumseleni jääke sisaldava toidu manustamist. Jääkide piirnormi hindamise ajal olemas olnud andmete alusel eeldati, et biosaadav fraktsioon on väga väike. Nüüd on veterinaarravimite komiteele esitatud *in vitro* uuringu andmed, milles matkiti inimese seedetrakti tingimusi. Uuringus leiti, et vähemalt 5–10%

baariumselenaadina manustatud seleenist on biosaadav, kui see sisaldub tavapärasel toidus. See väärtus on palju suurem, kui eeldati jääkide piirnormi otsustamise ajal.

Selle *in vitro* uuringu tulemusi toetavad ka teoreetilised kaalutlused, mis põhinevad baariumselenaadil füüsikalise-keemilistel omadustel ja näitavad, et suukaudne baariumselenaat võib põhjustada oluliste seleenikoguste biosaadavuse – konstantsel lahustuvuskorrutisel põhineva lihtsa teoreetilise hinnangu alusel võib süstekoha jääkide manustamine tekitada seedetraktis ekspositsiooni biosaadava seleeniga kontsentratsioonis 15 mg/l (3% süstekoha seleenikogusest). See miinimumhinnang ei arvestanud, et happelises keskkonnas (maomahl) ja sulfaatioonide juuresolekul (keskmine tarbimine toiduga 500 mg inimese kohta ööpäevas (WHO, 2004))² võib lahustuvus oluliselt suureneeda.

Olulise biosaadavuse võimalust kinnitab ka lammastel toimunud *in vivo* uuring (Archer ja Judson, 1994)³. Uuringus leiti, et suukaudne baariumselenaat (annuses 100 mg või 250 mg looma kohta ehk süstekohas sisalduvaga sarnane kogus) imendus seedetraktist ja oli biosaadav. Samas ei võimaldanud uuringu ülesehitus hinnata seleeni biosaadavat fraktsiooni, mistõttu saab neid andmeid pidada üksnes toetavaks.

Riskide iseloomustus

Kui võrrelda seleeni hinnangulisi biosaadavaid annuseid pärast süstekoha manustamist toiduga, on näha, et seleeni annused ületavad tunduvalt toksilisuse piirväärtusi. Lähtudes EFSA määratud maksimaalsest talutavast tasemest 0,3 mg seleeni inimese kohta ööpäevas võib järeldada, et ühe süstekoha biosaadav fraktsioon 5% (25 mg) ületab piirväärtust üle 80 korra. Kuivõrd kõige väiksem LD₅₀-väärtus on võimalikust tarbijaekspositsioonist ainult 10 korda suurem, on ilmne, et ka süstekoha fraktsioon võib koos toiduga manustamisel tekitada toksilise toime.

Riskiohjamismeetmed

Praegu puuduvad adekvaatsed riskivähendamismeetmed, et välistada süstekoha jääkide sattumine toiduahelasse.

31-päevane keeluaeg ei taga süstekoha jääkide vähenemist ohutu tasemeni, sest baariumselenaadil jäägid püsivad süstekohas kaua ja toiduga tarbimise korral tekitavad biosaadavat suukaudset seleeni. Praegu ei ole võimalik kehtestada nendele veterinaaravimitele asjakohast keeluaega.

Mürgistamata süstekohad ei ole kõigil loomadest selgelt eristatavad, eriti kui süstimine toimub kaua enne looma tapmist. Kuigi süstekohti ei pruugi olla enam näha, on neis endiselt ravimijääke koguses, mis on toiduga tarbimisel inimesele ohtlik. Samuti ei olnud süstekohad kõigil loomadest selgelt näha ja neid ei saanud täielikult eemaldada ka uuringus, kus kasutati veterinaaravimit, millele süstekoha märkimiseks oli lisatud spetsiaalset värvainet (raud(III)oksiidi).

Süsteekoha eemaldamist tapamajas ei saa seega pidada piisavaks riskiohjamismeetmeks, mis välistaks süstekoha kudede tarbimise toiduks.

3. Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Baariumselenaadil on oluline roll seleenivaegusest tingitud toitumusliku lihaskuderoofia (toitumusliku müopaatia), vähese reproduktiivjõudluse ja puuduliku kaalu tõttu ravis ja ennetamisel.

Olemasolevatest toodetest on pikatoimelisi süstitavaid ravimvorme mugav kasutada, aga olemas on ka alternatiive, näiteks järgmisi:

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.

- naatrium- või kaaliumseleniiti sisaldavad süstelahused, mis on heaks kiidetud kasutamiseks hobustel, veistel, lammastel ja sigadel;
- naatriumselenaati sisaldavad pikatoimelised intraruminaalsed ravivahendid, mis on heaks kiidetud kasutamiseks üksnes veistel⁴;
- söödalisandid.

Koostise tõttu on nende alternatiivsete seleenivaegusest tingitud haiguste ravi ja ennetamise toodete kasutamine mõningatel ravi vajavatel juhtudel ebamugavam, mille tõttu tekitaks baariumselenaadi pikatoimeliste süstitavate ravimvormide kadumine turult loomakasvatajatele probleeme.

Samas näitavad olemasolevad andmed, et baariumselenaati sisaldavate subkutaansete veterinaarravimite kasutamine võib seleenijääkide süstekohas püsimise tõttu raskelt ohustada inimest. Ülalkirjeldatud põhjustel ei ole praegu kasutatavad riskivähendamismeetmed tarbijariskide ennetamiseks sobivad.

Euroopa Liidus ei ole vastuvõetav, et toidus esineks kahjulikke veterinaarravimijääke ohutut väärtust ületavas kontsentratsioonis. Praegused riskivähendamismeetmed ei ole sobivad, et tagada baariumselenaati sisaldavate pikatoimeliste süstitavate veterinaarravimitega ravitud loomadelt pärineva toidu ohutus tarbijatele.

Kui võrrelda seleenivaeguse ravi ja ennetamise kasulikkust loomatervisele võimaliku riskiga rahvatervisele toidus esinevate veterinaarravimijääkide tõttu, on baariumselenaati sisaldavate pikatoimeliste süstitavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal negatiivne.

Veterinaarravimite komitee soovitas seepärast peatada kõigi baariumselenaati sisaldavate pikatoimeliste süstitavate veterinaarravimite kehtivad müügiloa, kuni esitatakse andmed, mis kinnitavad tarbijate ohutust pärast selliste toodete kasutamist.

4. Taasläbivaatamise menetlus

Pärast veterinaarravimite komitee 10. aprilli 2013 arvamust esildismenetluse kohta nõudsid ettevõtted Cross Vetpharm Group Limited ja Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) veterinaarravimite komitee arvamuse taasläbivaatamist. Taasläbivaatamise üksikasjalikud põhjendused esitati 10. juunil 2013.

Veterinaarravimite komitee 10. aprilli 2013 arvamuse taasläbivaatamise põhjendused keskendusid järgmistele argumentidele:

- Biosaadavuse *in vitro* uuringul põhineva järgmise järelduse usaldusväärsus: leiti, et baariumselenaadi biosaadavaid jääke on kõigest jääkidest 5–10% (suurem väärtus kehtib väiksema kontsentratsiooni korral).
- Asjaolu, et baariumselenaadi süste kohtade tarbimist toiduna toimub harva, mistõttu lubatava ööpäevase tarbimise koguse (ADI) kasutamine asjakohase tervisepõhise suunisväärtusena tarbijate ohutuse hindamisel on küsitav, ja et kohasem näitaja oleks arvutuslik LD₅₀.
- Asjaolu, et subkutaanne manustamine vähendab riski; samuti on juhuslik intramuskulaarne manustamine väga ebatõenäoline.
- Publikatsiooni Archer ja Judson (1994)³ uuringu järeldusi biosaadavuse kohta lammastel ei saa otseselt üle kanda inimestele.

