

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä, varoajasta ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti	Suosittelu annos	Varoaika
Belgia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Tšekki	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Saksa ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate LA 5%	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Tanska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Viro	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.

¹ Myyntilupaa ei myönnetty

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Antoreitti	Suosittelun annos	Varoaika
Espanja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensiön inyectable para bovino	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Ranska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Irlanti	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlanti	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 mg seleeniä painokiloa kohden seuraavasti: Naudat (täysi-ikäiset): 6–10 ml Naudat (nuoret): 3–8 ml Vasikat: 1–2 ml	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Irlanti	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Liettua	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Antoreitti	Suosittelun annos	Varoaika
Latvia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Puola	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Romania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Slovakia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Ruotsi	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.
Yhdistynyt kuningaskunta	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanti	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektioneste, suspensio	50 mg/ml	Naudat	Ihonalainen injektio	1 ml 50 painokiloa kohden	Liha ja sisäelimet: 31 päivää Maito: Nolla päivää.

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan epäamiselle ja nykyisten myyntilupien peruuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee kaikille tuotantoeläimille tarkoitettuja bariumsenaattia sisältäviä pitkävaikutteisia injektoitavia lääkemuitoja (ks. liite I)

1. Johdanto

Bariumsenaattia on käytetty hitaasti vapautuvissa injektoitavissa eläinlääkevalmisteissa, jotka on tarkoitettu nautojen ja lampaiden seleenipuutosten hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Sitä annetaan ihonalaisena injektiona, ja annos on 1 mg seleeniä painokiloa kohden.

Seleeni on tärkeä mikroravinne niin eläimille kuin ihmisillekin, mutta se on hyvin myrkyllistä liian suurina annoksina, ja elintärkeän ja myrkyllisen annoksen välinen turvallisuusmarginaali on hyvin pieni.

Saksan kuluttajansuoja- ja elintarviketurvallisuusvirasto toimitti 14. syyskuuta ilmoituksen menettelystä 2011 direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisesti, joka koski kaikkia kaikille tuotantoeläimille tarkoitettuja bariumsenaattia sisältäviä pitkävaikutteisia injektoitavia lääkemuitoja. Saksa siirsi asian eläinlääkekomitealle, sillä altistuminen pitkävaikutteisten bariumsenaattia sisältävien injektoitavien eläinlääkkeiden injektiokohdassa oleville jäämille aiheuttaa vakavan riskin ihmisten terveydelle.

Lausuntopyyntömenettely aloitettiin 15. syyskuuta 2011. Menettely koski kolmea eläinlääkettä, joille on myönnetty 18 myyntilupaa kansallisesti tai joita koskevat hakemukset olivat vireillä hajautetussa menettelyssä. Hajautettu menettely saatettiin päätökseen lausuntopyyntömenettelyn aikana, ja kansalliset myyntiluvat myönnettiin muualla paitsi Saksassa. On pantava merkille, että myyntiluvan haltija peruutti vapaaehtoisesti lampaille hyväksytyä eläinlääkettä koskevat myyntiluvat lausuntopyyntömenettelyn aikana. Kyseinen valmiste suljettiin pois lausuntopyyntömenettelystä, mutta tässä arvioinnissa huomioitiin tiedot, jotka eläinlääkekomitea (CVMP) oli valmisteesta saanut. Eläinlääkekomitean tietojen mukaan tällä hetkellä ei ole yhtään hyväksyttyä pitkävaikutteista bariumsenaattia sisältävää injektoitavaa valmistetta, jonka kohde-eläinlajeina ovat lampaat.

Täydellinen luettelo kaikista eläinlääkkeistä, joita tämä lausuntopyyntömenettely koski, on annettu jäljempänä liitteessä I.

2. Käsittely

Eläinlääkevalmisteet, joita lausuntopyyntömenettely koskee, annetaan kerta-injektiona ihon alle, ja yksi millilitra suspensiota injektiota varten sisältää 177,48 mg bariumsenaattia, mikä vastaa 50 mg:aa seleeniä. Naudoille annettava hoitoannos on 1 mg seleeniä painokiloa kohden, jolloin vasikoiden annokseksi tulee 2 ml (eli 355 mg bariumsenaattia, mikä vastaa 100 mg:aa seleeniä) ja täysi-ikäisten nautojen annokseksi enintään 10 ml (eli 1 775 mg bariumsenaattia, mikä vastaa 500 mg:aa seleeniä).

