

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, delle concentrazioni dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione, del tempo di attesa e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/EEA	Richiedente / Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di attesa
Belgio	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Repubblica Ceca	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Germania ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate LA 5%	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Danimarca	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Estonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni

¹ Autorizzazione all'immissione in commercio non concessa

Stato membro UE/EEA	Richiedente / Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di attesa
Spagna	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Francia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Irlanda	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlanda	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 mg Se/kg di peso corporeo corrispondenti a: bovino (adulto): 6-10 ml bovino (giovane): 3-8 ml vitelli: 1-2 ml	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Irlanda	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni

Stato membro UE/EEA	Richiedente / Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di attesa
Lituania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Lettonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Polonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Romania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Slovacchia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni

Stato membro UE/EEA	Richiedente / Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie animale	Via di somministrazione	Dose raccomandata	Tempo di attesa
Svezia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni
Regno Unito	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Sospensione iniettabile	50 mg/ml	Bovini	Iniezione sottocutanea	1 ml per 50 kg di peso corporeo	Carne e frattaglie: 31 giorni Latte: zero giorni

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti

Riassunto generale della valutazione scientifica delle formulazioni iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario per tutte le specie destinate alla produzione di alimenti (*vedere allegato I*)

1. Introduzione

Il seleniato di bario è usato nei medicinali veterinari iniettabili a lento rilascio per uso terapeutico e profilattico contro le carenze di selenio nei bovini e negli ovini. Viene somministrato in forma d'iniezione sottocutanea a una dose di 1 mg di selenio/kg di peso corporeo.

Il selenio è un micronutriente essenziale per gli animali come per l'uomo, ma è altamente tossico se assunto in eccesso e ha un margine di sicurezza estremamente ridotto tra i livelli di dose vitale e quelli di dose tossica.

Il 14 settembre 2011, l'Ufficio federale tedesco per la tutela dei consumatori e la sicurezza alimentare ha presentato una notifica per una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per tutte le formulazioni iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario, per tutte le specie destinate alla produzione di alimenti. La Germania ha deferito la questione al CVMP, in seguito ai gravi timori per la salute umana correlati all'esposizione a residui del sito d'iniezione derivanti dall'uso di medicinali veterinari iniettabili contenenti seleniato di bario ad azione prolungata.

La procedura di deferimento è stata avviata il 15 settembre 2011 e ha riguardato 3 medicinali veterinari, con 18 autorizzazioni all'immissione in commercio concesse a livello nazionali o oggetto di domande in corso ai sensi di una procedura decentrata. La procedura decentrata è stata completata durante la procedura di deferimento e le risultanti autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali sono state concesse, eccetto in Germania. Va notato che, durante la procedura di deferimento, le autorizzazioni all'immissione in commercio per un medicinale veterinario autorizzato per l'uso nei bovini erano state volontariamente ritirate dal rispettivo titolare. Questo prodotto è stato escluso dalla procedura di deferimento di conseguenza, ma i dati forniti al CMVP ad esso inerenti sono stati tenuti in considerazione nella presente valutazione. Per quanto di conoscenza del CVMP, al momento attuale non vi sono quindi medicinali iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario autorizzati per l'uso nella specie di destinazione degli ovini.

L'elenco completo di tutti i medicinali veterinari coinvolti nella presente procedura di deferimento è fornito nell'allegato I di cui sopra.

2. Discussione

I medicinali veterinari oggetto del deferimento sono somministrati in forma di singole iniezioni sottocutanee e contengono 177,48 mg di seleniato di bario/ml sospensione iniettabile, equivalenti a 50 mg di selenio. I bovini sono trattati a una dose di 1 mg di selenio/kg di peso corporeo, che si traduce in dosi di 2 ml per i vitelli (cioè 355 mg di seleniato di bario, corrispondenti a 100 mg di selenio) e fino a 10 ml per i bovini adulti (cioè 1775 mg di seleniato di bario, corrispondenti a 500 mg di selenio).

