

Prilog I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, karencije i nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet u državama članicama

Države članice EU/EGP	Podnositelj zahtjeva / Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjska vrsta	Put primjene	Preporučena doza	Karencija
Belgija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Češka republika	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Njemačka ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate LA 5 %	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Danska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Estonija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana

¹ Nije dano odobrenje za stavljanje VMP-a u promet

Države članice EU/EGP	Podnositelj zahtjeva / Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjska vrsta	Put primjene	Preporučena doza	Karencija
Španjolska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Iraska	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Francuska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Iraska	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Iraska	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Iraska	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 mg Se/kg tjelesne težine odgovara sljedećem: stoka (odrasli): 6-10 ml stoka (mlada): 3-8 ml junad: 1-2 ml	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Iraska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Iraska	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Litva	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Iraska	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspencija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana

Države članice EU/EGP	Podnositelj zahtjeva / Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjska vrsta	Put primjene	Preporučena doza	Karencija
Latvija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspensija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Poljska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Rumunjska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensija za injekciju	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Slovačka	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensija za injekcije	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana
Švedska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensija za injekcije	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana

Države članice EU/EGP	Podnositelj zahtjeva / Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjska vrsta	Put primjene	Preporučena doza	Karencija
Ujedinjena Kraljevina	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspencija za injekcije	50 mg/ml	Stoka	Supkutana injekcija	1 ml po 50 kg tjelesne težine	Meso i iznutrice 31 dan Mlijeko: Nula dana

Dodatak II.

Znanstveni zaključci i temelji za odbijanje davanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet i za suspenziju postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene dugodjelujućih formulacija za injekcije koje sadrže barijev selenat za sve vrste koje se koriste u proizvodnji hrane (*vidjeti Dodatak I.*)

1. Uvod

Barijev selenat koristi se u injektabilnim veterinarsko-medicinskim proizvodima sa sporim otpuštanjem za terapijsku i profilaktičku uporabu kod nedostatka selena u goveda i ovaca. Daje se kao potkožna injekcija u dozi od 1 mg/selena/kg tjelesne težine (tt).

Selen je esencijalni mikronutrijent za životinje kao i za ljude ali je vrlo toksičan ako se uzima u suvišnim količinama i ima vrlo mali raspon sigurne primjene s obzirom na vitalnu i toksičnu dozu.

Na dan 14. rujna 2011. godine, Savezni ured za zaštitu potrošača i sigurnost hrane Republike Njemačke podnio je zahtjev za postupak upućivanja pod člankom 35. Direktive 2001/82/EZ za sve dugodjelujuće formulacije za injekcije koje sadrže barijev selenat za sve vrste od kojih se proizvodi hrana. Njemačka je prijavila predmet Povjerenstvu za veterinarsko-medicinske lijekove zbog ozbiljne zabrinutosti za ljudsko zdravlje povezane s izloženošću reziduima u mjestu davanja injekcije od injektabilnih veterinarskih lijekova dugog djelovanja koji sadrže barijev selenat.

Postupak upućivanja započet je dana 15. rujna 2011. godine. Postupkom su obuhvaćena 3 veterinarsko-medicinska proizvoda s 18 odobrenja za stavljanje VMP-a u promet koja su nacionalno izdana ili su predmetom podnijetih zahtjeva sukladno decentraliziranom postupku. Decentralizirani postupak završen je tijekom postupka upućivanja, a iz njega proizašla nacionalna odobrenja za stavljanje VMP-a u promet izdana su u svim državama izuzev u Njemačkoj. Valja napomenuti da su tijekom postupka upućivanja od strane nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dobrovoljno povučena odobrenja za stavljanje u promet VMP-a odobrenog za primjenu u ovaca. Prema tome ovaj je VMP isključen iz postupka upućivanja, no podaci dostavljeni CVMP-u u vezi s veterinarsko-medicinskim proizvodom uzeti su u obzir u ovoj ocjeni. Stoga, prema saznanju CVMP-a, u ovom trenutku nema odobrenih injektabilnih proizvoda dugog djelovanja koji sadrže barijev selenat za primjenu u ciljnim vrstama ovaca.

Potpuni popis svih veterinarsko-medicinskih proizvoda uključenih u ovaj postupak upućivanja dostavljen je u prethodno navedenom Dodatku I.

