

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, izdalīšanās periodu un reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

ES/EEZ dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs / Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Beļģija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Čehijas Republika	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Vācija ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate LA 5%	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Dānija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Igaunija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veiste	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas

¹ Reģistrācijas apliecība nav izsniegta

ES/EEZ dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs / Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Spānija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Francija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Īrija	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Īrija	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 mg Se/kg ķermeņa masas atbilstoši sekojošam: Liellopi (pieauguši): 6-10 ml; liellopi (jauni): 3-8 ml; teļi: 1-2 ml	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Īrija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Lietuva	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas

ES/EEZ dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs / Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Latvija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Polija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Rumānija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Slovākija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas
Zviedrija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas

ES/EEZ dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs / Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods
Apvienotā Karaliste	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Īrija	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensija injekcijai	50 mg/ml	Liellopi	Subkutāna injekcija	1 ml uz 50 kg ķermeņa masas	Gaļa un subprodukti: 31 diena Piens: Nulle dienas

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikuma un esošo reģistrācijas apliecību apturēšanas pamatojums

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums par bārija selenātu saturošām ilgstošas iedarbības injicējamām zāļu formām visām produktīvajām sugām (*skatīt I pielikumu*)

Ievads

Bārija selenātu lieto lēnas iedarbības injicējamās veterinārās zālēs ārstnieciskā un profilaktiskā nolūkā pret selēna deficītu liellopiem un aitām. To ievada devā 1 mg selēna/kg ķermeņa masas (ĶM), subkutānas injekcijas veidā.

Selēns ir nozīmīgs mikroelements gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem, bet tas ir ļoti toksisks, lietojot pārmērīgi, un drošuma robeža starp vitāli nepieciešamo un toksisko devu ir ļoti smalka.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu 2011. gada 14. septembrī Vācijas Patērētāju aizsardzības un pārtikas drošuma pārvalde iesniedza pārskatīšanas procedūras pieteikumu attiecībā uz visām bārija selenātu saturošām ilgstošas iedarbības injicējamām zāļu formām visām produktīvajām sugām. Saistībā ar nopietnām bažām par injekcijas vietā esošo ilgstošas darbības bārija selenātu saturošu injicējamo veterināro zāļu atlieku iedarbību uz cilvēku veselību Vācija nodeva šo jautājumu *CVMP*.

Pārskatīšanas procedūra sākās 2011. gada 15. septembrī. Procedūra ietvēra trīs veterinārās zāles, kurām nacionālā līmenī izsniegtas 18 reģistrācijas apliecības vai par kurām iesniegti pieteikumi decentralizētai procedūrai. Decentralizēto procedūru pabeidza pārskatīšanas procedūras laikā un tās rezultātā vairākās valstīs, izņemot Vāciju, izsniedza reģistrācijas apliecības. Jāņem vērā, ka pārskatīšanas procedūras laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks brīvprātīgi atsauca lietošanai aitām apstiprināto veterināro zāļu reģistrācijas apliecības. Līdz ar to šīs zāles izslēdza no pārskatīšanas procedūras, bet, veicot šo novērtēšanu, ņēma vērā datus par šīm zālēm, kas bija darīti zināmi *CVMP*. Līdz ar to saskaņā ar *CVMP* rīcībā esošo informāciju pašlaik nav reģistrētas ilgstošas darbības bārija selenātu saturošas injicējamās zāles, kas būtu lietojamas aitām kā mērķa sugai.

Pilnīgs visu šajā pārskatīšanas procedūrā ietverto veterināro zāļu saraksts ir sniegts I pielikumā iepriekš.

Diskusija

Pārskatīšanā ietvertās veterinārās zāles ievada vienas subkutānas injekcijas veidā. Tās satur 177,48 mg bārija selenāta/ml suspensijas injekcijām, kas atbilst 50 mg selēna. Liellopiem ievada devu 1 mg selēna/kg ķermeņa masas, iegūstot 2 ml devu teļiem (t. i., 355 mg bārija selenāta, kas atbilst 100 mg selēna) un līdz 10 ml pieaugušiem liellopiem (t. i., 1775 mg bārija selenāta, kas atbilst 500 mg selēna).

