

I priedas

Veterinarių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, išlaukų ir rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas	Rekomenduojama dozė	Išlauka
Belgija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Čekija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Vokietija ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate LA 5%	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Danija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Estija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, sūstesuspensioon veistele	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.

¹ Rinkodaros leidimas nesuteiktas

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas	Rekomenduojama dozė	Išlauka
Ispanija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Prancūzija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Airija	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Airija	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 mg Se/kg kūno svorio, o tai atitinka: galvijai (suaugę) – 6–10 ml; galvijai (jauni) – 3–8 ml; veršeliai – 1–2 ml.	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Airija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas	Rekomenduojama dozė	Išlauka
Lietuva	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Latvija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Lenkija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Rumunija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Slovakija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas	Rekomenduojama dozė	Išlauka
Švedija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selongatum vet. 50 mg/ml injekcijosvatska, suspension för nöt kreatur	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.
Jungtinė Karalystė	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Airija	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Švirkščiamoji suspensija	50 mg/ml	Galvijai	Švirkšti po oda	1 ml/50 kg kūno svorio	Skerdiena ir subproduktai : 31 para. Pienas: netaikytina.

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo
bei sustabdyti esamų rinkodaros leidimų galiojimą**

Visų maistui skirtų rūšių gyvūnams skirtų ilgalaikio poveikio švirkščiamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji išvada

Įžanga

Bario selenato yra lėto atpalaidavimo švirkščiamųjų veterinarinių vaistų, kurie naudojami galvijams ir avims gydyti, nustačius seleno trūkumą arba taikant seleno trūkumo profilaktiką, sudėtyje. Ši medžiaga švirkščiamą po oda po 1 mg/kg kūno svorio (KS).

Ir gyvūnams, ir žmonėms selenas yra itin svarbus mikroelementas, bet vartojamas pernelyg didelėmis dozėmis jis yra labai toksiškas, o tarp gyvybiškai svarbios ir toksiškos poveikį turinčios jo dozės yra labai nedidelis skirtumas.

2011 m. rugsėjo 14 d. Vokietijos vartotojų apsaugos ir maisto saugos federalinis biuras pateikė pranešimą dėl kreipimosi procedūros pagal Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnį dėl visų maistui skirtų rūšių gyvūnams skirtų visų ilgalaikio poveikio švirkščiamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato. Vokietija kreipėsi į Veterinarinių vaistų komitetą (CVMP) dėl iškilusių didelių rūpestį žmonių sveikatai keliančių klausimų, susijusių su ilgalaikio poveikio švirkščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato, likučių injekcijos vietoje poveikio.

Kreipimosi procedūra pradėta 2011 m. rugsėjo 15 d. Ji buvo susijusi su 3 veterinariniais vaistais ir 18 jų rinkodaros leidimų, kurie buvo suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis arba dar nesuteikti pagal decentralizuotą procedūrą. Kreipimosi procedūros metu decentralizuota procedūra buvo užbaigta, o nacionaliniai rinkodaros leidimai buvo suteikti visose šalyse, kuriose prašyta juos suteikti, išskyrus Vokietiją. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad kreipimosi procedūros metu rinkodaros leidimo turėtojas savanoriškai atsisakė įregistruoto avims skirto veterinarinio vaisto rinkodaros leidimų. Dėl šios priežasties šis vaistas buvo išbrauktas iš kreipimosi procedūros, tačiau atlikdamas šį vertinimą, CHMP atsižvelgė į pateiktus su šiuo vaistu susijusius duomenis. Taigi, CVMP duomenimis, šiuo metu nėra nė vieno įregistruoto tikslinei gyvūnų rūšiai avims skirto ilgalaikio poveikio švirkščiamąjo vaisto su bario selenatu.

Išsamus visų su šia kreipimosi procedūra susijusių veterinarinių vaistų sąrašas pateikiamas I priede.

Aptarimas

Veterinariniai vaistai, dėl kurių kreiptasi, naudojami atliekant vienkartinę injekciją po oda. Jų sudėtyje yra 177,48 mg bario selenato/ml švirkščiamosios suspensijos, o tai atitinka 50 mg seleno. Galvijai gydomi 1 mg seleno/kg KS dozėmis, t. y. veršeliams švirkščiamą po 2 ml suspensijos (355 mg bario selenato; tai atitinka 100 mg seleno), o suaugusiems galvijams – iki 10 ml (t. y. 1 755 mg bario selenato; tai atitinka 500 mg seleno).