2. Rasprava

Predmet ove procjene su veterinarsko-medicinski proizvodi koji se primjenjuju kao pojedinačne potkožne injekcije i sadrže suspenzije za injekciju od 177,48 mg barijeva selenata/ml što odgovara 50 mg selena. Goveda se tretiraju dozom 1 mg selena/kg tjelesne težine, što je rezultiralo dozama od 2 ml za junad (primjerice, 355 mg barijeva selenata što odgovara 100 mg selena) i do 10 ml za odrasle životinje (primjerice, 1 775 mg barijeva selenata što odgovara 500 mg selena).

Osnovne informacije (status maksimalne dopuštene koncentracije rezidua)

1999. godine, CVMP je ocijenio barijev selenat u kontekstu zahtjeva za utvrđivanjem maksimalnih dopuštenih koncentracija rezidua u skladu s Uredbom (EEZ) br. 2377/90. U 2000. godini nakon preporuke od strane CVMP-a barijev selenat je uključen u Dodatak II. Uredbe (EEZ) br. 2377/90 za goveda i ovce te je kao posljedica implementacije Uredbe (EZ) 470/2009 koja zamjenjuje Uredbu 2377/90 uključena u Tablicu 1. Dodatka Uredbe (EU) br. 37/2010 za goveda i ovce bez potrebnih maksimalnih dopuštenih koncentracija rezidua (MRL). Ova procjena temelji se na procijenjenoj gornjoj granici podnošljivosti dnevnog unosa u ljudi od 600 µg/osobi/danu (10 µg/kg tjelesne težine) i

pretpostavci da je peroralna bioraspoloživost barijeva selenata niska (iako nije provedena kvantitativna procjena). Dostupni podaci o reziduima ukazuju da praktički ne postoji razgradnja barijeva selenata u mjestu injekcije. Međutim, u sažetku izvješća o MRL-u navedeno je da je potrebno poduzeti mjere kako bi se izbjeglo konzumiranje dijelova životinje u mjestu primijene injekcije.

Znanstveno povjerenstvo za hranu (SCF) (2000. godine) utvrdilo je gornju granicu podnošljivosti za unos selena pri nižoj razini od 0,3 µg/osobi/danu (5 µg/kg tjelesne težine) na razini EU, te je u 2006. godini ova vrijednost potvrđena od strane Znanstvenog panela EFSA-e o dijetetskim proizvodima, prehrani i alergijama (NDA). Nadalje, baza podataka za procjenu peroralne bioraspoloživosti selena iz barijeva selenata kao i izglednog unosa te putova toksičnosti nakon peroralne ingestije postala je potpunija, a dostupni su postali dodatni podaci o akutnoj toksičnosti selena, posebno u ljudi.

Podaci o reziduima

Nakon injekcije barijeva selenata, razine rezidua selena u tkivima, koja nisu mjesto injekcije, su niske, ne mogu se otkriti ili su barem daleko ispod bilo koje razine toksikološke zabrinutosti. No, u mjestu injekcije, sva su ispitivanja razgradnje rezidua konstanto dokazivala da nakon tretiranja preporučenim dozama barijeva selenata doslovce nema pražnjenja rezidua, koji ostaju u mjestu injekcije tijekom produljenog razdoblja. Rezidui otkriveni u mjestu davanja injekcije u goveda nalazili su se unutar raspona od 77 % do 99 % injektiranih doza u razdoblju od 30. do 119. dana nakon injekcije.

U drugom ispitivanju razgradnje rezidua korišten je proizvod s bojilom čija je svrha označavanje mjesta injekcije. Usprkos tome, razine rezidua u mjestu injekcije bile su vrlo varijabilne što sugerira da se uzorkovanjem nije precizno i konzistentno identificiralo pravo mjesto injekcije. Ispitivanjem je također utvrđeno da su čak i godinu dana nakon liječenja pronađene velike količine selena u mjestu injekcije (do 53,229 mg/kg).

Usprkos sporoj razgradnji rezidua, za meso goveda i iznutrice utvrđeno je razdoblje karencije od 31 dana za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode (vidjeti Dodatak I.). Nije poznato znanstveno pojašnjenje ovakvog razdoblja karencije s obzirom da u ovom postupku upućivanja nisu dostavljeni podaci o razgradnji rezidua za specifičan proizvod za prethodno navedene veterinarsko-medicinske proizvode.

Toksičnost

ADI nije određen za barijev selenat, no dostupne su dvije različite gornje granice podnošljivosti za unos selena za kroničnu toksičnost. U sažetku izvješća o MRL-u CVMP-a primjerenom se smatrala vrijednost od 0,6 mg selena/osobi/danu. EFSA je naknadno odredila vrijednost od 0,3 mg selena/osobi/danu kao gornju granicu podnošljivosti na temelju razine bez opaženih nuspojava (NOEL) od 850 µg/danu za kliničku selenozu u ispitivanju provedenom na ljudima.