Pamatojums (*MRL statuss*)

1999. gadā *CVMP* izvērtēja bārija selenātu saistībā ar pieteikumu par maksimāli pieļaujamā atlieku daudzuma noteikšanu saskaņā ar Regulu (EEK) Nr. 2377/90. 2000. gadā pēc *CVMP* ieteikuma bārija selenātu iekļāva Regulas (EEK) Nr. 2377/90 II pielikumā attiecībā uz liellopu un aitu sugām un pēc Regulas (EK) Nr. 470/2009, kas aizstāj Regulu Nr. 2377/90, īstenošanas tas ir iekļauts Regulas (ES) Nr. 37/2010 pielikuma 1. tabulā attiecībā uz liellopu un aitu sugām, nenosakot tam maksimālo atlieku daudzumu (*MRL*). Šo novērtējumu pamatoja ar aprēķināto lielāko pieļaujamo dienas devu cilvēkiem, kas atbilst 0,6 mg selēna uz cilvēku dienā (10 µg/kg ķermeņa masas), un pieņēmumu, ka selēna perorālā biopieejamība no bārija selenāta būtu ļoti maza (lai gan kvantitatīvi aprēķini netika veikti). Pieejamie atlieku dati liecināja, ka bārija selenāta noārdīšanās injicējamās vietās praktiski nenotiek. *MRL*

kopsavilkuma ziņojumā tika norādīts, ka jāveic pasākumi, lai izvairītos no injekcijas vietu izmantošanas uzturā.

Pārtikas zinātniskā komiteja (2000. gadā) noteica mazāku selēna lielāko pieļaujamo devu Eiropas Savienībā, kas bija 0,3 mg selēna uz cilvēku dienā (5 µg/kg ķermeņa masas), un 2006. gadā to apstiprināja Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes (EFSA) Zinātnes ekspertu grupa par diētiskiem produktiem, uzturu un alerģijām. Turklāt datubāze par selēna perorālās biopieejamības no bārija selenāta novērtēšanu un tā iespējamo uzņemšanu un toksicitātes izplatības veidiem pēc iekšējās lietošanas ir kļuvusi pilnīgāka, un ir pieejami papildu dati par akūtu selēna toksicitāti, jo īpaši cilvēkiem.

Dati par atliekām

Pēc bārija selenāta injekcijas selēna atliekas citos audos, izņemot injekcijas vietu, ir maz, nav nosakāmas vai vismaz ir būtiski zem līmeņa, kas rada bažas par toksicitāti. Taču attiecībā uz injekcijas vietu visi atlieku daudzuma mazināšanās pētījumi viennozīmīgi liecina, ka pēc ārstēšanas ar ieteiktajām bārija selenāta devām atlieku daudzums praktiski nemazinās. Atliekas injekcijas vietā saglabājas ilgstoši. Atlieku daudzums, kas liellopiem 30–119 dienas pēc injekcijas atgūts no injekcijas vietas, bija 77–99 % apjomā no injicētās devas.

Citā atlieku daudzuma mazināšanās pētījumā, lai novērtētu injekcijas vietu, izmantoja ar krāsvielu iezīmētas zāles. Neraugoties uz to, atlieku līmenis injekcijas vietā bija ļoti dažāds, kas liecina, ka, ņemot paraugus, nav precīzi un konsekventi noteikta patiesā injekcijas vieta. Pētījums arī liecināja, ka pat vienu gadu pēc ārstēšanas injekcijas vietā konstatēja daudz selēna (līdz 53,229 mg/kg).

Neraugoties uz lēno atlieku daudzuma mazināšanos, konkrētajām veterinārajām zālēm (skatīt I pielikumu) liellopu gaļai un subproduktiem noteiktais izdalīšanās periods bija 31 diena. Šāda izdalīšanās perioda zinātniskais pamatojums nav zināms, jo šajā pārskatīšanas procedūrā iepriekš minētajām veterinārajām zālēm nebija sniegti zālēm specifiski dati par atlieku daudzuma samazināšanos.

Toksiskums

Bārija selenātam pieļaujamā dienas deva nav noteikta, bet ir pieejami dati par diviem dažādiem pieļaujamiem maksimālajiem selēna uzņemšanas līmeņiem attiecībā uz hronisku toksiskumu. *CVMP MRL* kopsavilkuma ziņojuma gatavošanas laikā par piemērotu skaitli uzskatīja 0,6 mg selēna uz cilvēku dienā. *EFSA* vēlāk par pieņemamu augstāko līmeni noteica 0,3 mg selēna uz cilvēku dienā, ņemot vērā, ka pētījumā ar cilvēkiem attiecībā uz klīnisku selenozi noteiktais līmenis bez novērojamas ietekmes (*NOEL*) ir 850 µg dienā.