Taustaa (jäämien enimmäismäärä)

Eläinlääkekomitea arvioi bariumsenaattia vuonna 1999 asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaista jäämien enimmäismäärän vahvistamista koskevan hakemuksen yhteydessä. Vuonna 2000 bariumsenaatti lisättiin eläinlääkekomitean suosituksen jälkeen asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen II nautojen ja lampaiden osalta, ja kun asetus N:o 2377/90 korvattiin myöhemmin asetuksella (EY) N:o 470/2009, bariumsenaatti lisättiin asetuksen (EU) N:o 37/2010 liitteen taulukkoon I, jonka mukaan jäämien enimmäismäärää (MRL) ei sovelleta nautoihin ja lampaisiin. Tämä arviointi perustui arvioituun siedettyyn enimmäispäiväsaantiin, joka on ihmisillä 0,6 mg seleeniä

henkilöä kohden vuorokaudessa (10 µg/painokilo), ja oletukseen siitä, että bariumselenaatista saadun seleenin oraalinen biologinen hyötyosuus on hyvin pieni (joskaan määrällistä arviota ei ole tehty). Käytettävissä olevat tiedot jäämistä viittasivat siihen, että bariumselenaatti ei poistu käytännössä lainkaan injektiokohdasta. MRL-yhteenvetoraportissa todettiin, että olisi syytä määrittää toimet, joilla injektiokohtien käyttämistä ravinnoksi voidaan välttää.

Elintarvikealan tiedekomitea määrittä vuonna 2000 seleenin siedetyn saannin ylärajaksi EU:ssa 0,3 mg seleeniä henkilöä kohden vuorokaudessa (5 µg/painokilo), ja tämä madallettu arvo vahvistettiin Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) erityisruokavaliovalmisteita, ravitsemusta ja allergioita käsittelevässä tiedelautakunnassa vuonna 2006. Lisäksi tietoja, joiden perusteella voidaan arvioida bariumselenaatista saadun seleenin oraalista biologista hyötyosuutta ja sen todennäköistä kertymää ja reittejä, joiden kautta toksisuus siirtyy suun kautta nauttimisen jälkeen, on täydennetty, ja seleenin akuutista myrkyllisyydestä etenkin ihmisille on saatavana lisää tietoa.

Jäämiä koskevat tiedot

Bariumselenaatti-injektion jälkeen seleenijäämät kudoksissa ovat injektiokohtaa lukuun ottamatta pieniä, havaitsemattomia tai ainakin paljon alle toksikologiselta kannalta merkittävän tason. Sen sijaan kaikki jäämien poistumista koskevat tutkimukset osoittavat yhdenmukaisesti, että bariumselenaatin suositellun hoitoannoksen jälkeen jäämät eivät poistu injektiokohdasta käytännöllisesti katsoen lainkaan, joten jäämät säilyvät injektiokohdassa pitkään. Naudoilta injektiokohdasta kerätyt jäämät vastasivat 77–99:ää % injisoidusta annoksesta 30–119 päivää injektion jälkeen.

Toisessa jäämien poistumista käsittelevässä tutkimuksessa käytettiin väriainetta, jolla merkittiin injektiokohta. Siitä huolimatta jäämäpitoisuudet injektiokohdassa vaihtelivat suuresti, mikä viittaa siihen, että todellista injektiokohtaa ei onnistuttu tunnistamaan näytteenotossa tarkasti ja yhdenmukaisesti. Tutkimus osoitti myös, että suuria seleenimääriä (enintään 53,229 mg/kg) löytyi injektiokohdasta jopa vuoden kuluttua hoidosta.

Vaikka jäämät poistuvat hitaasti, asianomaisten eläinlääkkeiden (ks. liite I) nautojen lihan ja sisäelinten suositelluksi varoajaksi on määritetty 31 päivää. Tämän varoajan tieteelliset perusteet eivät ole tiedossa, sillä edellä mainituista eläinlääkkeistä ei toimitettu valmistekohtaisia jäämien poistumista koskevia tietoja tässä menettelyssä.