Informazioni di base (stato degli LMR)

Nel 1999 il CVMP ha valutato il seleniato di bario nel contesto di una domanda per la determinazione dei limiti massimi di residui ai sensi del regolamento (CEE) n. 2377/90. Nel 2000, dopo la raccomandazione del CVMP, il seleniato di bario è stato incluso nell'allegato II del regolamento (CEE) n. 2377/90 per le specie bovina e ovina, ed è stato, in seguito all'attuazione del regolamento (CE)

470/2009 che sostituisce il regolamento 2377/90, incluso nella tabella 1 dell'allegato del regolamento (UE) n. 37/2010 per le specie bovina e ovina, senza che fosse stato richiesto alcun limite massimo di residui (LMR). Questa valutazione era basata su una stima della dose massima giornaliera tollerabile nell'uomo pari a 0,6 mg di selenio/persona/giorno (10 µg/kg di peso corporeo) e sul presupposto che la biodisponibilità orale del selenio derivato dal seleniato di bario sarebbe stata molto bassa (anche se non è stata eseguita alcuna stima quantitativa). I dati disponibili sui residui indicavano che in pratica non esiste alcuna deplezione del seleniato di bario dal sito d'iniezione. Nella relazione sintetica sugli LMR è stata sottolineata la necessità di attuare misure per evitare il consumo delle carni dei siti d'iniezione.

Il livello massimo di assunzione tollerabile per il selenio è stato stabilito nell'UE dal comitato scientifico dell'alimentazione umana (nel 2000) al livello più basso di 0,3 mg/persona/giorno (5 µg/kg di peso corporeo) ed è stato confermato nel 2006 dal gruppo di esperti scientifici sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA). Inoltre, la base di dati per la valutazione della biodisponibilità orale del selenio derivato dal seleniato di bario e delle sue probabili vie di assunzione e tossicità dopo ingestione orale è diventata più completa e si sono resi disponibili dati aggiuntivi in merito alla tossicità acuta da selenio, in particolare nell'uomo.

Dati sui residui

Dopo l'iniezione di seleniato di bario, i residui di selenio nei tessuti diversi dal sito di iniezione sono in limitata quantità, non rilevabili o quanto meno ben al di sotto di qualsiasi livello che possa destare preoccupazione tossicologica. Per il sito di iniezione, tuttavia, tutti gli studi sulla deplezione dei residui dimostrano coerentemente che, in seguito al trattamento alle dosi raccomandate di seleniato di bario, non si ha praticamente alcuna deplezione dei residui, che permangono nel sito di iniezione per un periodo prolungato. I residui recuperati dal sito d'iniezione nei bovini erano compresi tra il 77% e il 99% delle dosi iniettate dopo 30-119 giorni dall'iniezione.

In un altro studio di deplezione dei residui è stato usato un prodotto contenente un colorante specificamente destinato alla marcatura del sito di iniezione. Nonostante ciò, i livelli di residui in corrispondenza del sito di iniezione erano altamente variabili, indicando che il campionamento non era riuscito a individuare il reale sito di iniezione con accuratezza e coerenza. Lo studio ha evidenziato inoltre che, anche un anno dopo il trattamento, si riscontravano quantità elevate di selenio nel sito di iniezione (fino a 53,229 mg/kg).

A dispetto della bassa velocità di deplezione dei residui, per i medicinali veterinari interessati (vedere allegato I) è stato fissato un tempo di attesa di 31 giorni per carne e visceri di bovini. Non è noto il razionale scientifico di tale tempo di attesa, poiché in questa procedura di deferimento non erano stati forniti dati di deplezione dei residui specifici per il medicinale veterinario sopra citato.

Tossicità

Non è stata fissata alcuna DGA per il seleniato di bario, ma sono disponibili due diversi livelli massimi tollerabili di assunzione del selenio per la tossicità cronica. Nella relazione sintetica sugli LMR del CVMP, una dose di 0,6 mg di selenio/persona/giorno fu all'epoca ritenuta appropriata. L'EFSA ha fissato successivamente un livello massimo tollerabile di 0,3 mg di selenio/persona/giorno, basato su una dose senza effetto osservato (NOEL) di 850 µg/giorno per la seleniosi in uno studio sull'uomo.