Bendroji informacija (didžiausio leistino likučių kiekio statusas)

1999 m. CVMP įvertino bario selenatą, gavęs prašymą nustatyti didžiausią leistiną likučių kiekį (DLK) pagal Reglamentą (EEB) Nr. 2377/90. 2000 m., vadovaujantis CVMP rekomendacija, bario selenatas buvo įtrauktas į Reglamento (EEB) Nr. 2377/90 II priedą, o įgyvendinus Reglamentą (EB) Nr. 470/2009, kuriuo keičiamas Reglamentas 2377/90, – į Reglamento (EB) Nr. 37/2010 priedo 1 lentelę, kaip medžiaga, kuriai nebūtina nustatyti DLK galvijų ir avių audiniuose. Šis vertinimas buvo pagrįstas apytikre žmogui leistina bario selenato paros doze, t. y. 0,6 mg seleno žmogui per parą (10 µg/kg KS), bei prielaida, kad peroralinis seleno biologinis įsisavinamumas iš bario selenato turėtų būti nedidelis (nors jokių kiekybinių vertinimų nebuvo atlikta). Iš turimų likučių audiniuose duomenų buvo matyti,

kad bario selenatas iš injekcijos vietos iš esmės nepasišalina. DLK suvestinėje ataskaitoje buvo nurodyta, kad reikėtų taikyti priemones, kurios užtikrintų, kad audiniai iš injekcijos vietų nepatektų ant vartotojų stalo.

2000 m. Maisto produktų mokslinis komitetas (SCF) nustatė ES taikytiną mažesnę leistiną seleno paros normą – 0,3 mg seleno žmogui per parą (5 µg/kg KS), kurią 2006 m. patvirtino Europos maisto saugos tarnybos (EFSA) mokslinė dietinių produktų, mitybos ir alergijų grupė. Be to, duomenų bazė, kuria remiantis vertintas peroralinis seleno biologinis įsisavinamumas iš bario selenato ir tikėtinos jo įsisavinimo ir toksiškumo trajektorijos nurijus šio vaisto, tapo išsamesnė ir gauta papildomų duomenų apie ūmų seleno toksinį poveikį, ypač žmonėms.

Likučių audiniuose duomenys

Sušvirkštus bario selenato, seleno likučių kiekis ne injekcijos vietoje, o kituose audiniuose yra nedidelis, jo neįmanoma nustatyti arba jis yra gerokai mažesnis už tą kiekį, kuris galėtų kelti rūpestį dėl toksikologinio poveikio. Tačiau kalbant apie injekcijos vietą, visi likučių pasišalinimo iš audinių tyrimai nuosekliai rodo, kad po gydymo rekomenduojamomis bario selenato dozėmis, seleno likučiai iš esmės nepasišalina, bet ilgą laiką išlieka injekcijos vietoje. Praėjus 30–119 dienų nuo vaistų sušvirkštimo galvijams, jų likučių kiekis injekcijos vietoje svyravo nuo 77 iki 99 proc. sušvirkštos dozės

Atliekant kitą likučių pasišalinimo iš audinių tyrimą, buvo naudojamas vaistas su dažikliu, kuriuo siekta pažymėti injekcijos vietą. Nepaisant to, likučių kiekis injekcijos vietose buvo labai skirtingas, o tai leidžia manyti, kad taikant atrankos metodą, tiksliai ir nuosekliai nustatyti tikrąją injekcijos vietą nepavyko. Taip pat tyrimas parodė, kad net ir po metų injekcijos vietoje buvo dideli seleno kiekiai (iki 52,229 mg/kg).

Nepaisant nedidelio likučių pasišalinimo iš audinių greičio, naudojant susijusius veterinarinius vaistus (žr. I priedą), galvijų skerdienai ir subproduktams taikoma 31 paros išlauka. Koks šios išlaukos mokslinis pagrindas, nežinoma, nes šios kreipimosi procedūros metu jokių su minėtu veterinariniu vaistu susijusių likučių pasišalinimo iš audinių duomenų nepateikta.