Toksisuus

Bariumselenaatille ei ole määritetty hyväksyttävää päiväsaantia (ADI), mutta kroonista toksisuutta varten on käytettävissä kaksi eri ylärajaa seleenin siedetyille saannille. Eläinlääkekomitean MRL-yhteenvetoraportissa ilmoitettua arvoa 0,6 mg seleeniä henkilöä kohden vuorokaudessa pidettiin tuohon aikaan asianmukaisena. EFSA asetti sen jälkeen siedetyn saannin ylärajaksi 0,3 mg seleeniä henkilöä kohden päivässä. Määrä perustui ihmisillä tehtyyn tutkimukseen, jossa saatiin kliinisen selenoosin osalta annokseksi ilman havaittavaa vaikutusta 850 µg päivässä.

Akuutin toksisuuden osalta viitataan tutkimuksiin, joissa mitattiin LD₅₀-arvoja. LD₅₀-arvoja ei periaatteessa hyväksytä päätetapahtumiksi, joiden pohjalta tehtyjen laskelmien perusteella arvioidaan toksisuutta kuluttajalle koituvan riskin kannalta, sillä LD₅₀ on hyvin vakava päätetapahtuma (jossa puolet koe-eläimistä kuolee). Kuluttajien turvallisuuden kannalta kaikki haittavaikutukset ovat oleellisia, mukaan lukien lievät haittavaikutukset, joten viiteannoksen on oltava tasolla, jolla ei odoteta lainkaan haittavaikutuksia. Tässä tapauksessa ei kuitenkaan ollut saatavissa akuuttia toksisuutta koskevia tietoja, jotka perustuvat herkempiin akuutteihin päätetapahtumiin. Rotilla ja hiirillä selenaatin ja seleniitin LD₅₀-arvot ovat yleensä luokkaa 1–10 mg painokiloa kohden. Myös ihmisiä koskevissa tiedoissa on näyttöä siitä, että suun kautta otettu annos 5–22,3 mg seleeniä painokiloa kohden (natriumseleniitinä tai natriumselenaattina) aiheuttaa vakavia akuutteja vaikutuksia, joista osa johtaa kuolemaan.

Bariumselenaatista saadun seleenin oraalinen biologinen hyötyosuus

Toimitetuissa tiedoissa on arvioitu seleenin oraalista biologista hyötyosuutta bariumselenaatin jäämien nauttimisen jälkeen. Enimmäisjäämäpitoisuuksien arvioinnin aikana käytettävissä olevien tietojen perusteella oletettiin, että käytettävissä oleva osuus olisi hyvin pieni. Eläinlääkekomitealle on sittemmin esitetty tietoja *in vitro* -tutkimuksesta, jossa simuloitiin ihmisen maha-suolikanavassa vallitsevia olosuhteita. Tämä tutkimus osoittaa, että vähintään 5–10 % bariumselenaatista saadusta seleenistä on biologisesti käytettävissä, kun sitä esiintyy tavanomaisessa ravintomatriisissa. Luku on paljon suurempi kuin enimmäisjäämäpitoisuuksista päätettäessä oletettiin.

In vitro -tutkimuksen löydöksiä tukevat teoreettiset näkökohdat, jotka perustuvat bariumselenaatin fyysis-kemiallisiin ominaisuuksiin, viittaavat johdonmukaisesti siihen, että suun kautta saadusta bariumselenaatista voi olla biologisesti käytettävissä oleellisia määriä seleeniä eli että injektio kohdassa olevien jäämien nauttiminen johtaa liukoisuustuloon perustuvan yksinkertaisen teoreettisen arvion mukaan altistumiseen noin 15 mg:lle biologisesti käytettävissä olevaa seleeniä (eli 3 %:lle injektio kohdan seleeniannoksesta) jokaista suolistossa olevaa vesilitraa kohden. Tässä alarajan arviossa ei huomioitu sitä, että liukoisuus voi lisääntyä merkittävästi happamissa pH-olosuhteissa (mahahappo) ja kun elimistössä on sulfaatti-ioneja (keskimääräinen saanti ravinnon mukana 500 mg/henkilö/vrk (WHO, 2004))².