S obzirom na akutnu toksičnost navedena je referenca na ispitivanja koja su mjerila vrijednosti LD₅₀. Načelno, LD₅₀ nije prihvaćen kao krajnja točka koja služi za izračune za potrebe procjene toksičnosti relevantne za ocjenu rizika za potrošače, čime se potvrđuje da je LD₅₀ vrlo ozbiljna krajnja točka (u kojoj polovica testnih životinja umire). U smisli zaštite potrošača, svaka nuspojava, pa čak i blaga, je od značaja te se stoga referentnom dozom mora smatrati razina bez opaženih nuspojava (NO(A)EL). No, u ovom slučaju ne postoje podaci o akutnoj toksičnosti uz primjenu osjetljivijih akutnih krajnjih točaka. LD₅₀ u štakora i miševa za selenat i selenit kreću se obično unutar raspona od otprilike 1 mg/kg tjelesne težine do 10 mg/kg tjelesne težine. Također, podaci dostupni iz ispitivanja provedenima u ljudi dokazuju ozbiljne akutne nuspojave pri razinama peroralne doze od 5 mg do 22,3 mg selena/kg (u formulaciji natrij selenita ili natrij selenata), s djelomično smrtnim ishodom.

Peroralna bioraspoloživost selena iz barijeva selenata

Dostavljeni su podaci za procjenu peroralne bioraspoloživosti selena nakon ingestije rezidua barijeva selenata. Na temelju dostupnih podataka u trenutku procijene MRL-a, pretpostavljeno je da bi dostupan dio bio vrlo malen. Sada su CVMP-u dostavljeni podaci iz *in vitro* ispitivanja koje simulira uvjete u ljudskom gastrointestinalnom traktu. Ovo ispitivanje ukazuje da je najmanje 5% do 10% unesenog selena iz barijeva selenata bioraspoloživo ako je prisutno u normalnom matriksu hrane. Ova je brojka znatno veća od pretpostavki iznijetih prilikom donošenja odluke o MRL-u.

Nalazi *in vitro* ispitivanja podržani su teorijskim razmatranjima na temelju fizičko-kemijskih svojstava barijeva selenata, a ukazuju da relevantne količine selena mogu biti bioraspoložive iz peroralno unesenog barijeva selenata, odnosno jednostavnom teorijskom procjenom na temelju konstante topivosti proizvoda zaključeno je da bi unos rezidua iz mjesta injekcije rezultirao bioraspoloživim izlaganjem od otprilike 15 mg selena (odnosno 3% doze selena u mjestu injekcije) u svakoj litre vode u intestinalnom traktu. Ova procjena donje granice nije uzela u obzir da topljivost može znatno porasti u uvjetima kiselog pH (želučana kiselina) i u prisutnosti iona sulfata (prosječan unos u hrani od 500 mg/osobi/danu, (WHO, 2004.))².

Indikacija značajne peroralne bioraspoloživosti također je podržana *in vivo* ispitivanjem u ovaca (Archer i Judson, 1994)³. Ovo ispitivanje pokazalo je da je peroralno uneseni barijev selenat (doze od 100 do 250 mg po životinji slično onima prisutnim na mjestima davanja injekcije) apsorbiran/ bioraspoloživ u probavnom traktu. No dizajn ovog ispitivanja nije dozvolio procjenu dijela bioraspoloživog selena, te su stoga ovi podaci samo potkrepljujući.

Karakterizacija rizika

Usporedbe procijenjenih bioraspoloživih doza selena nakon ingestije u mjestu injekcije dokazuju da količine selena uvelike nadmašuju toksikološka ograničenja. Primjenom gornje granice podnošljivosti koju je utvrdila EFSA kao vrijednost od 0,3 mg selena/osobi/danu zaključeno je da bi bioraspoloživi dio od 5% (25 mg) u jednom mjestu injekcije premašio referentnu vrijednost više od 80 puta. Uzimajući u obzir da je najmanji LD₅₀ manji od 10 puta mogućeg izlaganja potrošača, očito je da također dio u mjestu injekcije može uzrokovati toksičnost ako se ingestira.

Mjere upravljanja rizikom

Trenutno ne postoje odgovarajuće mjere smanjenja rizika kako bi se izbjegli rezidui u mjestu injekcije koji se unose u hranidbenom lancu.