Attiecībā uz akūtu toksiskumu izmantota atsauce uz pētījumiem, kuros noteiktas LD_{50} vērtības. Principā LD_{50} neuzskata par mērķa kritēriju, ar kuru veikt aprēķinus, lai aplēstu patērētāja riska novērtēšanai nozīmīgu toksiskumu, jo LD_{50} ir ļoti nopietns mērķa kritērijs (kuru pielietojot puse pārbaudīto dzīvnieku iet bojā). Patērētāja drošumam ir nozīmīgas jebkādas nevēlamas blakusparādības, pat vieglas, tādēļ atsauces deva, kas jāņem vērā, ir līmenis, pie kura nevēlamas blakusparādības nav gaidāmas (*NO(A)EL*). Taču šajā gadījumā, izmantojot jutīgākus akūtus mērķa kritērijus, datu par akūtu toksiskumu nebija. Selenāta un selenīta LD_{50} žurkām un pelēm parasti svārstās no aptuveni 1 mg/kg ķermeņa masas līdz 10 mg/kg ķermeņa masas. Arī cilvēkiem iegūtie dati liecina par smagu akūtu selēna ietekmi, lietojot iekšēji 5–22,3 mg selēna/kg (nātrija selenīta vai nātrija selenāta veidā), kas daļā gadījumu beigusies letāli.

Selēna perorālā biopieejamība no bārija selenāta

Bija iesniegti dati, lai varētu novērtēt selēna perorālo biopieejamību pēc bārija selenāta atlieku iekšējās lietošanas. Ņemot vērā *MRL* novērtēšanas laikā pieejamos datus, pieņēma, ka pieejamā

frakcija būtu ļoti neliela. Tagad *CVMP* ir iesniegti dati no *in vitro* pētījuma, kurā simulēti cilvēka kuņģa-zarnu traktā esošie apstākļi. Šis pētījums liecina, ka vismaz 5–10 % selēna, kas uzņemts no bārija selenāta, ir biopieejami, ja selēns ir ietverts parastā uztura pamatmasā. Šis skaitlis ir daudz lielāks, nekā uzskatīts *MRL* lēmuma pieņemšanas laikā.

In vitro pētījuma atrades atbalsta teorētiski apsvērumi, pamatojoties uz bārija selenāta fizikāli-ķīmiskajām īpašībām, kas liecina, ka no iekšķīgi lietota bārija selenāta biopieejams var būt nozīmīgs selēna daudzums, t. i., pamatojoties uz vienkāršu teorētisku aprēķinu, kas veikts, izmantojot zāļu šķīdības konstanti, redzams, ka injekcijas vietā esošo atlieku uzņemšana radītu biopieejamu līmeni aptuveni 15 mg selēna (t. i., 3 % no selēna devas injekcijas vietā) katrā litrā zarnu traktā esoša ūdens. Veicot šo zemāko robežvērtību aprēķinu, neņēma vērā to, ka skābā pH vidē (kuņģa skābē), kā arī sulfāta jonu klātbūtnē (vidēji ar ēdienu uzņemti 500 mg uz cilvēku dienā (*PVO*, 2004))² šī šķīdība var ievērojami palielināties.

Nozīmīgu biopieejamību apliecināja arī *in vivo* pētījums ar aitām (*Archer* un *Judson*, 1994)³. Šis pētījums parādīja, ka iekšķīgi lietots bārija selenāts (100 mg vai 250 mg devās uz dzīvnieku, līdzīgi tam, kas atrodas injekcijas vietās) tika absorbēts/bija biopieejams kuņģa-zarnu traktā. Taču šī pētījuma plānojums neļāva aprēķināt bioloģiski pieejamā selēna frakciju un līdz ar to šiem datiem ir tikai papildinoša nozīme.

Riska raksturojums

Salīdzinot aprēķinātās biopieejamās selēna devas pēc injekcijas vietas audu iekšķīgas lietošanas, redzams, ka selēna daudzums būtiski pārsniedz toksikoloģiskās robežvērtības. Izmantojot *EFSA* noteikto augstāko pieņemamo līmeni 0,3 mg selēna uz cilvēku dienā, secināts, ka bioloģiski pieejamā frakcija 5 % (25 mg) no vienas injekcijas vietas pārsniegtu atsauces vērtību vairāk nekā 80 reizes. Ņemot vērā, ka mazākā *LD₅₀* mazāk nekā 10 reizes pārsniedz iespējamo iedarbību uz patērētāju, skaidri redzams, ka arī injekcijas vietā esošā frakcija pēc iekšķīgas lietošanas var izraisīt toksisku ietekmi.

