

I. melléklet

Az állatgyógyászati készítmények neveinek, gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az alkalmazás módjának, az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek és az egyes tagállamokban forgalomba hozatali engedély jogosultjainak felsorolása

EU/EGT tagállam	Kérelmező / A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatáserőség	Állatfaj	Az alkalmazás módja	Javasolt dózis	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Belgium	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Cseh Köztársaság	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Németország ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate LA 5%	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Dánia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Észtország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap

¹ Forgalomba hozatali engedély nem adható ki

EU/EGT tagállam	Kérelmező / A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Az alkalmazás módja	Javasolt dózis	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Spanyolország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Franciaország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Írország	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Írország	B.V.P. Barium Selenate Injection	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 mg Se/ttkg, amely megfelel a következőknek: Szarvasmarha (felnőtt): 6-10 ml Szarvasmarha (fiatal): 3-8 ml Borjú: 1-2 ml	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Írország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap

EU/EGT tagállam	Kérelmező / A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Az alkalmazás módja	Javasolt dózis	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Litvánia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekciné suspensija galvijams	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Lettország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Lengyelország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Románia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Szlovákia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekcná suspenzia pre hovädzí dobytok	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap

EU/EGT tagállam	Kérelmező / A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Az alkalmazás módja	Javasolt dózis	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő
Svédország	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap
Nagy-Britannia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írország	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Bárium-szelenát	Szuszpenziós injekció	50 mg/ml	Szarvasmarha	Szubkután injekció	1 ml/50 ttkg	Hús és belsőség: 31 nap Tej: Nulla nap

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély kiadása elutasításának és a meglévő forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Az élelmiszer előállítására szolgáló állatfajoknak szánt, bárium-szelenátot tartalmazó injekciók hosszú hatástartamú formái tudományos értékelésének összefoglalása (lásd I. melléklet)

1. Bevezetés

A bárium-szelenátot a lassú hatóanyag-leadású injekciós állatgyógyászati készítményekben használják a szelénhiány kezelésére és profilaxisára szarvasmarháknál és juhoknál. Szubkután injekcióban alkalmazzák 1 mg szelén/testsúlykilogramm dózisban.

A szelén mind az állatok, mind az emberek számára létfontosságú mikroelem, amely azonban túl nagy dózisban adagolva rendkívül mérgező, és a vitális, illetve a toxikus szint között csak igen kis biztonságossági különbség van.

2011. szeptember 14-én Németország Szövetségi Fogyasztóvédelmi és Élelmiszerbiztonsági Hivatala a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti betérjesztési eljárás iránti értesítést nyújtott be az élelmiszer előállítására szolgáló állatfajoknak szánt, bárium-szelenátot tartalmazó injekciók hosszú hatástartamú formáira vonatkozóan. Németország az ügyet az emberi egészséggel kapcsolatos azon súlyos aggályok miatt terjesztette a CVMP elé, amelyek a hosszú hatástartamú bárium-szelenátot tartalmazó állatgyógyászati injekciós készítmények alkalmazásából származó, a beadási helyen lévő maradékanyaggal szembeni expozícióval függnek össze.

A betérjesztési eljárás 2011. szeptember 15-én kezdődött. Az eljárásban három állatgyógyászati készítményt vizsgáltak 18 nemzeti szinten kiadott, vagy folyamatban lévő decentralizált eljárásban kérelmezett forgalomba hozatali engedéllyel. A decentralizált eljárást a betérjesztési eljárás során befejezték, és Németország kivételével kiadták az ebből származó nemzeti forgalomba hozatali engedélyeket. Megjegyzendő, hogy a betérjesztési eljárás során az állatgyógyászati készítmény juhfélékben való alkalmazására kiadott forgalomba hozatali engedélyeit a forgalomba hozatali engedély jogosultja önként visszavonta. Ezt a terméket ennek megfelelően kizárták a betérjesztési eljárásból, de a CVMP részére a termékkel kapcsolatosan rendelkezésre bocsátott adatokat figyelembe vették a jelen értékelés során. Így a CVMP ismeretei szerint juhfélékben mint célállatfajban való alkalmazásra jelenleg nincs engedélyezve bárium-szelenátot tartalmazó hosszú hatástartamú injekciós készítmény.