Karencija od 31 dana ne jamči razgradnju rezidua u mjestu davanja injekcije do sigurnih razina jer se rezidui barijeva selenata zadržavaju u mjestima injekcije tijekom dugih vremenskih razdoblja, te ako se ingestiraju omogućuju peroralnu bioraspoloživost selena. Trenutačno nije moguće odrediti odgovarajuće karencije za ove veterinarsko-medicinske proizvode.

Nije moguće jasno identificirati neoznačena mjesta davanja injekcije u svih životinja posebice nakon duljeg vremenskog razdoblja proteklog od injekcije do klanja. Iako mjesta davanja injekcije nisu vidljiva, razine rezidua još uvijek nisu sigurne za konzumaciju od strane ljudi. Uz podatke o razgradnji rezidua generiranih proizvodom koji sadrži bojilo posebno namijenjeno za označavanje mjesta injekcije (željezov oksid), mjesta injekcija nisu se mogla jasno identificirati u svih životinja i nisu mogla biti u potpunosti uklonjena.

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.

Stoga se uklanjanje mjesta davanja injekcije u klaonicama ne smatra se odgovarajućom mjerom upravljanja rizikom za pouzdanu konzumaciju tkiva na kojem se nalazi mjesto davanja injekcije.

3. Omjer koristi i rizika

Barijev selenat ima vrijednu ulogu u liječenju i prevenciji nutritivne mišićne distrofije (bolest bijelih mišića), slabe reprodukcije i usporenog rasta u odnosu na unesenu hranu zbog nedostatka selena u goveda i ovaca.

Uz dostupne VMP-ove, injektabilni VMP-ovi predstavljaju praktičnu alternativu, no postoje i druge mogućnosti uključujući:

- injekcije koje sadrže natrijev ili kalijev selenit, odobrene za konje, goveda, ovce i svinje;
- intraruminalni VMP-ovi dugog djelovanja koji sadrže natrij selenat, odobreni samo za goveda⁴;
- dodaci prehrani.

Zbog njihovih formulacija, ovi alternativni VMP-ovi za liječenje i prevenciju bolesti povezanih s deficijencijom selena manje su praktični za određene slučajeve koji zahtijevaju liječenje. Stoga, iz perspektive gospodarenja životinjama nije povoljno ako dugodjelujući injektabilni VMP-ovi koji sadrže barijev selenat nisu dostupni.

Međutim, dostupne informacije ukazuju da upotreba veterinarsko-medicinskih proizvoda za potkožnu primjenu koji sadrže barijev selenat predstavljaju značajnu prijetnju za ljudsko zdravlje. Zbog prethodno navedenih razloga, mjere smanjenja rizika koje se trenutno koriste nisu prikladne za sprječavanje rizika za potrošače.

U EU nije dopustiva prisutnost štetnih rezidua u hrani u koncentracijama većima od razina koje se smatraju sigurnima. Mjere za smanjivanje rizika koje su trenutno na snazi nisu pogodne kako bi se osigurala sigurnost potrošača hrane dobivene od životinja tretiranih dugodjelujućim injektabilnim VMP-ovima koji sadrže barijev selenat.

Prilikom uspoređivanja koristi za zdravlje životinja u prevenciji i liječenju deficita selena i rizika za javno zdravlje zbog rezidua u hrani, omjer koristi i rizika za dugodjelujuće injektabilne VMP-ove koji sadrže barijev selenat smatrao se negativan.

Stoga je CVMP preporučio suspenziju postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za sve dugodjelujuće injektabilne VMP-ove koji sadrže barijev selenat dok se ne dostave podaci koji osiguravaju sigurnost potrošača nakon primjene ovih VMP-ova.

4. Postupak ponovne procjene

Nakon mišljenja CVMP-a od 10. travnja 2013. o ovom postupku procjene, Cross Vetpharm Group Limited i Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) zahtijevali su ponovnu procjenu mišljenja CVMP-a. Detaljni razlozi za ponovnu procjenu predani su 10. lipnja 2013.