Riska pārvaldības pasākumi

Atbilstoši riska mazināšanas pasākumi, lai novērstu injekcijas vietā esošo atlieku nokļūšanu pārtikas aprītē, pašlaik netiek īstenoti.

31 dienas izdalīšanās periods negarantē atlieku izdalīšanos no injekcijas vietas līdz drošam daudzumam, jo bārija selenāta atliekas injekcijas vietās saglabājas ilgi, un pēc iekšķīgas lietošanas tās piegādātu perorāli biopieejamu selēnu. Šobrīd šīm veterinārajām zālēm nevar noteikt atbilstošus izdalīšanās periodus.

Neiezīmētas injekcijas vietas visiem dzīvniekiem nav skaidri konstatējamās, īpaši ja dzīvnieks nokauts ilgi pēc injekcijas. Lai gan injekcijas vietas var nebūt redzamas, atlieku līmenis aizvien nav drošs, lai produktu varētu lietot cilvēka uzturā. Turklāt, iegūstot datus par atlieku daudzuma mazināšanos ar krāsvielu saturošām zālēm, kas izmantotas, lai iezīmētu injekcijas vietu (dzelzs oksīds), konstatēts, ka injekcijas vietas visiem dzīvniekiem nav skaidri konstatējamās un tās nav iespējams pilnībā atdalīt.

Tādēļ injekcijas vietu izgriešanu kautuvē neuzskata par pietiekamu riska pārvaldības pasākumu, lai droši novērstu injekcijas vietas audu lietošanu uzturā.

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.

Ieguvumu un riska novērtējums

Bārija selenātam ir nozīmīga loma ar uzturu saistītas muskuļu distrofijas (balto muskuļu slimības), vāju reproduktīvo spēju un selēna deficīta izraisītu barojuma traucējumu ārstēšanā un profilaksē.

No pieejamajiem līdzekļiem ērti lietojami ir ilgstošas darbības injicējami līdzekļi, bet ir pieejami arī citi līdzekļi:

- nātrija vai kālija selenītu saturoši šķīdumi injicijām, kas reģistrēti lietošanai zirgiem, liellopiem, aitām un cūkām;
- ilgstošas darbības priekšķuņģī ievadāmas ierīces, kas satur nātrija selenātu un ir reģistrētas lietošanai vienīgi liellopiem⁴;
- uztura bagātinātāji.

Zāļu formu dēļ šo alternatīvo, ar selēna deficītu saistītas slimības ārstēšanai un profilaksei paredzēto līdzekļu lietošana dažos gadījumos, kad nepieciešama ārstēšana, nav tik ērta. Tādēļ no lopkopības viedokļa nav izdevīgi, ja nav pieejami ilgstošas darbības bārija selenātu saturoši injicējami līdzekļi.

Taču pieejamā informācija liecina, ka subkutāni ievadāmu bārija selenātu saturošu veterināro zāļu lietošana rada nozīmīgus draudus cilvēka veselībai, jo injekcijas vietā ilgstoši saglabājas selēna atliekas. Iepriekš aprakstīto iemeslu dēļ pašlaik izmantotie riska mazināšanas pasākumi nav piemēroti, lai novērstu risku patērētājam.

Eiropas Savienībā kaitīgu atlieku klātbūtne pārtikā koncentrācijā, kas pārsniedz par drošu atzīto līmeni, nav pieļaujama. Pašlaik īstenotie riska mazināšanas pasākumi nav piemēroti, lai nodrošinātu patērētāju aizsardzību, lietojot pārtiku, kas iegūta no dzīvniekiem, kuri ārstēti ar ilgstošas darbības bārija selenātu saturošām injicējamām zālēm.