Per quanto riguarda la tossicità acuta, si rimanda agli studi che misurano i valori di DL₅₀. In linea di principio, la DL₅₀ non è accettata come endpoint da cui eseguire i calcoli per stimare una tossicità pertinente per le valutazioni del rischio del consumatore, riconoscendo che la DL₅₀ è un endpoint molto severo (dove si ha il decesso di metà degli animali sperimentali). Per la sicurezza del consumatore qualsiasi effetto avverso, anche lieve, è rilevante e pertanto la dose di riferimento da considerare è il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL). Tuttavia, in questo caso, non erano disponibili dati

sulla tossicità acuta che utilizzassero endpoint acuti più sensibili. I valori di DL₅₀ nei ratti e nei topi per il selenato e il selenito sono in genere compresi in un intervallo tra circa 1 mg/kg di peso corporeo e 10 mg/kg di peso corporeo. Anche i dati sull'uomo evidenziano effetti acuti gravi del selenio a livelli di dose orale compresi tra 5 mg e 22,3 mg di selenio/kg (come selenito di sodio o seleniato di sodio), con esiti talvolta fatali.

Biodisponibilità orale del selenio derivato dal seleniato di bario

Sono stati forniti dati per stimare la biodisponibilità orale del selenio in seguito a ingestione di residui di seleniato di bario. Sulla base dei dati a disposizione al momento della valutazione degli LMR, si è ipotizzata una frazione disponibile molto bassa. Il CVMP ha ora ricevuto i dati derivati da uno studio *in vitro* che ha simulato le condizioni nel tratto gastrointestinale umano. Questo studio indica che almeno il 5%-10% del selenio ingerito dal seleniato di bario è biodisponibile quando è presente in una normale matrice alimentare. Questo valore è molto più elevato di quello ipotizzato al momento di adottare la decisione sugli LMR.

I risultati dello studio *in vitro* sono corroborati da considerazioni teoriche basate sulle proprietà chimico-fisiche del seleniato di bario, che indicano che quantità rilevanti di selenio potrebbero essere biodisponibili dal seleniato di bario ingerito per via orale, ossia che l'assunzione di residui derivanti da un sito di iniezione potrebbe, per semplice stima teorica basata sulla costante di solubilità del prodotto, portare a un'esposizione biodisponibile di circa 15 mg di selenio (ossia il 3% della dose di selenio nel sito d'iniezione) in ciascun litro di acqua nel tratto intestinale. Questa stima al limite inferiore non ha tenuto conto del fatto che, in condizioni di pH acido (acido gastrico) e in presenza di ioni solfato (assunzione media nei cibi di 500 mg/persona/giorno, (OMS, 2004))², la solubilità può aumentare in modo considerevole.

L'indicazione di una biodisponibilità orale significativa è stata confermata anche da uno studio *in vivo* negli ovini (Archer and Judson, 1994)³. Questo studio ha dimostrato che il seleniato di bario ingerito per via orale (dosi di 100 mg o 250 mg per animale simili a quelle presenti nei siti d'iniezione) era assorbito/biodisponibile nel tratto gastrointestinale. Tuttavia, il disegno di questo studio non ha permesso di stimare la frazione di selenio biodisponibile e, pertanto, questi dati sono esclusivamente di supporto.

Caratterizzazione del rischio

I confronti tra le dosi biodisponibili stimate di selenio in seguito a ingestione di un sito di iniezione evidenziano che le quantità di selenio superano abbondantemente le soglie tossicologiche. Utilizzando il limite tollerabile massimo stabilito dall'EFSA di 0,3 mg di selenio/persona/giorno, si conclude che la frazione biodisponibile del 5% (25 mg) di un sito di iniezione supererebbe il valore di riferimento di oltre 80 volte. Considerato che la DL₅₀ minima è meno di 10 volte la possibile esposizione del consumatore, è evidente che anche una frazione di un sito di iniezione potrebbe causare tossicità in caso di ingestione.

Misure di gestione del rischio

Non sono al momento in atto misure di mitigazione del rischio adeguate a evitare l'ingresso di residui dai siti di iniezione nella filiera alimentare.

Il tempo di attesa di 31 giorni non garantisce la deplezione dei residui dal sito d'iniezione ai livelli di sicurezza, poiché i residui del seleniato di bario rimangono nei siti d'iniezione per periodi prolungati e,

² OMS (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.

in caso di ingestione, forniscono selenio biodisponibile per via orale. Al momento non possono essere stabiliti tempi di attesa appropriati per questi medicinali veterinari.