Razlozi nositelja odobrenja za ponovnom procijenim mišljenja CVMP-a od 10. travnja 2013. godine usredotočili su se na sljedeće argumente:

- valjanost zaključka na temelju *in vitro* ispitivanja biorasploživosti da biorasploživi rezidui barijeva selenata čine od 5 do 10 % ukupnih rezidua (veći broj za niže koncentracije);

⁴ VMP-ovi sadrže kobalt i bakar

- činjenica je da će ingestija mjesta injekcije barijeva selenata biti rijedak događaj te kao posljedica toga upitna je upotreba prihvatljivog dnevnog unosa (ADI) kao relevantne referentne vrijednosti za zdravlje u procjeni sigurne primjene u potrošača te bi prikladnija vrijednost bila izračunani LD₅₀;
- činjenica da se injekcije primjenjuju potkožno ograničava rizik i daljnja slučajna intramuskularna injekcija nije vjerojatna;
- zaključci o bioraspoloživosti u ovaca doneseni u ispitivanju Archera i Judsona (1994.)² ne mogu se jednostavno ekstrapolirati na ljude;
- rizici bi se mogli nadalje umanjiti podjelom doze u dvije injekcije koje se daju u suprotne strane vrata; rizici će se također u praksi smanjiti jer će veterinarski inspektori u klaonicama uočiti mrlje koje nastaju kao rezultat injekcija barijeva selenata i pobrinuti se da se relevantna područja odstrane i odbace;
- od sustava farmakovigilancije očekuje se da detektira ozbiljne štetne događaje koji proizlaze iz konzumacije mesa koje sadrži rezidue barijeva selenata; činjenica da nije otkriven nijedan takav događaj podupire zaključak da mjesta davanja injekcije barijeva selenata ne predstavljaju rizik za sigurnost potrošača.

Zaključak CVMP-a nakon ponovne procjene

CVMP je pregledao detaljne razloge nositelja odobrenja za ponovnom procjenom zaključaka CVMP-a u vezi sa svakom od natuknica, a zaključci Povjerenstva sažeti su u nastavku:

- iako se broj sigurnosnih pitanja povezanih s ispitivanjem *in vitro* bioraspoloživosti povećao, CVMP je prihvatio cjelokupan zaključak ispitivanja i primijenio je brojku od 5% u svojem izračunu bioraspoloživih rezidua. No, CVMP je naglasio da se zaključci donijeti na temelju ove vrijednosti trebaju uzimati u obzir s određenim oprezom jer nema sigurnosti u vezi s točnošću izvedene vrijednosti za bioraspoloživost za potrebe predviđanja bioraspoloživosti *in vivo*;
- CVMP je potvrdio da će konzumacija mjesta injekcije barijeva selenata biti uistinu rijedak događaj. Međutim, u skladu sa smjernicama CVMP-a o reziduama u mjestu davanja injekcije (EMA/ CVMP/542/03)⁵, za tvari za koje ne postoji MRL za mišiće, referentna vrijednost korištena u procjeni rezidua u mjestu injekcije je ADI. Nadalje, iako je činjenica da se ADI temelji na opetovanoj izloženosti, alternativna granica koju su predložili nositelji odobrenja (primjerice LD₅₀) nije odgovarajuća jer predstavlja vrijednost pri kojoj se očekuje 50 %-tna smrtnost. Bilo koja referentna vrijednost za zdravlje mora moći odražavati i nuspojave koje nisu ozbiljne;
- CVMP je napomenuo da se smjernice o reziduima u mjestu injekcije primjenjuju na jednako neovisan način bez obzira primjenjuje li se injekcija supkutano ili intramuskularno;
- CVMP je zaključio da se ispitivanje Archera i Judsona (1994.)² ne može koristiti u svrhu određivanja bioraspoloživosti. Može se samo smatrati da podaci dobiveni u ovom ispitivanju nisu kontradiktorni s *in vitro* podacima. Stoga se brojčana vrijednost bioraspoloživosti od 5% još uvijek smatra odgovarajućom za upotrebu u izračunu rezidua;
- u vezi s mogućnosti podjele doze u dvije injekcije te primjene svake u različite strane vrata, CVMP smatra da se problemi povezani sa sigurnim razinama bioraspoloživih rezidua selena ne mogu riješiti podjelom doze u dvije injekcije. Kako bi se osiguralo da razine selena u jednom mjestu injekcije ne premašuju procijenjenu sigurnu razinu od 0,3 mg/osobi/danu, maksimalan prihvatljiv volumen za odrasla goveda iznosi 0,12 ml te je potrebno više od 80 injekcija kako bi se postigla cijela doza. U vezi s komentarima da će mjesta injekcije barijeva selenata biti izrezana i odbačena u

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

klaonicama, CVMP smatra da je to vjerojatan scenarij u slučajevima gdje je se mjesto injekcije može jednostavno otkriti, odnosno u ranim vremenskim točkama. Slijedom toga izrezivanje mjesta injekcije ne smatra se potpuno učinkovitim za smanjenje rizika;