A jelen betérjesztési eljárásban érintett állatgyógyászati készítmények teljes felsorolását a fenti I. melléklet tartalmazza.

2. Megbeszélés

A betérjesztésben érintett állatgyógyászati készítmények egyszeri szubkután injekció formájában alkalmazhatók, és a szuszpenziós injekció ml-enként 50 mg szelénnek megfelelő 177,48 mg bárium-szelenátot tartalmaz. A szarvasmarhák kezelése 1 mg szelén/ttkg dózissal történik, ami borjak esetében 2 ml-es dózist (vagyis 355 mg bárium-szelenátot, ami 100 mg szelénnek felel meg), míg felnőtt szarvasmarhák esetében 10 ml-ig terjedő dózist jelent (vagyis 1775 mg bárium-szelenátot, ami 500 mg szelénnek felel meg).

Előzmények (MRL státusz)

1999-ben a CVMP értékelte a bárium-szelenátot a maradékanyag tolerancia határértékeknek a 2377/90/EGK rendelet szerinti meghatározására vonatkozó kérelemmel kapcsolatban. A CVMP javaslata nyomán a bárium-szelenát 2000-ben bekerült a 2377/90/EGK rendelet szarvasmarhákra és juhfélékre vonatkozó II. mellékletébe, majd a 2377/90/EGK rendeletnek a 470/2009/EK rendelettel

történő felváltását követően bekerült a 37/2010/EU rendelet melléklete szarvasmarhákra és juhfélékre vonatkozó 1. táblázatába, a maradékanyag tolerancia határértékek (*maximum residue limit*, MRL) nélkül. Az értékelés az embereknél becsült, napi bevitel tolerálható felső szintje, vagyis 0,6 mg szelén/személy/nap (10 µg/ttkg) és azon feltevés alapján történt, hogy a szelén orális biohasznosulása bárium-szelenátból nagyon alacsony lesz (jóllehet mennyiségi becsléseket nem végeztek). A maradékanyagra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok szerint a bárium-szelenát gyakorlatilag nem ürül ki az injekció helyéről. Az MRL összefoglaló jelentés kiemelte, hogy intézkedéseket kell tenni az injekció beadására használt helyek fogyasztásának elkerülése céljából.

Az EU élelmiszerügyi tudományos bizottsága alacsonyabban, 0,3 mg szelén/személy/nap (5 µg/ttkg) értékben határozta meg a szelénbevitel felső tolerálható szintjét (2000-ben), amelyet 2006-ban az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) diétás termékek, táplálkozás és allergiák tudományos testülete is megerősített. Ezenkívül a szelén bárium-szelenátból történő orális biohasznosulásának, annak valószínű bevitelének, valamint az orális alkalmazást követő toxicitási útvonalaknak az értékelésében alapul vett adatok azóta kiegészültek, és további adatok váltak elérhetővé az akut szelénmérgezéssel kapcsolatban, elsősorban emberekre vonatkozóan.

Maradékanyagra vonatkozó adatok

A bárium-szelenát injekciót követően a beadás helyétől eltérő szövetekben a szelén maradékanyagok szintje alacsony, nem kimutatható vagy legalábbis jóval a toxikológiai aggályt felvető szint alatt van. Ugyanakkor az injekció beadásának helyén a maradékanyag kiürülésével kapcsolatos vizsgálatok következetesen arról tanúskodnak, hogy a bárium-szelenát javasolt dózisában történő kezelést követően a maradékanyagok lényegében nem ürülnek ki, hanem hosszú ideig az injekció helyén maradnak. A szarvasmarháknál az injekció helyéről visszanyert maradékanyag a beadott dózis 77-99%-a volt az injekció beadásától számított 30-119. napon.

A maradékanyag kiürülését értékelő másik vizsgálatban speciálisan az injekció beadási helyének megjelölésére szánt színezőanyaggal kombinált terméket alkalmaztak. Ennek ellenére az injekció beadásának helyén a maradékanyag szintek rendkívül változatosak voltak, ami arra utal, hogy a mintavétel során nem tudták pontosan és következetesen azonosítani a valós beadási helyet. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy még a kezelés után egy évvel is nagy mennyiségű szelént találtak az injekció beadási helyén (akár 53,229 mg/kg).