Toksiškumas

Leistina bario selenato paros dozė (LPD) nenustatyta, tačiau yra dvi skirtingos leistinos seleno paros normos, kurias numatyta taikyti siekiant išvengti lėtinio toksinio poveikio. CVMP DLK suvestinėje ataskaitoje buvo nurodyta tuo metu tinkama laikyta žmogui leistina 0,6 mg seleno paros norma. Vėliau remdamasi klinikinės selenozės tyrimo su žmonėmis metu nustatyta nepastebėto poveikio riba (NOEL) – 850 µg per parą, EFSA nustatė žmogui leistiną 0,3 mg seleno paros normą.

Kalbant apie ūmų toksinį poveikį, minimi tyrimai, kurių metu tirtos vidutinės mirtinos dozės (LD₅₀) reikšmės. Iš esmės LD₅₀ nepripažįstama kaip vertinamoji baigtis, pagal kurią – vertinant vartotojams kylančią riziką – galima apskaičiuoti vaisto toksinį poveikį, pripažįstant, kad LD₅₀ yra labai žiauri vertinamoji baigtis (žūsta pusė bandomųjų gyvūnų). Vertinant vartotojų saugumą, bet koks nepageidaujamas reiškinys, net ir lengvas, yra svarbus, todėl orientacinė dozė, kurią reikėtų vertinti, yra ta, kurią vartojant neturėtų būti nė vieno nepageidaujamo reiškinio (NOEL/NOAEL). Tačiau šiuo atveju nebuvo pateikta jokių taikant jautresnius ūmaus poveikio vertinamąsias baigtis apskaičiuotų ūmaus toksinio poveikio duomenų. Paprastai selenato ir selenito LD₅₀ žiurkėms ir pelėms svyruoja nuo maždaug 1 iki 10 mg/kg KS. Taip pat iš su žmonėmis susijusių duomenų matyti, kad sunkų ūminį poveikį (kai kuriais atvejais jis buvo mirtinas) selenas sukelia nurijus 5–22,3 mg seleno (natrio selenito arba natrio selenato)/kg KS.

Peroralinis seleno biologinis įsisavinamumas iš bario selenato

Pateikti duomenys, pagal kuriuos galima apskaičiuoti peroralinį seleno biologinį įsisavinamumą nurijus bario selenato likučių. Remiantis apskaičiuojant DLK turėtais duomenimis, tuo metu manyta, kad

biologiškai būtų įsisavinta labai nedidelė bario selenato likučių dalis. Dabar CVMP turi *in vitro* tyrimo, kurio metu buvo imituojamos sąlygos žmogaus virškinimo trakte, duomenis. Šis tyrimas rodo, kad normalioje maisto matricoje iš bario selenato biologiškai įsisavinama ne mažiau kaip 5–10 proc. nuryjamo seleno. Šis skaičius yra gerokai didesnis, nei buvo numatyta tuomet, kai buvo priimamas sprendimas dėl DLK.

In vitro tyrimo rezultatus patvirtina teoriniai fizikinėmis ir cheminėmis bario selenato savybėmis pagrįsti vertinimai, iš kurių matyti, kad nurijus bario selenato, žmogaus organizmas gali įsisavinti pakankamai didelį seleno kiekį: remiantis paprasčiausiais tirpumo sandaugos konstanta pagrįstais teoriniais skaičiavimais, į žmogaus virškinimo traktą patekus bario selenato likučių iš injekcijos vietos, žarnyne susidarytų maždaug 15 mg/l vandens biologiškai įsisavinamo seleno koncentracija (t. y. 3 proc. seleno dozės injekcijos vietoje). Nustatant mažesnę leistiną seleno paros normą, nebuvo atsižvelgta į tai, kad rūgštinėje terpėje (skrandžio rūgštyje) ir esant sulfatų jonų (su maistu į virškinimo traktą patenka vidutiniškai 500 mg žmogui per parą) (PSO, 2004)², bario selenato tirpumas gali smarkiai padidėti.