Viitteitä merkittävästä oraalista biologisesta hyötyosuudesta tuki myös lampailla tehty *in vivo* -tutkimus (Archer and Judson, 1994)³. Tutkimus osoitti, että suun kautta saatu bariumselenaatti (annos 100 mg tai 250 mg eläintä kohden, mikä vastaa injektio kohdassa esiintyviä määriä) imeytyi ja oli biologisesti käytettävissä maha-suolikanavassa. Kyseisen tutkimuksen tutkimusasetelma ei kuitenkaan mahdollistanut biologisesti käytettävissä olevan seleeniosuuden arviointia, joten tiedot ovat ainoastaan tukevia.

Riskien luonnehdinta

Seleenin arvioitujen annosten, jotka ovat biologisesti käytettävissä injektio kohdan nauttimisen jälkeen, vertailu osoittaa, että seleenin määrät ylittävät toksikologiset kynnykset selvästi. EFSA:n määrittämän siedetyn saannin ylärajan 0,3 mg seleeniä henkilöä kohden vuorokaudessa perusteella voidaan päätellä, että jos yhden injektio kohdan biologisesti käytettävissä oleva osuus on 5 % (25 mg), viitearvo ylittyy yli 80-kertaisesti. Kun otetaan huomioon, että pienin LD₅₀-arvo on alle kymmenen kertaa kuluttajan mahdollinen altistus, on selvää, että myös injektio kohdan osan nauttiminen ravinnoksi voi aiheuttaa toksisuutta.

Riskinhallintatoimet

Riittäviä riskejä lieventäviä toimia, joilla vältetään injektio kohdan jäämien siirtyminen ravintoketjuun, ei tällä hetkellä ole.

31 päivän varoaika ei takaa, että jäämät injektio kohdassa ovat pienentyneet turvalliselle tasolle, sillä bariumselenaatin jäämät säilyvät injektio kohdissa pitkään ja nautittuna niistä saadaan biologisesti käytettävissä olevaa seleeniä. Tällä hetkellä näitä eläinlääkevalmisteita varten ei voida asettaa asianmukaisia varoaikoja.

Merkitsemättömiä injektio kohtia ei voida tunnistaa selkeästi kaikissa eläimissä varsinkaan, jos injektion ja teurastuksen välissä on pitkä aika. Vaikka injektio kohdat eivät välttämättä ole näkyvissä, jäljellä on vielä niin paljon jäämiä, että injektio kohta ei ole ihmisravintona turvallinen. Lisäksi injektio kohtia ei

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

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

voitu tunnistaa selvästi kaikissa eläimissä ja poistaa kokonaan, kun jäämien poistumista käsitteleviä tietoja kerättiin käyttämällä injektiokohdan värjäämiseen tarkoitettua väriainetta (rautaoksidia).

Tästä syystä injektiokohtien poistamista teurastamoissa ei pidetä riittävänä riskinhallintatoimena, jolla voitaisiin luotettavasti estää injektiokohdan kudosten nauttiminen ravinnoksi.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Bariumselenaatilla on tärkeä tehtävä seleenin puutteesta johtuvan ravitsemusperäisen lihasdystrofian, heikon lisääntymistehon ja kunnan heikkenemisen hoidossa ja ehkäisyssä.

Pitkävaikutteiset injektoitavat valmisteet ovat helppokäyttöisiä, mutta käytettävissä ovat myös seuraavat vaihtoehdot:

- natrium- tai kaliumseleniittiä sisältävät injektiot, joiden käyttö on hyväksytty hevosille, naudoille, lampaille ja sioille
- natriumselenaattia sisältävät pitkävaikutteiset depotbolit, joiden käyttö on hyväksytty vain naudoille⁴
- lisäravintoaineet.

Nämä vaihtoehtoiset seleeninpuutokseen liittyvien tautien hoitoon ja ehkäisyyn tarkoitetut valmisteet eivät ole lääkemuotonsa vuoksi yhtä helppokäyttöisiä joissakin hoitoa vaativissa tapauksissa. Siksi pitkävaikutteisten bariumselenaattia sisältävien injektoitavien valmisteiden puute on karjanhoidon näkökulmasta valitettavaa.