A maradékanyagok lassú kiürülése ellenére a szarvasmarha hús és belsőségek esetében 31 napos élelmiszer-egészségügyi várakozási időt határoztak meg az érintett állatgyógyászati készítmények vonatkozásában (lásd I. melléklet). Ezen élelmiszer-egészségügyi várakozási idő tudományos alapja nem ismert, mivel a jelen betérjesztési eljárás során nem bocsátottak rendelkezésre a termékspecifikus maradékanyagok kiürülésére vonatkozó adatokat a fent említett állatgyógyászati készítmények esetében.

Toxicitás

A bárium-szelenát esetében nincs meghatározva az elfogadható napi bevitel (*acceptable daily intake*, ADI), de a krónikus toxicitás esetében két eltérő felső tolerálhatósági szint van megadva a szelén bevitelre. A CVMP MRL összefoglaló jelentésében leírt 0,6 mg szelén/személy/nap adagot akkoriban megfelelőnek tekintették. Az EFSA később a tolerálhatóság felső szintjét 0,3 mg szelén/személy/nap adagban határozta meg egy klinikai szelénmérgezést tanulmányozó humán vizsgálat során kimutatott napi 850 µg-os, megfigyelhető hatást nem okozó szint (NOEL) alapján.

Az akut toxicitás vonatkozásában utalunk az LD₅₀ értékeket mérő vizsgálatokra. Általában az LD₅₀ nem elfogadott olyan végpontként, amelyből a fogyasztót érintő kockázatok értékeléséhez a toxicitás becsülésére szolgáló számításokat végzik, elismerve, hogy az LD₅₀ egy nagyon súlyos végpont (ahol a vizsgált állatok fele elpusztul). A fogyasztók biztonságának vonatkozásában minden káros hatás, még

az enyhék is relevánsak, és ezért a figyelembe veendő referenciadózis az a szint, amelynél megfigyelhető káros hatással nem kell számolni (NO(A)EL). Ugyanakkor ebben az esetben érzékenyebb akut végpontok alkalmazásával nem voltak rendelkezésre álló adatok az akut toxicitás vonatkozásában. A patkányokban és egerekben az LD₅₀ értékek a szelenát, illetve a szelenit esetében általában kb. 1-10 mg/ttkg között mozognak. A humán adatok is alátámasztják a szelén súlyos akut mellékhatásait 5-22,3 mg szelén/kg dózisban (nátrium-szelenit vagy nátrium-szelenát formájában), részben halálos kimenetellel.

A bárium-szelenátból származó szelén orális biohasznosulása

Adatokat bocsátottak rendelkezésre a szelén orális biohasznosulásának becslésére a bárium-szelenát maradékanyagok elfogyasztását követően. Az MRL értékelés időpontjában rendelkezésre álló adatok alapján feltételezték, hogy a hasznosuló mennyiség nagyon alacsony. Most egy, a humán gyomor-bélrendszerben uralkodó körülményeket szimuláló *in vitro* tanulmányból származó adatokat mutattak be a CVMP részére. Ez a tanulmány kimutatja, hogy a bárium-szelenáttal lenyelt szelén legalább 5-10%-a biológiailag hasznosul, ha jelen van a normális élelmiszer-mátrixban. Ez a szám sokkal magasabb, mint amit az MRL döntés idején feltételeztek.

Az *in vitro* vizsgálat eredményeit alátámasztják a bárium-szelenát fizikai-kémiai tulajdonságain alapuló elméleti megközelítések, amelyek arra utalnak, hogy a szelén jelentős mennyisége válhat biológiailag elérhetővé a lenyelt bárium-szelenátból, vagyis az oldhatósági termékállandóra épülő egyszerű elméleti becslés alapján az injekció helyéről származó maradékanyag-bevitel minden liter vízből hozzávetőleg 15 mg szelén (vagyis az injekció helyén lévő szelén dózis 3%-a) biohasznosulásához vezet a bélrendszerben. Ez az alsó határértékre vonatkozó becslés nem vette figyelembe azt, hogy savas pH környezetben (gyomorsav) és szulfátionok jelenlétében (500 mg/személy/nap átlagos bevitel a táplálékkal [WHO, 2004])² az oldhatóság jelentősen növekedhet.