Reikšmingą peroralinį biologinį įsisavinamumą patvirtino ir su avimis atliktas *in vivo* tyrimas (Archer ir Judson, 1994)³. Šis tyrimas parodė, kad nurytas bario selenatas (gyvūnams sugirdytos 100 ar 250 mg bario selenato dozės, t. y. panašios į esančias injekcijos vietose) buvo absorbuotas (biologiškai įsisavintas) virškinimo trakte. Tačiau dėl šio tyrimo modelio nebuvo galimybės nustatyti biologiškai įsisavinamos seleno dalies, todėl šie duomenys vertinami tik kaip papildomi duomenys.

Rizikos apibūdinimas

Palyginus apskaičiuotas biologiškai įsisavintas seleno dozės nurijus injekcijos vietos audinių, nustatyta, kad šie seleno kiekiai gerokai viršija toksikologines ribas. Taikant EFSA nustatytą leistiną paros normą (0,3 mg seleno žmogui per parą), daroma išvada, kad iš vienos injekcijos vietos biologiškai įsisavinta 5 proc. seleno dalis (25 mg) orientacinę reikšmę viršytų daugiau kaip 80 kartų. Atsižvelgiant į tai, kad mažiausia LD₅₀ yra 10 kartų mažesnė už kiekį, kuris gali patekti į vartotojo organizmą, akivaizdu, kad ir dalis injekcijos vietos audinių galėtų sukelti toksinį poveikį.

Rizikos valdymo priemonės

Šiuo metu netaikomos jokios tinkamos rizikos mažinimo priemonės, kurios padėtų išvengti seleno likučių iš injekcijos vietų patekimo į maisto grandinę.

Trisdešimt vienos paros išlauka neužtikrina bario selenato likučių pašalinimo iš injekcijos vietos ir saugios jų koncentracijos susidarymo, kadangi bario selenato likučiai išlieka injekcijos vietose ilgą laiką, o jo nurijus, organizme susidaro per virškinimo traktą biologiškai įsisavinamas selenas. Šiuo metu negalima nustatyti jokios tinkamos išlaukos, kurią būtų galima taikyti naudojant šiuos veterinarinius vaistus.

Ne ant visų gyvūnų galima aiškiai nustatyti nepažymėtas injekcijos vietas, ypač kai nuo injekcijos ir skerdimo praeina daug laiko. Nors injekcijos vietų gali ir nesimatyti, dėl jose esančio likučių kiekio injekcijos vietos audinius vis tiek nesaugu vartoti žmonių maistui. Be to, atsižvelgiant į likučių pašalinimo duomenis, gautus naudojant vaistą su dažikliu, kuriuo siekta pažymėti injekcijos vietą (geležies oksidu), injekcijos vietos aiškiai matėsi ne ant visų gyvūnų ir injekcijos vietos audinių nepavyko visiškai pašalinti.

Todėl laikomasi nuomonės, kad injekcijos vietų pašalinimas skerdyklose nėra tinkama rizikos mažinimo priemonė, kuri patikimai užtikrintų, kad audiniai iš injekcijų vietų nepatektų ant vartotojų stalo.

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.

Naudos ir rizikos įvertinimas

Bario selenatas atlieka svarbų vaidmenį gydant gyvūnus, kurie dėl seleno trūkumo serga maistinių medžiagų trūkumo sukelta raumenų distrofija (baltąja raumenų liga), kurių reprodukciniai rodikliai prasti arba sutrikęs augimas, ir siekiant išvengti šių sutrikimų.

Vertinant visus esamus vaistus, ilgalaikio poveikio švirškščiamieji vaistai yra patogi alternatyva, tačiau yra ir kitų galimybių, tarp jų:

- švirškščiamieji vaistai, kurių sudėtyje yra natrio arba kalio selenito, įregistruoti arkliams, galvijams, avims ir kiaulėms;
- į didįjį skrandį naudojami vaistai su natrio selenatu, įregistruoti tik galvijams⁴;
- pašarų papildai.

Dėl farmacinės formos ypatumų kai kuriais atvejais, kai gyvūnams reikalingas gydymas, šiuos pakaitinius su seleno trūkumu susijusios ligos gydymui ir prevencijai skirtus vaistus naudoti ne taip patogu. Todėl gyvulininkystės požiūriu labai gaila, jeigu rinkoje nebus ilgalaikio poveikio švirškščiamųjų vaistų su bario selenatu.