I siti d'iniezione non marcati non sono identificabili in modo chiaro in tutti gli animali, in particolare se intercorrono lunghi periodi tra l'iniezione e la macellazione. Anche se i siti di iniezione potrebbero non essere visibili, i livelli di residui non sono comunque sicuri per il consumo umano. Inoltre, i dati di deplezione dei residui generati con un prodotto contenente un colorante specificamente destinato alla marcatura del sito di iniezione (ossido ferrico) hanno dimostrato che i siti di iniezione non erano chiaramente identificabili in tutti gli animali e non potevano essere completamente eliminati.

Pertanto, l'eliminazione dei siti d'iniezione nei macelli non è considerata una misura di gestione del rischio sufficiente a prevenire in modo affidabile il consumo di tessuto del sito d'iniezione.

3. Valutazione rischio/beneficio

Il seleniato di bario riveste un ruolo importante nel trattamento e nella prevenzione della distrofia muscolare nutrizionale (malattia del muscolo bianco), delle scadenti prestazioni riproduttive e delle difficoltà di accrescimento dovute alla carenza di selenio.

Tra i prodotti disponibili, i medicinali iniettabili ad azione prolungata rappresentano una comoda alternativa; esistono, tuttavia, altre possibilità, tra cui:

- preparazioni iniettabili contenenti selenito di sodio o di potassio, autorizzate per equini, bovini, ovini e suini;
- dispositivi intraruminali ad azione prolungata, contenenti seleniato di sodio, autorizzati solo per i bovini⁴;
- integratori alimentari.

A causa delle loro formulazioni, questi prodotti alternativi per il trattamento e la prevenzione di malattie correlate a carenza di selenio sono meno comode per alcuni casi che richiedono il trattamento. Pertanto, dal punto di vista zootecnico, la mancata disponibilità di preparazioni iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario è inopportuna.

Tuttavia, le informazioni disponibili indicano che l'uso di medicinali veterinari contenenti seleniato di bario somministrati per via sottocutanea rappresentano una minaccia significativa per la salute umana, a causa dei residui di selenio persistenti nel sito di iniezione. Per le ragioni sopra descritte, le misure di mitigazione dei rischi impiegate al momento non sono idonee a prevenire il rischio per il consumatore.

Nell'UE non è ammissibile la presenza di residui nocivi negli alimenti a concentrazioni superiori al livello considerato sicuro. Le misure di mitigazione del rischio attualmente in vigore non sono idonee ad assicurare la sicurezza per il consumatore degli alimenti derivati da animali trattati con prodotti iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario.

Se si valuta il beneficio per la salute dell'animale nella prevenzione e nel trattamento delle carenze di selenio rispetto al rischio per la salute pubblica derivante dai residui presenti negli alimenti, il rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari ad azione prolungata contenenti seleniato di bario è ritenuto negativo.

Pertanto, il CVMP ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti di tutti i medicinali veterinari iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario, fino a quando non saranno forniti dati che dimostrino la sicurezza del consumatore in seguito all'uso dei prodotti.

⁴ I prodotti contengono anche cobalto e rame

4. Procedura di riesame

A seguito del parere del CVMP del 10 aprile 2013 in merito a questa procedura di deferimento, Cross Vetpharm Group Limited e Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) hanno chiesto il riesame di tale parere del CVMP. I motivi dettagliati per il riesame sono stati presentati il 10 giugno 2013.

I motivi del riesame del parere del CVMP del 10 aprile 2013 erano incentrati sulle argomentazioni seguenti:

- la validità della conclusione, basata sullo studio di biodisponibilità *in vitro*, secondo cui i residui biodisponibili di seleniato di bario costituirebbero il 5-10% dei residui totali (il valore più elevato per concentrazioni più basse);
- il fatto che l'ingestione dei siti d'iniezione con seleniato di bario rappresenta un evento raro e che, di conseguenza, l'uso di una dose giornaliera ammissibile (DGA) come valore guida basato su considerazioni sanitarie nella valutazione delle preoccupazioni per la sicurezza del consumatore è discutibile e che un valore più appropriato sarebbe la DL₅₀ calcolata;
- il fatto che le iniezioni vengano somministrate per via sottocutanea limita il rischio e inoltre l'iniezione intramuscolare accidentale è altamente improbabile;
- le conclusioni sulla biodisponibilità negli ovini tratte dallo studio di Archer and Judson (1994)³ non possono essere facilmente estrapolate all'uomo;
- i rischi potrebbero essere ulteriormente mitigati dividendo la dose in due iniezioni somministrate nei lati opposti del collo; in pratica, i rischi saranno anche mitigati poiché i veterinari ufficiali in servizio presso il macello vedranno i difetti derivanti dalle iniezioni di seleniato di bario e si assicureranno che le aree pertinenti di tessuto siano scartate;
- ci si aspetta che i sistemi di farmacovigilanza rilevino gli eventi avversi gravi derivati dal consumo di carni contenenti residui di seleniato di bario; il fatto che non sia stato rilevato alcuno di tali eventi avvalora la conclusione secondo cui i siti d'iniezione con seleniato di bario non rappresentano una minaccia per la sicurezza del consumatore.

Conclusione del CVMP dopo il riesame

Il CVMP ha valutato i motivi dettagliati per il riesame e le sue conclusioni in relazione a ciascuno dei precedenti punti sono riassunte di seguito:

- sebbene siano stati sollevati diversi timori in relazione allo studio di biodisponibilità *in vitro*, il CVMP ha accettato la conclusione generale dello studio e ha usato un valore del 5% nei suoi calcoli dei residui biodisponibili. Tuttavia, il CVMP ha evidenziato che le conclusioni basate su tale valore devono essere considerate con cautela, poiché non può esistere alcuna certezza in relazione all'accuratezza del valore di biodisponibilità derivato per predire la biodisponibilità *in vivo*;
- il CVMP ha riconosciuto che il consumo dei siti d'iniezione con seleniato di bario è verosimilmente un evento raro. Tuttavia, in conformità alla linea guida del CVMP sui residui nel sito d'iniezione (EMA/CVMP/542/03)⁵, per le sostanze per le quali non esiste alcun LMR per il muscolo, il valore di riferimento usato nella valutazione dei residui nel sito d'iniezione è di norma la DGA. Inoltre, mentre la DGA si basa sull'esposizione ripetuta, la soglia alternativa proposta dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (cioè la DL₅₀) non è appropriata, in quanto

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

rappresenta il valore a cui è attesa una mortalità del 50%. Ogni valore di riferimento basato su considerazioni sanitarie deve essere in grado di riflettere effetti avversi non gravi;

- il CVMP ha riscontrato che la linea guida sui residui nel sito d'iniezione si applica in modo simile indipendentemente dal fatto che l'iniezione venga somministrata per via sottocutanea o intramuscolare;
- il CVMP ha concluso che lo studio di Archer e Judson (1994)³ non può essere usato allo scopo di determinare la biodisponibilità. Potrebbe essere solo considerato che i dati ottenuti da questo studio non contraddicono i dati *in vitro*. Pertanto il valore di biodisponibilità del 5% è ancora ritenuto appropriato per l'utilizzo nei calcoli dei residui;
- in relazione alla possibilità di dividere la dose in due iniezioni e di somministrarne una in ciascun lato del collo, il CVMP ha ritenuto che i problemi correlati ai livelli sicuri di residui di selenio biodisponibile non vengono risolti con la suddivisione in due iniezioni. Al fine di assicurare che il livello di selenio in un singolo sito di iniezione non superi il livello sicuro stimato di 0,3 mg/persona/giorno, il volume massimo accettabile per i bovini adulti sarebbe pari a 0,12 ml e, per ottenere una dose completa, sarebbero necessarie più di 80 iniezioni. In relazione ai commenti secondo cui i siti d'iniezione di seleniato di bario saranno tagliati via e scartati al macello, il CVMP ha ritenuto che ciò può in effetti accadere nei casi in cui i siti d'iniezione siano ancora rilevabili, ossia precocemente. Tuttavia, non ci si può aspettare che tutti i siti d'iniezione pertinenti siano identificabili mesi o addirittura anni dopo la somministrazione. Di conseguenza, l'eliminazione del sito di iniezione non è ritenuta una misura di mitigazione del rischio pienamente efficace;
- il CVMP ha riconosciuto che si può prevedere che i sistemi di farmacovigilanza rilevino casi estremamente gravi di avvelenamento derivante dall'uso di medicinali veterinari contenenti seleniato di bario. Tuttavia, la valutazione delle preoccupazioni per la sicurezza del consumatore deve tenere in considerazione tutti i possibili effetti avversi (non solo i più gravi) ed è improbabile che essi siano rilevati dai sistemi di farmacovigilanza. In generale, come in questo caso, l'assenza di dati di farmacovigilanza non può servire da giustificazione per l'assenza di qualsiasi effetto avverso nei consumatori.