A jelentős orális biohasznosulás jelzését egy juhfélékben végzett *in vivo* vizsgálat is megerősítette (Archer és Judson, 1994)³. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy az orálisan elfogyasztott bárium-szelenát (az injekció helyén jelenlévőkhöz hasonló, 100 vagy 250 mg-os dózisok állatonként) felszívódott/biológiailag hasznosult a gyomor-bélrendszerben. Ugyanakkor a vizsgálat felépítése nem tette lehetővé a biológiailag hasznosult szelén frakció becslését, így ezek az adatok csupán támogató jellegűek.

Kockázatjellemezés

Összehasonlítva az injekció beadási helyének elfogyasztását követően a szelén becsült biológiailag hasznosuló dózisait, kimutatták, hogy a szelén mennyisége erőteljesen meghaladja a toxikológiai határértékeket. Az EFSA által 0,3 mg szelén/személy/nap dózisban meghatározott felső tolerálhatósági szint alkalmazásával arra a következtetésre jutottak, hogy egy injekció beadási hely 5%-os (25 mg) biológiailag hasznosuló frakciója a referenciaérték több mint nyolcvanszorosa. Figyelembe véve, hogy a legalacsonyabb LD₅₀ érték is a fogyasztó expozíciójának kevesebb mint tízszerese, világos, hogy az injekcióbeadási hely töredékének elfogyasztása is toxicitáshoz vezethet.

Kockázatkezelési intézkedések

Jelenleg nem léteznek olyan intézkedések, amelyek megfelelően csökkentenék annak kockázatát, hogy az injekció helyén lévő maradékanyagok bekerüljenek az élelmiszerláncba.

A 31 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem garantálja az injekció helyén lévő maradékanyag kiürülésének biztonságos szintre csökkenését, mivel a bárium-szelenát maradékanyaga

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.

hosszú ideig az injekció helyén marad, és elfogyasztás esetén orálisan biológiailag hasznosuló szelént biztosít. A fentiekben említett állatgyógyászati készítmények esetében jelenleg nem állapítható meg megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idő.

A jelöletlen injekcióbeadási helyeket nem lehet minden állatban egyértelműen azonosítani, főként, ha hosszú idő telik el az injekció és a levágás között. Bár az injekcióbeadási helyek nem feltétlenül láthatóak, a maradékanyag szint továbbra sem biztonságos az emberi fogyasztás szempontjából. Továbbá egy speciálisan az injekció beadási helyének megjelölésére szánt színezőanyagot (vas-oxid) tartalmazó termékből származó maradékanyag-kiürülési adatok alapján az injekcióbeadási helyeket nem lehetett minden állatban egyértelműen azonosítani és teljesen eltávolítani.

Ezért az injekció helyének a vágóhidakon történő eltávolítását nem tartják elégséges kockázatkezelési intézkedésnek, amely megbízható módon megakadályozná a beadás helyén lévő szövet elfogyasztását.

3. Előny-kockázat értékelés

A bárium-szelenát fontos szerepet tölt be a táplálkozási izomdisztrófia (fehérizom-betegség), a nem megfelelő reprodukciós teljesítmény és a szelénhiány okozta gyengeség kezelésében és megelőzésében.

A forgalomban lévő termékek közül a hosszú hatástartamú injekciók kényelmes alternatívát jelentenek, de más lehetőségek is adottak, például:

- nátrium- vagy kálium-szelenitet tartalmazó injekciók, amelyeket lovaknál, szarvasmarhákánál, juhfélénél és sertéseknél hagytak jóvá;
- nátrium-szelenátot tartalmazó, hosszú hatástartamú intraruminális eszközök, amelyeket kizárólag szarvasmarhákánál hagytak jóvá⁴;
- táplálék-kiegészítés.

A szelénhiány miatt kialakuló betegség kezelésében és megelőzésében ezek az alternatív termékek a formájuk miatt kevésbé kényelmesek egyes kezelést igénylő esetekben. Ezért az állattenyésztés szempontjából nem szerencsés, ha a bárium-szelenátot tartalmazó, hosszú hatástartamú injekciók nem kaphatók.