⁴ Sisaldavad ka koobaliti ja vaske.

- Riske saab veelgi vähendada, kui jagada annus kaheks süsteks, mis manustatakse teine teisele poole kaela. Praktikas vähendavad riski ka tapamajade veterinaararstid, kes näevad baariumseleniadi manustamisest tingitud koekahjustusi ja tagavad, et need koepiirkonnad hävitatakse.
- Eeldatavasti tuvastavad ravimiohutuse järelevalve süsteemid baariumseleniadi jääke sisaldava liha tarbimisest tingitud rasked kõrvaltoimed. Selliste juhtumite puudumine kinnitab järeldust, et baariumseleniadi süstekohad ei ohusta tarbijaohutust.

Veterinaarravimite komitee järeldused pärast taasläbivaatamist

Veterinaarravimite komitee vaatas üle taasläbivaatamise üksikasjalikud põhjendused. Komitee järeldused iga argumendi kohta on kokkuvõttes järgmised:

- Kuigi biosaadavuse *in vitro* uuringu suhtes esitati mitu kahtlust, nõustus komitee uuringu üldjäreldusega ja kasutas biosaadavate ravimijääkide arvutustes väärtust 5%. Komitee rõhutas siiski, et sellel väärtusel põhinevatesse järeldustesse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest sel teel saadud biosaadavuse väärtus *in vivo* biosaadavuse prognoosimisel on tundmatu täpsusega.
- Komitee nõustus, et baariumseleniadi süstekohtade tarbimist toiduna esineb tõenäoliselt harva. Samas tuleb veterinaarravimite komitee koostatud süstekoha ravimijääkide suunise (EMA/CVMP/542/03)⁵ järgi tavaliselt kasutada selliste ainete korral, millel puudub jääkide piirnorm lihases, kasutada süstekoha ravimijääkide hindamisel suunisväärtusena lubatavat ööpäevase tarbimise kogust (ADI). Kuigi ADI põhineb korduval kokkupuutel, ei ole müügiloo hoidjate pakutud alternatiivne läviväärtus (LD₅₀) sobiv, sest selle väärtuse korral eeldatakse 50% suremust. Mis tahes tervisepõhine suunisväärtus peab arvestama ka mitteraskeid kõrvaltoimeid.
- Komitee märkis, et süstekoha veterinaarravimijääkide suunis kehtib ühtmoodi nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse süste korral.
- Komitee järeldas, et publikatsiooni Archer ja Judson (1994)³ uuringu alusel ei saa biosaadavust määrata. Arvestada saab ainult seda, et uuringu andmed ei ole vastuolus *in vitro* andmetega. 5% biosaadavuse väärtust võib seetõttu pidada ravimijääkide arvutamisel siiski asjakohaseks.
- Annuse kaheks teine teisele poole kaela manustatavaks süsteks jagamise võimaluse suhtes järeldas komitee, et see ei lahenda biosaadavate seleenijääkide ohutu koguse küsimust. Et tagada, et seleenikogus igas süstekohas ei ületaks hinnangulist ohutut kogust 0,3 mg inimese kohta ööpäevas, oleks igas süstekohas maksimaalne lubatav kogus täiskasvanud veise korral 0,12 ml, mis tähendab, et täisannuse manustamiseks tuleks teha üle 80 süste. Väite kohta, et baariumseleniadi süstekohad eemaldatakse tapamajas ja kõrvaldatakse, järeldas komitee, et see toimub juhul, kui süstekohad on veel eristatavad, st peagi pärast süstimist. Ei või eeldada, et süstekohad oleksid eristatavad ka mitu kuud või mitu aastat pärast süstimist. Järelikult ei saa ka süstekohtade eemaldamist pidada täiesti efektiivseks riskivähendamismeetmeks.
- Komitee nõustub, et ravimiohutuse järelevalve süsteemid eeldatavasti tuvastavad baariumseleniadi jääke sisaldava liha tarbimisest tingitud üliraske mürgistuse juhud. Samas tuleb tarbijate ohutuse hindamisel arvestada kõiki võimalikke kõrvaltoimeid (mitte üksnes kõige raskemaid), mida ravimiohutuse järelevalve süsteemid tõenäoliselt ei tuvasta. Üldiselt, nagu ka praegusel juhul, ei saa ravimiohutuse järelevalve andmete puudumisega põhjendada, et tarbijatel puuduvad kõrvaltoimed.