Vis dėlto iš turimos informacijos matyti, kad naudojant po oda švirškščiamus veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra bario selenato, dėl iš injekcijos vietos nepasišalinančių seleno likučių, žmonių sveikatai kiltų didelė grėsmė. Dėl pirmiau aprašytų priežasčių šiuo metu taikomos rizikos mažinimo priemonės nėra tinkamos siekiant išvengti vartotojams keliamo pavojaus.

Europos Sąjungoje draudžiami maisto produktai, kuriuose kenksmingų medžiagų likučiai viršija saugia laikomą jų koncentraciją. Šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant užtikrinti iš gyvūnų, kurie buvo gydomi ilgalaikio poveikio švirškščiamaisiais vaistais su bario selenatu, pagamintų maisto produktų vartotojų saugumą.

Vertinant ilgalaikio poveikio švirškščiamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato, naudą gyvūnų sveikatai siekiant išvengti seleno trūkumo ir gydant šį sutrikimą bei šių vaistų likučių maiste keliamą riziką visuomenės sveikatai, šių vaistų naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Todėl CVMP rekomendavo sustabdyti visų ilgalaikio poveikio švirškščiamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato esamų rinkodaros leidimų galiojimą, kol bus pateikti duomenys, kurie užtikrintų, kad naudojant šiuos vaistus, vartotojai yra saugūs.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo procedūra

Paskelbus 2013 m. balandžio 10 d. CVMP nuomonę dėl šios kreipimosi procedūros, *Cross Vetpharm Group Limited* ir *Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products, BVP)* paprašė pakartotinai išnagrinėti šią nuomonę. Išsamios prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastys pateiktos 2013 m. birželio 10 d.

Aiškinant prašymo pakartotinai išnagrinėti CVMP 2013 m. balandžio 10 d. nuomonę priešastis, daugiausia dėmesio skirta šiems argumentams:

- remiantis *in vitro* biologinio įsisavinamumo tyrimu padaryta išvada, kad biologiškai įsisavinami bario selenato likučiai sudarytų iki 5-10 proc. visų bario selenato likučių (mažesnės koncentracijos atveju šis skaičius būtų didesnis), yra nepagrįsta;

⁴ Taip pat šių vaistų sudėtyje yra kobalto ir vario.

- audinių iš bario selenato injekcijos vietų nurijimo atvejai bus reti, todėl sprendimas naudoti leistiną paros dozę (LPD) kaip atitinkamą sveikata pagrįstą orientacinę vertę vertinant rūpestį dėl vartotojų saugumo keliančius klausimus yra abejotinas ir kad tinkamesnė reikšmė būtų apskaičiuota LD₅₀;
- kadangi injekcijos atliekamos po oda, minėta rizika yra nedidelė, be to, labai mažai tikėtina, kad vaisto bus atsitiktinai sušvirkšta į raumenis;
- *Archer* ir *Judson* tyrimo (1994)³ išvadų dėl seleno biologinio įsisavinamumo avių organizme negalima tiesiogiai ekstrapoliuoti žmonėms;
- riziką būtų galima dar labiau sumažinti padalijus dozę į dvi injekcijas ir atliekant jas priešingose kaklo pusėse; praktiškai rizika taip pat bus dar mažesnė, nes skerdykloje dirbantys valstybiniai veterinarijos gydytojai matys dėmes nuo bario selenato injekcijų ir užtikrins, kad atitinkami audinio plotai būtų išmesti kaip netinkami;
- farmakologinio budrumo sistemos turėtų užfiksuoti rimtus su mėsa suvartotų bario selenato likučių sukeltus nepageidaujamus reiškinius; tai, kad lig šiol nebuvo užregistruota tokių reiškinių, patvirtina išvadą, kad bario selenato injekcijų vietos nekelia grėsmės vartotojų saugumui.