A rendelkezésre álló adatok azonban arra utalnak, hogy a szubkután alkalmazott, bárium-szelenátot tartalmazó állatgyógyászati készítmények számottevő veszélyt jelentenek az emberi egészségre az injekció beadásának helyén megmaradó szelén-maradékanyagok miatt. A jelenleg alkalmazott kockázatkezelési intézkedések a fentiekben leírt okokból nem alkalmasak a fogyasztókat érintő kockázatok megelőzésére.

Az EU-ban nem engedhető meg, hogy az élelmiszerekben káros maradékanyagok legyenek jelen a biztonságosnak tartott szint feletti koncentrációban. A jelenleg érvényben lévő kockázatkezelési intézkedések nem alkalmasak a fogyasztók biztonságának biztosítására a bárium-szelenátot tartalmazó hosszú hatástartamú injekciós készítményekkel kezelt állatokból származó étel vonatkozásában.

Mérlegelve a szelénhiány megelőzésével és kezelésével az állat egészségére gyakorolt előnyöket az ételben lévő maradékanyagok által okozott közegészségügyi kockázattal szemben, a bárium-szelenátot tartalmazó, hosszú hatástartamú állatgyógyászati injekciós készítmények előny-kockázat profilja negatívnak tekintendő.

Ezért a CVMP minden bárium-szelenátot tartalmazó, hosszú hatástartamú injekciós állatgyógyászati készítmény esetében javasolta az érvényben lévő forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését,

⁴ A termékek kobaltot és rezet is tartalmaznak.

amíg a termék alkalmazását követően a fogyasztók biztonságát biztosító adatok rendelkezésre nem állnak.

4. Felülvizsgálati eljárás

A CVMP által a jelen betérjesztéssel kapcsolatban 2013. április 10-én kiadott véleményt követően a Cross Vetpharm Group Limited és a Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) a CVMP véleményének felülvizsgálatát kérte. A felülvizsgálatra vonatkozó részletes indoklás benyújtására 2013. június 10-én került sor.

A CVMP 2013. április 10-i véleményének felülvizsgálatának indoklása a következő érvekre összpontosított:

- az *in vitro* biohasznosulásra vonatkozó vizsgálatból származó azon következtetés érvényessége, miszerint a bárium-szelenát biológiailag hasznosuló maradékanyaga a maradékanyagok teljes mennyiségének 5-10%-át teszi ki (a magasabb érték az alacsonyabb koncentrációkra vonatkozik);
- az a tény, hogy a bárium-szelenát injekció helyének elfogyasztása ritka eseménynek minősül, és következésképpen az elfogadható napi bevitel (ADI) egészséget érintő releváns referenciaértékként történő használata megkérdőjelezhető a fogyasztók biztonságával kapcsolatos aggályok értékelésében, és megfelelőbb értéket jelentene a számított LD₅₀;
- az a tény, hogy az injekciókat szubkután kell alkalmazni, csökkenti a kockázatot, továbbá a véletlenszerű intramuszkuláris injekciók előfordulásának valószínűsége igen alacsony;
- az Archer és Judson (1994)³ vizsgálat alapján a juhfélék esetében a biohasznosulásra vonatkozóan levont következtetések minden további nélkül nem terjeszthetők ki emberekre;
- a kockázatok tovább csökkenthetők a dózis két, a nyak két oldalán beadott injekcióra történő osztásával; a gyakorlatban a kockázatokat az is csökkenti, hogy a vágóhídon dolgozó hatósági állatorvosok a bárium-szelenát injekciók által okozott foltokat látnak, amelyek alapján megbizonyosodhatnak arról, hogy az érintett szövetterületeket eltávolították;
- a farmakovigilancia rendszerek várhatóan feltárják a súlyos mellékhatásokat, amelyek a bárium-szelenát maradékanyagot tartalmazó hús fogyasztásával függenek össze; az a tény, hogy nem számoltak be ilyen mellékhatásokról, alátámasztja azt a következtetést, hogy a bárium-szelenát beadásának helye nem jelent veszélyt a fogyasztók biztonságára.