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

Pärast müügiloa hoidjate esitatud kõigi dokumentide läbivaatamist järeldas veterinaarravimite komitee, et puuduvad piisavad teaduslikud põhjendused, et muuta veterinaarravimite komitee 10. aprilli 2013 üldjäreldusi, et kõnealuste toodete kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne ning need veterinaarravimid võivad seleenijääkide süstekohas püsimise tõttu raskelt ohustada inimest.

Arvestades seleenitarbimise maksimaalse talutava koguse vähendatud väärtust (0,3 mg inimese kohta ööpäevas), uusi andmeid ravimijääkide biosaadavuse ja lisatoksilisuse kohta inimesel, on inimeste kaitsmiseks vaja üle vaadata arvamus baariumseleni jääkide piirnormi kohta, vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklile 11.

Müügiloa andmisest keeldumise ja kehtivate müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee järeldas, et kõik veterinaarravimijääkide vähenemise uuringud näitavad järjepidevalt, et pärast ravi soovitatavate annustega püsib manustatud baariumseleni süstekohas kaua ja jääkide sisaldus süstekohas aja jooksul praktiliselt ei vähene, mistõttu baariumseleni sisaldus süstekohas on suur;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et inimese seedetrakti tingimusi matkiva uue *in vitro* uuringu andmetel on biosaadav vähemalt 5% baariumselenina manustatud seleenist, kui see sisaldub tavapärasel toidus;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et praegu puuduvad riskivähendamismeetmed, mis välistaksid ravimijäägid süstekohas, ja selliseid meetmeid ei olnud võimalik teada ja piisavate andmete puudumise tõttu tuvastada ka käesolevas menetluses;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et toiduloomadel kasutatavate pikatoimeliste baariumseleni sisaldavate süstitavate ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne, sest need tooted võivad raskelt ohustada inimest,

soovib veterinaarravimite komitee keelduda kõigil toiduloomadel kasutatavate pikatoimeliste baariumseleni sisaldavate süstitavate ravimvormide (vt I lisa) müügiloa andmisest ja peatada nende kehtivad müügiload.

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused on esitatud III lisas.

III lisa

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused

Liikmesriikide pädevad asutused, kelle tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmise tingimuse.

Müügiloa hoidjad peavad esitama andmed ja pakkuma meetmed, mis tagavad tarbijate ohutuse pärast eespool nimetatud veterinaarravimite kasutamist, pidades eelkõige silmas järgmist:

1. Müügiloa hoidjad peavad esitama sobivad riskivähendamismeetmed, mis tuginevad asjakohastele teaduslikele andmetele, mis tõendavad, et seleenijäägid ravitud loomade söödavates kudedes (sealhulgas süstekohas), mis ületavad maksimaalse talutava koguse 0,3 mg inimese kohta ööpäevas, ei satu toiduahelasse.

NB! Kui süstekohtade märgistamiseks kasutatakse värvainet, tuleb esitada sobivad andmed, mis kinnitavad, et värvaine püsib süstekohas vajaliku aja. See tähendab, et värvaine peab jaotuma ja püsima organismis samamoodi kui baariumselenaat. Varasemate uuringute andmetel püsib baariumselenaat süstekohas kaua. Värvaine koes püsimise aja sobivus peab olema põhjendatud ning samuti tuleb selgitada, kuidas tuvastada saastunud süstekoha ja seda eemaldada.