CVMP išvada pakartotinai išnagrinėjus priimtą nuomonę

CVMP įvertino išsamias prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis; toliau apibendrinamos su kiekvienu punktu susijusios CVMP išvados:

- nors dėl *in vitro* biologinio įsisavinamumo tyrimo iškilo keletas abejonių, CVMP pritarė bendrajai tyrimo išvadai ir naudojo 5 proc. reikšmę apskaičiuodamas biologiškai įsisavintus likučius. Vis dėlto CVMP atkreipė dėmesį, kad šia reikšme pagrįstas išvadas reikėtų vertinti atsargiai, nes apskaičiuotas biologinio įsisavinamumo rodiklis *in vivo* biologiniam įsisavinamumui nustatyti gali būti netikslus;
- CVMP pripažino, kad audinių iš bario selenato injekcijos vietų nurijimo atvejai bus reti. Tačiau vadovaujantis CVMP gairėmis dėl medžiagų, kurioms DLK raumenyje nenustatyta, likučių injekcijos vietose (EMA/ CVMP/542/03)⁵, paprastai orientacinė reikšmė vertinant likučius injekcijos vietoje yra LPD. Be to, LPD pagrįsta pakartotiniu poveikiu, tuo tarpu rinkodaros leidimų turėtojų pasiūlyta pakaitinė riba (t. y. LD₅₀) netinka, nes tai yra reikšmė, kurią naudojant numatomas 50 proc. mirtingumas. Bet kuri poveikiu sveikatai pagrįsta orientacinė reikšmė turi apimti nesunkius nepageidaujamus reiškinius;
- CVMP atkreipė dėmesį, kad gairės dėl likučių injekcijos vietose taikomos panašiai, nepaisant to, ar injekcija atliekama po oda ar į raumenis;
- CVMP priėjo prie išvados, kad *Archer* ir *Judson* tyrimo (1994)³ duomenų negalima naudoti biologiniam įsisavinamumui nustatyti. Galima tik laikytis nuomonės, kad atliekant šį tyrimą gauti duomenys neprieštarauja *in vitro* tyrimų duomenims. Taigi, šis skaičius – 5 proc. biologinis įsisavinamumas – tebe laikomas tinkamu su likučiais susijusiems skaičiavimams atlikti;
- dėl galimybės padalinti dozę į dvi injekcijas ir atlikti po vieną injekciją į kiekvieną kaklo pusę, CVMP laikėsi nuomonės, kad bet kuriuo atveju, padalijus dozę į dvi injekcijas, su saugia biologiškai įsisavintų seleno likučių koncentracija susiję klausimai nebūtų išspręsti. Siekiant užtikrinti, kad seleno kiekis vienoje injekcijos vietoje neviršytų apskaičiuoto saugaus kiekio – 0,3 mg žmogui per parą, didžiausias leistinas kiekis suaugusiam galvijui būtų 0,12 ml, todėl siekiant suleisti visą vaisto dozę reikėtų atlikti daugiau kaip 80 injekcijų. Dėl paaiškinimų kad vietos, į kurias suleista bario selenato, bus išpjautos ir pašalintos skerdykloje, CVMP laikėsi nuomonės, kad taip tikrai nutiktų tik

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.

tais atvejais, kai injekcijos vietos yra vis dar matomos, t. y. nepraėjus daug laiko nuo injekcijos. Tačiau injekcijos vietų nebesimatys praėjus keliems mėnesiams ar net keliems metams po injekcijos. Todėl laikomasi nuomonės, kad injekcijos vietos išpjovimas nėra visiškai veiksminga rizikos mažinimo priemonė;

- CVMP pripažino, kad naudojant farmakologinio budrumo sistemas, turėtų pavykti nustatyti itin sunkius veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato, naudojimo sukeltus apsinuodijimo atvejus. Tačiau vertinant rūpestį dėl vartotojų saugumo keliančius klausimus, reikia atsižvelgti į visus galimus nepageidaujamus reiškinius (ne tik sunkiausius), o naudojant farmakologinio budrumo sistemas, nustatyti jų tikriausiai nepavyktų. Apskritai, kaip ir šiuo atveju, nesant farmakologinio budrumo duomenų negalima tvirtinti, kad vaistas nesukelia nepageidaujamo poveikio vartotojams.