- CVMP je potvrdio da se može očekivati da sustavi za farmakovigilanciju detektiraju krajnje ozbiljne slučajeve trovanja kao rezultat upotrebe veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže barijev selenat. Međutim, procjena sigurnosti potrošača treba uzeti u obzir sve moguće nuspojave (ne samo najozbiljnije), a nije vjerojatno da se iste mogu otkriti sustavom farmakovigilancije. Općenito kao u i u ovom slučaju, odsustvo farmakovigilancijskih podataka ne može poslužiti kao opravdanje za izostanak bilo kojih nuspojava u potrošača.

Nakon pregleda cjelokupne dokumentacije koju su predali nositelji odobrenja, CVMP je zaključio da nema dovoljno znanstvenih razloga za reviziju svojih zaključaka od 10. travnja 2013. godine, kojima je zaključeno da je omjer koristi i rizika za navedene VMP-ove negativan, te takvi veterinarsko-medicinski proizvodi mogu predstavljati znatnu prijetnju za zdravlje ljudi zbog trajnih rezidua selena u mjestu injekcije.

Na temelju snižene donje granice podnošljivosti (0,3 mg/osobi/danu) za unos selena, novih informacija o bioraspoloživosti rezidua i dodatnih podataka o toksičnosti u ljudi, preporučuje se procjena mišljenja o MRL-u za barijev selenat kako bi se zaštitilo zdravlje ljudi, a u skladu sa člankom 11. Uredbe (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. godine.

Temelji za odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet i za suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- CVMP smatra da sva ispitivanja razgradnje rezidua dosljedno dokazuju da, nakon liječenja pri preporučenim dozama barijev selenata ostaje u mjestu injekcije tijekom dugo vremena nakon liječenja i praktički nema razgradnje rezidua u mjestu injekcije što uzrokuje visoke razine barijeva selenata u mjestu injekcije;
- CVMP smatra da na temelju novih informacija iz *in vitro* ispitivanja koja simuliraju uvjete u gastrointestinalnom traktu u ljudi, barem 5% ingestiranog selena iz barijeva selenata je bioraspoloživo iz normalnog matriksa hrane;
- CVMP smatra da trenutno nema mjera upravljanja rizikom kako bi se izbjegli rezidui u mjestu injekcije i da se ne mogu identificirati u ovom postupku zbog nedovoljno informacija i nedostatnih podataka za procjenu takvih mjera;
- CVMP smatra da je omjer koristi i rizika za dugodjelujuće formulacije za injekciju koje sadrže barijev selenat za životinjske vrste od kojih se proizvodi hrana negativan jer VMP-ovi mogu predstavljati značajnu prijetnju za ljudsko zdravlje.

CVMP je preporučio odbijanje davanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet i suspenziju odobrenja za stavljanje u veterinarsko-medicinskog proizvoda promet za dugodjelujuće formulacije za injekciju koji sadrže barijev selenat za sve vrste koje se koriste u proizvodnji hrane (vidjeti Dodatak I.).

Uvjet za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda opisan je u Dodatku III.

Dodatak III.

Uvjeti za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nadležna nacionalna tijela koja koordinira referentna država članica pobrinut će se da nositelji odobrenja ispune sljedeći uvjet:

Nositelji odobrenja trebaju osigurati podatke i predložiti mjere koje će osigurati sigurnost potrošača nakon upotrebe proizvoda te posebice:

1. potrebno je predložiti odgovarajuće mjere smanjenja rizika i podržati ih odgovarajućim znanstvenim podacima koji pokazuju da rezidui selenata u jestivim tkivima tretiranih životinja uključujući mjesto davanja injekcije koje premašuje vrijednost gornjeg podnošljivog unosa od 0,3 mg/osobi/danu ne ulaze u hranidbeni lanac.

Treba imati na umu da u slučaju prijedloga obojenja mjesta davanja injekcije treba predati odgovarajuće podatke koji potvrđuju da će pigment biti trajno vidljiv u mjestu injekcije tijekom razumnog vremenskog razdoblja. To implicira da se boja distribuira na isti način kao i barijev selenat te da ima isto vrijeme zadržavanja. Kako je to naznačeno u prethodnim ispitivanjima, barijev selenat zadržava se na mjestu injekcije dugo vremena. Prikladnost pokrivenog vremenskog razdoblja treba opravdati te dati savjet o identifikaciji i uklanjanju zaraženog područja injekcije.