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että ihon alle annettavat bariumselenaattia sisältävät lääkevalmisteet voivat aiheuttaa merkittävän riskin ihmisten terveydelle, sillä seleenijäämät säilyvät injektiokohdassa pitkään. Tällä hetkellä käytössä olevat riskejä lieventävät toimet eivät edellä mainituista syistä sovellu kuluttajille koituvan riskin ehkäisyyn.

Haitallisten jäämien esiintyminen ravinnossa suurempina pitoisuuksina kuin on turvallista ei ole luovallista EU:ssa. Tämänhetkisinä riskejä lieventävillä toimilla ei voida varmistaa kuluttajien turvallisuutta, kun ravinto on peräisin eläimistä, joita on hoidettu bariumselenaattia sisältävillä pitkävaikutteisilla injektoitavilla valmisteilla.

Kun punnitaan seleenipuutosten ehkäisyyn ja hoidon vaikutusta eläinten terveydelle ja ravinnossa olevien jäämien aiheuttamaa riskiä kansanterveydelle, pitkävaikutteisten bariumselenaattia sisältävien injektoitavien eläinlääkkeiden hyöty-riskisuhdetta pidetään kielteisenä.

Siksi eläinlääkekomitea suositteli kaikkien pitkävaikutteisten bariumselenaattia sisältävien injektoitavien eläinlääkkeiden nykyisten myyntilupien peruuttamista, kunnes saadaan tietoja, joiden perusteella voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus valmisteiden käytön jälkeen.

4. Uudelleenarviointimenettely

Eläinlääkekomitea antoi 10. huhtikuuta 2013 lausunnon tästä lausuntopyyntömenettelystä, minkä jälkeen Cross Vetpharm Group Limited ja Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) pyysivät eläinlääkekomitean lausunnon uudelleenarviointia. Yksityiskohtaiset perusteet uudelleenarvioinnille toimitettiin 10. kesäkuuta 2013.

Eläinlääkekomitean 10. huhtikuuta 2013 antaman lausunnon uudelleenarviointia perusteltiin seuraavasti:

⁴ Valmisteet sisältävät myös kobolttia ja kuparia

- biologista hyötyosuutta koskevaan *in vitro* -tutkimukseen perustuvan päätelmän, jonka mukaan bariumselenaatin biologisesti käytettävissä olevien jäämien osuus kaikista jäämistä on 5–10 % (korkeampi arvo matalille pitoisuuksille), kyseenalainen oikeellisuus
- bariumselenaatin injektiokohtien nauttiminen ravinnoksi on harvinaista, joten on kyseenalaista käyttää hyväksyttävää päiväsaantia terveydellisenä ohjearvona arvioitaessa kuluttajien turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, ja laskettu LD₅₀-arvo soveltuisi paremmin tähän tarkoitukseen
- injektioiden antaminen ihon alle rajoittaa riskiä ja on erittäin epätodennäköistä, että injektio annettaisiin vahingossa lihakseen
- Archerin ja Judsonin (1994)³ tutkimuksesta tehtyjä päätelmiä hyötyosuudesta lampailla ei voida helposti ekstrapoloida ihmisiin
- riskiä voidaan pienentää jakamalla annos kahteen injektioon, jotka annetaan kaulan eri puolille, ja käytännössä riski pienenee myös, kun teurastamoissa työskentelevät virkaeläinlääkärit näkevät bariumselenaatti-injektioiden jättämät jäljet ja varmistavat, että asianmukaiset osat kudoksesta hävitetään
- bariumselenaatin jäämiä sisältävän lihan syömisestä johtuvat vakavat haittavaikutukset havaitaan lääketurvajärjestelmillä, ja tällaisten havaintojen puute tukee johtopäätöstä siitä, että bariumselenaatin injektiokohdat eivät aiheuta riskiä kuluttajien turvallisuudelle.