Peržiūrėjęs visus rinkodaros leidimų turėtojų pateiktus dokumentus, CVMP priėjo prie išvados, jog nėra pakankamo mokslinio pagrindo keisti komiteto 2013 m. balandžio 10 d. bendrųjų išvadų, kad susijusių vaistų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir kad tokie veterinariniai vaistai gali kelti didelę grėsmę žmonių sveikatai dėl iš injekcijos vietos nepasišalinančių seleno likučių.

Atsižvelgiant į mažesnę viršutinę leistinos seleno normą (0,3 mg žmogui per parą), naują informaciją apie likučių biologinį įsisavinamumą ir papildomus duomenis apie toksinį poveikį žmonėms, rekomenduojama, vadovaujantis 2009 m. gegužės 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos Reglamento (EB) Nr. 470/2009 11 straipsniu, persvarstyti nuomonę dėl bario selenato DLK, siekiant apsaugoti žmonių sveikatą.

Pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo ir sustabdyti esamų rinkodaros leidimų galiojimą

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, jog visi likučių pašalinimo iš audinių tyrimai nuosekliai patvirtina, kad po gydymo rekomenduojamomis dozėmis bario selenatas išlieka injekcijos vietose ilgą laiką ir iš injekcijos vietos šios medžiagos likučiai iš esmės nepasišalina, todėl joje susidaro didelė bario selenato koncentracija;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad remiantis nauja informacija, sukaupta atliekant *in vitro* tyrimą, kurio metu buvo imituojamos sąlygos žmogaus virškinimo trakte, normalioje maisto matricoje iš bario selenato biologiškai įsisavinama ne mažiau kaip 5 proc. nuryjamo seleno;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad šiuo metu netaikomos jokios rizikos valdymo priemonės, kurios padėtų vartotojams išvengti seleno likučių iš injekcijos vietos, ir kad šios procedūros metu nepavyko nustatyti tokių priemonių dėl informacijos ir tinkamų duomenų, pagal kuriuos būtų galima įvertinti tokias priemones, stokos;
- CVMP nuomone, visų maistui skirtų rūšių gyvūnams skirtų ilgalaikio poveikio švirksčiamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, nes šie vaistai gali kelti didelę grėsmę žmonių sveikatai;

CVMP rekomendavo nesuteikti rinkodaros leidimo ir sustabdyti esamų visų maistui skirtų rūšių gyvūnams skirtų ilgalaikio poveikio švirksčiamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra bario selenato, (žr. I priedą) rinkodaros leidimų galiojimą.

Sustabdyto rinkodaros leidimų galiojimo atnaujinimo sąlyga aprašyta III priede.

III priedas

Sustabdyto rinkodaros leidimų galiojimo atnaujinimo sąlyga

Koordinuojant referencinei valstybei narei, nacionalinės kompetentingos institucijos užtikrina, kad rinkodaros leidimų turėtojai įvykdytų šią sąlygą:

Rinkodaros leidimų turėtojai turėtų pateikti duomenis ir pasiūlyti priemones, kurios užtikrintų vartotojų saugumą panaudojus minėtų vaistų, visų pirma:

1. turi būti pasiūlytos tinkamos rizikos mažinimo priemonės, pagrįstos atitinkamais moksliniais duomenimis, kurie patvirtintų, kad seleno likučiai iš valgomų gydytų gyvūnų audinių, įskaitant injekcijos vietą, kurių kiekis viršija leistiną paros dozę, t. y. 0,3 mg žmogui per parą, nepatenka į maisto grandinę.

Reikėtų atkreipti dėmesį, kad siūlant nudažyti injekcijos vietas dažikliu, reikia pateikti tinkamus duomenis, kurie patvirtintų, kad injekcijos vietoje pigmentas išliks matomas pakankamai ilgą laiką. Tai reiškia, kad dažiklio ir bario selenato pasiskirstymo charakteristikos ir buvimo audiniuose laikas turėtų būti tokie pat. Kaip matyti iš ankstesnių tyrimų, bario selenatas išlieka injekcijos vietoje ilgą laiką. Reikia pagrįsti nustatyto išlaukos laikotarpio tinkamumą ir pateikti rekomendacijas dėl užteršto injekcijos vietos ploto nustatymo ir pašalinimo.