A CVMP következtetései a felülvizsgálat után

A CVMP megvizsgálta a felülvizsgálat részletes indoklását; a CVMP fenti pontokkal kapcsolatos következtetéseinek összefoglalását az alábbi rész tartalmazza:

- jóllehet az *in vitro* biohasznosulási vizsgálattal kapcsolatban több aggályt is felvetettek, a CVMP elfogadta a vizsgálat általános következtetését, és 5%-os értéket használt a biológiailag elérhető maradékanyagokra vonatkozó számításaiban. Mindemellett a CVMP hangsúlyozta, hogy az említett értékkel kapott következtetéseket óvatosan kell kezelni, mivel nem létezik semmiféle bizonyosság az *in vivo* biohasznosulás előrejelzéséhez használt, származtatott biohasznosulási érték pontosságával kapcsolatban;
- a CVMP elismerte, hogy a bárium-szelenát injekció beadási helyének elfogyasztása valószínűleg ritka esemény. Mindemellett a CVMP-nek az injekció beadási helyén lévő maradékanyagokról szóló iránymutatásával összhangban (EMEA/CVMP/542/03)⁵, olyan anyagok esetén, amelyekre nincs

⁵ CVMP guideline on injection site residues (EMEA/CVMP/542/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf

izomra vonatkozó MRL, az injekció helyén lévő maradékanyagok vizsgálatában használt referenciaérték normál esetben az ADI. Ezenkívül, bár az ADI ismételt expozíción alapul, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alternatív küszöb (vagyis az LD₅₀) nem megfelelő, mivel ez az az érték, amelynél 50%-os mortalitás várható. Bármilyen egészséget érintő referenciaértéknek képesnek kell lennie a nem súlyos mellékhatások tükrözésére;

- a CVMP megjegyezte, hogy az injekció beadási helyén vizsgált maradékanyagokról szóló iránymutatás attól függetlenül alkalmazandó, hogy az injekció beadása szubkután vagy intramuszkulárisan történt;
- a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az Archer és Judson (1994)³ által végzett vizsgálat nem használható a biohasznosulás meghatározásának céljára. Ez alapján csak annyi állapítható meg, hogy a vizsgálatban kapott adatok nem mondanak ellent az *in vitro* adatoknak. Ezért az 5%-os biohasznosulás továbbra is alkalmazható a maradékanyagokkal kapcsolatos számításokban;
- a dózis két injekcióra történő elosztásának, illetve a két injekciónak a nyak két oldalán való beadásának lehetőségével kapcsolatban a CVMP úgy vélte, hogy a biológiailag hasznosuló szelén maradékanyagok biztonságos szintjével kapcsolatos problémák nem oldhatók meg a dózis két injekcióra osztásával. Annak biztosítására, hogy az egyes injekcióbeadási helyeken a szelén szintje ne haladja meg a becsült 0,3 mg/személy/nap biztonságos szintet, felnőtt szarvasmarha esetében a maximális elfogadható mennyiség 0,12 ml lenne, és a teljes dózis eléréséhez több mint 80 injekcióra lenne szükség. Azzal a megjegyzéssel kapcsolatban, hogy a bárium-szelenát beadási helyét ki kell vágni és el kell távolítani a vágóhídon, a CVMP úgy vélte, hogy erre valóban sor kerülhet azokban az esetekben, amelyekben a beadási hely még mindig felismerhető, vagyis korai időpontokban. Ugyanakkor nem várható, hogy az injekcióbeadási helyek hónapokkal vagy akár évekkel az alkalmazás után is azonosíthatók legyenek. Következésképpen az injekció beadási hely kivágása nem tekinthető teljesen hatásos kockázatcsökkentő intézkedésnek;
- a CVMP elismerte, hogy a farmakovigilancia rendszerek várhatóan feltárják a bárium-szelenát tartalmazó állatgyógyászati készítmények alkalmazásából eredő, rendkívül súlyos mérgezés eseteit. Mindemellett a fogyasztók biztonságára vonatkozó aggályok értékelésében minden lehetséges mellékhatást figyelembe kell venni (nem csak a legsúlyosabbakat), és ezeket várhatóan nem tárják fel a farmakovigilancia rendszerek. Általában, mint ebben az esetben is, a farmakovigilanciai adatok hiánya nem értelmezhető a fogyasztóknál káros hatások hiányaként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott dokumentumok áttekintése után a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy nem áll rendelkezésre elegendő tudományos indok a 2013. április 10-i átfogó következtetések módosítására, amelyek szerint az érintett termékek előny-kockázat profilja negatív, és az ilyen állatgyógyászati készítmények jelentős kockázatot jelenthetnek az emberi egészségre az injekció beadásának helyén megmaradó szelén-maradékanyagok miatt.