Eläinlääkekomitean päätelmät uudelleenarvioinnin jälkeen

Eläinlääkekomitea tarkasteli yksityiskohtaiset perustelut uudelleenarvioinnille. Seuraavassa on yhteenveto eläinlääkekomitean kustakin kohdasta tekemistä päätelmistä:

- Vaikka biologista hyötyosuutta koskevasta *in vitro* -tutkimuksesta esitettiin useita huolenaiheita, eläinlääkekomitea hyväksyi tutkimuksen yleisen johtopäätöksen ja käytti lukua 5 % biologisesti käytettävissä olevia jäämiä koskevissa laskelmissa. Eläinlääkekomitea korosti kuitenkin, että tähän arvoon perustuviin laskelmiin on suhtauduttava varovasti, sillä saadun biologisen käytettävyyden arvosta ei voida varmuudella päätellä biologista käytettävyyttä *in vivo*.
- Eläinlääkekomitea myöntää, että bariumselenaatin injektiokohtien nauttiminen ravinnoksi on todennäköisesti harvinaista. Eläinlääkekomitean injektiokohdassa olevista jäämistä antamien ohjeiden (EMA/CVMP/542/03)⁵ mukaan hyväksyttävää päiväsaantia (ADI) käytetään kuitenkin tavallisesti viitearvona arvioitaessa injektiokohdan jäämiä, kun aineelle ei ole määritetty lihaksen MRL-arvoa. Lisäksi kun ADI-arvo perustuu toistuvaan altistukseen, myyntiluvan haltijoiden ehdottama vaihtoehtoinen kynnys (eli LD₅₀-arvo) ei sovellu, sillä se edustaa arvoa, jossa kuolleisuuden odotetaan olevan 50 %. Kaikkien terveydellisten viitearvojen on pystyttävä heijastamaan muita kuin vakavia haittavaikutuksia.
- Eläinlääkekomitea totesi, että injektiokohdan jäämistä annettua ohjetta on noudatettava yhtä lailla siihen katsomatta, annetaanko injektio ihon alle vai lihakseen.
- Eläinlääkekomitea totesi, että Archerin ja Judsonin tutkimusta (1994)³ ei voida käyttää hyötyosuuden määrittämiseen. Voidaan ainoastaan huomioida, että kyseisestä tutkimuksesta saadut tulokset eivät ole ristiriidassa *in vitro* -tietojen kanssa. Niinpä hyötyosuusarvoa 5 % pidetään yhä soveltuvana käytettäväksi jäämien laskennassa.

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

- Mitä tulee annoksen puolittamiseen kahdeksi injektioksi, jotka annetaan eri puolille kaulaa, eläinlääkekomitea katsoi, että biologisesti käytettävissä olevan seleenin jäämien turvallisiin pitoisuuksiin liittyviä kysymyksiä ei voi ratkaista jakamalla annosta kahdeksi injektioksi. Jotta voitaisiin varmistaa, että seleenin pitoisuus yksittäisessä injektiokohdassa ei ylitä turvalliseksi arvioitua pitoisuutta 0,3 mg henkilöä kohden vuorokaudessa, suurin hyväksyttävä tilavuus täysikasvuille naudoille olisi 0,12 ml ja täyden annoksen antamiseen tarvittaisiin yli 80 injektiota. Mitä tulee huomautuksiin siitä, että bariumselenaatin injektiokohdat leikataan pois ja hävitetään teurastamoissa, eläinlääkekomitea katsoi, että näin varmasti tapahtuukin, kun injektiokohdat ovat yhä havaittavissa eli kun injektiosta ei ole kulunut kauan. Injektiokohtien ei kuitenkaan voida olettaa olevan tunnistettavissa kuukausia tai jopa vuosia injektion jälkeen. Niinpä injektiokohtien poistamista ei voida pitää täysin tehokkaana riskejä lieventävänä toimenä.
- Eläinlääkekomitea myöntää, että lääketurvajärjestelmien voidaan odottaa havaitsevan äärimmäisen vakavat myrkytystapaukset, jotka johtuvat bariumselenaattia sisältävien eläinlääkkeiden käytöstä. Kuluttajia koskevien turvallisuuskysymysten arvioinnissa on kuitenkin huomioitava kaikki mahdolliset haittavaikutukset (eikä ainoastaan vakavimpia), eikä lääketurvajärjestelmät niitä todennäköisesti havaitse. Yleensä kuluttajille koituvien haittavaikutusten puuttumista ei voida perustella ainoastaan lääkevalvontatietojen puuttumisella, ja sama pätee tässäkin tapauksessa.