Dopo la revisione di tutta la documentazione presentata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP ha concluso che non esistono motivi scientifici sufficienti per modificare le conclusioni generali del 10 aprile 2013, in base alle quali il rapporto rischi/benefici per i prodotti in questione è negativo e tali medicinali veterinari potrebbero costituire una minaccia significativa per la salute umana, a causa dei residui di selenio persistenti in corrispondenza del sito di iniezione.

Sulla base del ridotto limite massimo tollerabile (0,3 mg/persona/giorno) per l'assunzione di selenio, delle nuove informazioni sulla biodisponibilità dei residui e dei dati aggiuntivi sulla tossicità nell'uomo, è raccomandato un riesame del parere sugli LMR per il seleniato di bario al fine di tutelare la salute umana, in conformità all'articolo 11 del regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 maggio 2009.

Motivi del rifiuto della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti

Considerato che

- il CVMP ritiene che tutti gli studi sulla deplezione dei residui dimostrino coerentemente che, in seguito al trattamento alle dosi raccomandate, il seleniato di bario rimane nei siti d'iniezione per

periodi prolungati e che non si ha pressoché alcuna deplezione dei residui dal sito d'iniezione, il che si traduce in livelli elevati di seleniato di bario nel sito d'iniezione;

- il CVMP ritiene che, sulla base delle nuove informazioni derivate da uno studio *in vitro* che simula le condizioni nel tratto gastrointestinale umano, almeno il 5% del selenio ingerito dal seleniato di bario sia biodisponibile quando è presente in una normale matrice alimentare;
- il CVMP ritiene che misure di gestione del rischio atte a evitare residui nel sito d'iniezione non siano al momento in vigore e che non possano essere identificate in questa procedura, a causa della mancanza di informazioni e di dati sufficienti per una loro valutazione;
- il CVMP ritiene che il rapporto rischi/benefici per le formulazioni iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario per tutte le specie destinate alla produzione di alimenti sia negativo, poiché i prodotti possono rappresentare una significativa minaccia per la salute umana;

il CVMP ha raccomandato il rifiuto della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti per le formulazioni iniettabili ad azione prolungata contenenti seleniato di bario, per tutte le specie destinate alla produzione di alimenti (vedere allegato I).

La condizione per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio è descritta nell'allegato III.

Allegato III

Condizione per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti, coordinate da uno Stato membro di riferimento, assicureranno che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio provvedano a soddisfare la condizione seguente:

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire dati e proporre misure che garantiscano la sicurezza del consumatore in seguito all'uso dei prodotti e in particolare:

1. devono essere proposte misure di mitigazione dei rischi idonee, corroborate da adeguati dati scientifici che dimostrino che i residui di selenio nei tessuti commestibili degli animali trattati, incluso il sito d'iniezione, che superano il valore massimo di assunzione tollerabile di 0,3 mg/persona/giorno non entrino nella filiera alimentare.

Va notato che se dovesse essere proposta la colorazione dei siti d'iniezione attraverso l'uso di un colorante, devono essere forniti dati idonei a conferma che il pigmento persista in modo visibile sul sito d'iniezione per un periodo giustificato. Ciò implica che il colorante abbia lo stesso comportamento di distribuzione e lo stesso tempo di permanenza del seleniato di bario. Come è stato indicato dagli studi precedenti, il seleniato di bario permane nel sito d'iniezione per un lungo periodo. Deve essere giustificata l'adeguatezza dell'arco temporale coperto e devono essere forniti consigli in merito alle procedure di identificazione ed eliminazione dell'area del sito d'iniezione contaminato.