A szelénbevitel esetében meghatározott alacsonyabb felső tolerálhatósági határ (0,3 mg/személy/nap), a maradékanyagok biológiai elérhetőségére vonatkozó új adatok és az embereknél kapott további toxicitási adatok alapján a bárium-szelenát esetében az MRL vélemény felülvizsgálata javasolt az emberi egészség védelme érdekében, az Európai Parlament és a Tanács 2009. május 6-i 470/2009/EK rendeletének 11. cikkével összhangban.

A forgalomba hozatali engedély megadása elutasításának és a meglévő forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- a CVMP úgy vélte, hogy a maradékanyag kiürülésével kapcsolatos vizsgálatok következetesen arról tanúskodnak, hogy a javasolt dózissal történő kezelést követően a bárium-szelenát hosszú ideig az injekcióbeadás helyén marad a kezelés után, és lényegében nem ürül ki az injekcióbeadás helyéről, ami a bárium-szelenát magas koncentrációjához vezet a beadás helyén;
- a CMP úgy vélte, hogy az emberi gyomor-bélrendszer feltételeit szimuláló *in vitro* vizsgálatból származó új adatok alapján a bárium-szelenáttal elfogyasztott szelén legalább 5%-a biológiailag hasznosul, ha jelen van a normális élelmiszer-mátrixban;
- a CVMP úgy vélte, hogy jelenleg nem léteznek olyan kockázatkezelési intézkedések, amelyekkel megelőzhető, hogy a beadás helyén maradékanyagok legyenek jelen, és ezek ebben az eljárásban az információk és az ilyen intézkedések értékeléséhez elégséges adatok hiánya miatt nem is állapíthatók meg;
- a CVMP úgy vélte, hogy az élelmiszer előállítására szolgáló állatfajoknak szánt, bárium-szelenátot tartalmazó injekciók hosszú hatástartamú formáinak előny-kockázat profilja negatív, mivel a termékek jelentős veszélyt jelenthetnek az emberi egészségre,

a CVMP az élelmiszer előállítására szolgáló állatfajoknak szánt, bárium-szelenátot tartalmazó injekciók hosszú hatástartamú formái vonatkozásában javasolja a forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítását és az érvényben lévő forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését (lásd I. melléklet).

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételét a III. melléklet tartalmazza.

III. melléklet

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltétele

Az illetékes nemzeti hatóságok, szükség esetén a referencia-tagállam általi koordináció mellett, kötelesek biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítik az alábbi feltételt:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak adatokat kell szolgáltatniuk, és olyan intézkedéseket kell javasolniuk, amelyek biztosítják a fogyasztók biztonságát a készítmények használatát követően, és különösen:

1. Megfelelő kockázatcsökkentési intézkedéseket kell javasolniuk, amelyeket megfelelő tudományos adatokkal kell alátámasztani; ezeknek ki kell mutatniuk, hogy a kezelt állatoktól származó ehető szövetekben (beleértve az injekció beadásának helyét is) lévő szelén-maradékanyagok, amelyek meghaladják a 0,3 mg/személy/nap értékű felső tolerálhatósági határt, nem kerülnek be az élelmiszerláncba.

Meg kell jegyezni, hogy amennyiben a beadási hely színezőanyaggal történő festését javasolják, olyan megfelelő adatokat kell benyújtani, amelyek igazolják, hogy a festékanyag ésszerűen elvárható ideig tartósan látható marad az injekció helyén. Ez azt jelenti, hogy a színezőanyag ugyanúgy oszlik el, és legalább annyira tartós, mint a bárium-szelenát. Amint azt a korábbi vizsgálatok kimutatták, a bárium-szelenát hosszú ideig megmarad a beadás helyén. A lefedett időtartam megfelelőségét igazolni kell, és javaslatot kell tenni az injekció helyén lévő, szennyezett terület azonosítására és eltávolítására vonatkozóan.