Tarkasteltuaan kaikkia myyntiluvan haltijoiden toimittamia asiakirjoja eläinlääkekomitea katsoi, että tieteelliset perusteet eivät riitä osoittamaan, että olisi tarpeen muuttaa komitean 10. huhtikuuta 2013 antamassa lausunnossa tehtyjä päätelmiä siitä, että asianomaisten valmisteiden hyöty-riskisuhde on kielteinen ja että tällaiset eläinlääkevalmisteet voivat aiheuttaa merkittävän uhan ihmisten terveydelle, koska seleenin jäämät säilyvät injektiokohdassa pitkään.

Seleenin siedetyn saannin madalletun ylärajan (0,3 mg/henkilö/vrk) sekä jäämien hyötyosuutta ja toksisuutta ihmisillä koskevien uusien tietojen perusteella bariumselenaatista annetun MRL-lausunnon tarkastelu on suositeltavaa ihmisten terveyden suojelemiseksi Euroopan parlamentin ja neuvoston 6 päivänä toukokuuta 2009 antaman asetuksen (EY) N:o 470/2009 11 artiklan mukaisesti.

Perusteet myyntiluvan epäämiselle ja nykyisten myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- eläinlääkekomitea katsoi, että kaikki jäämien poistumista koskevat tutkimukset osoittavat yhdenmukaisesti, että bariumselenaatti säilyy injektiokohdassa pitkään suositellun hoitoannoksen antamisen jälkeen ja että jäämät eivät poistu injektiokohdasta käytännöllisesti katsoen lainkaan, joten bariumselenaatin pitoisuudet injektiokohdassa ovat suuret;
- eläinlääkekomitea katsoi saatujen uusien tietojen perusteella *in vitro* -tutkimuksesta, jossa simuloitiin ihmisen maha-suolikanavan olosuhteita, että vähintään 5 % bariumselenaatista saadusta seleenistä on biologisesti käytettävissä, kun sitä esiintyy tavanomaisessa ravintomatriisissa;
- eläinlääkekomitea katsoi, että riskinhallintatoimia, joilla vältetään injektiokohdasta saatavia jäämiä, ei tällä hetkellä ole eikä sellaisia voitu tässä menettelyssä määrittää, sillä tällaisten toimien arvioimiseen ei ole riittävästi tietoa;
- eläinlääkekomitea katsoi, että kaikille tuotantoeläimille tarkoitettujen bariumselenaattia sisältävien pitkävaikutteisten injektoitavien lääkemuotojen hyöty-riskisuhde on kielteinen, sillä nämä valmisteet voivat aiheuttaa merkittävän riskin ihmisten terveydelle;

eläinlääkekomitea suositteli kaikille tuotantoeläimille tarkoitettujen bariumselenaattia sisältävien pitkävaikutteisten injektoitavien lääkemuuotojen (ks. liite I) myyntiluvan epäämistä ja nykyisten myyntilupien peruuttamista.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskeva ehto on esitetty liitteessä III.

Liite III

Myyntilupien peruutuksen kumoamisen ehto

Viitejäsenvaltioiden koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava tietoa ja ehdotettava toimia, joilla voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus valmisteiden käytön jälkeen, sekä erityisesti seuraavia toimia:

1. Soveltuvia riskiä lieventäviä toimia on ehdotettava, ja niitä on tuettava asianmukaisilla tieteellisillä tiedoilla, jotka osoittavat, että hoidettujen eläinten syötävistä kudoksista, injektiokohta mukaan lukien, ravintoketjuun siirtyvän seleenin määrä ei ylitä siedetyn saannin ylärajaa 0,3 mg/henkilö/vrk.

On pantava merkille, että jos injektiokohtien värjäämistä väriaineilla ehdotetaan, on toimitettava asianmukaiset tiedot, jotka vahvistavat, että pigmentti pysyy näkyvässä injektiokohdassa asianmukaisen ajanjakson. Tämä tarkoittaa, että väriaineella on oltava samat jakautumisominaisuudet ja viipymäaika kuin bariumsenaatilla. Bariumsenaatti säilyy injektiokohdassa pitkään, kuten aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet. Katetun ajanjakson sopivuus on perusteltava, ja kontaminoituneen injektiokohdan tunnistamista ja poistamista varten on annettava ohjeet.