Samērojot ieguvumu dzīvnieku veselībai, ko sniedz selēna deficīta profilakse un ārstēšana, ar risku sabiedrības veselībai, ko rada atliekas pārtikā, uzskata, ka ilgstošas darbības bārija selenātu saturošo injicējamo veterināro zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

Tādēļ *CVMP* ieteica apturēt izsniegtās reģistrācijas apliecības visām ilgstošas darbības bārija selenātu saturošām injicējamām veterinārām zālēm, līdz būs iesniegti dati, kas apliecina patērētāju drošumu pēc šo pārtikas produktu lietošanas.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūra

Pēc 2013. gada 10. aprīlī sniegtā *CVMP* atzinuma šajā pārskatīšanas procedūrā *Cross Vetpharm Group Limited* un *Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP)* pieprasīja šā *CVMP* atzinuma atkārtotu izvērtēšanu. Detalizēts atkārtotas izvērtēšanas pamatojums tika iesniegts 2013. gada 10. jūnijā.

Pamatojums 2013. gada 10. aprīļa *CVMP* atzinuma atkārtotai izvērtēšanai koncentrējās uz šādiem argumentiem:

- secinājuma, ko pamato *in vitro* biopieejamības pētījums, ka bārija selenāta biopieejamās atliekas veidotu 5–10 % kopējā atlieku daudzuma (augstāks rādītājs par zemāku koncentrāciju) spēkā esamība;

⁴ Šīs zāles satur arī kobaltu un varu

- fakts, ka bārija selenāta injekcijas vietu apēšana būs rets gadījums un, izvērtējot bažas par drošumu patērētājam, attiecīgi pieļaujamās dienas devas (ADI) novērtējums atbilstošajām veselības pamatnostādņēm ir apšaubāms un atbilstošāka būtu aprēķinātā LD₅₀ vērtība;
- fakts, ka injekcijas ievada subkutāni, ierobežo risku, turklāt nejauša intramuskulāra injekcija ir ļoti maz ticama;
- secinājumus no *Archer* un *Judson* (1994)³ pētījuma par biopieejamību aitām nevar vienkārši ekstrapolēt uz cilvēkiem;
- vēl vairāk risku varētu mazināt devas dalīšana divās daļās, katru ievadot kakla savā pusē; praksē riski arī tiks mazināti, jo oficiālie kautuvē strādājošie veterinārārsti redzēs audu bojājumus, ko radījušas bārija selenāta injekcijas un nodrošinās, lai atbilstošais audu rajons tiktu likvidēts;
- sagaidāms, ka farmakoloģiskās uzraudzības sistēmas atklās nopietnus nevēlamu blakusparādību gadījumus, kas radušies patērējot bārija selenāta atliekas saturošu gaļu; fakts, ka neviens šāds gadījums nav atklāts, atbalsta secinājumu, ka bārija selenāta injekcijas vietas nerada draudus patērētāja drošumam.

CVMP secinājums pēc atkārtotas izvērtēšanas

CVMP izskatīja atkārtotas izvērtēšanas detalizēto pamatojumu, un CVMP secinājumi attiecībā uz katru iepriekš minēto punktu ir apkopoti turpmāk:

- lai gan tika izvirzīti vairāki iebildumi attiecībā uz *in vitro* biopieejamības pētījumu, CVMP akceptēja pētījuma vispārējo secinājumu un izmantoja 5 % rādījumu tās aprēķinā par biopieejamo atlieku daudzumu; tomēr CVMP uzsvēra, ka uz šo vērtību pamatotie secinājumi jāņem vērā piesardzīgi, jo nav pārliecības par iegūtā biopieejamības rādītāja precizitāti, paredzot *in vivo* biopieejamību;
- CVMP atzina, ka bārija selenāta injekcijas vietas patērēšana, iespējams, ir rets gadījums; tomēr saskaņā ar CVMP vadlīnijām par atliekām injekcijas vietā (EMA/CVMP/542/03)⁵ vielām, kurām nav noteikts MRL muskulī, atsaucies vērtība, nosakot atlieku daudzumu injekcijas vietā, parasti ir pieļaujamā dienas deva. Turklāt tā kā šis ir gadījums, kad pieļaujamā dienas deva ir balstīta uz atkārtotu iedarbību, reģistrācijas apliecības īpašnieku piedāvātā alternatīva (t. i., LD₅₀) nav piemērota, jo šī ir vērtība, kuras gadījumā ir sagaidāma 50 % mirstība; jebkurai ar veselību saistītai atsaucies vērtībai jāspēj parādīt situācija, kurā nebūtu nopietnu nevēlamu blakusparādību;
- CVMP ņēma vērā, ka vadlīnija par atliekām injekcijas vietā ir spēkā neatkarīgi no tā, vai injekciju ievada subkutāni vai intramuskulāri;
- CVMP secināja, ka *Archer* un *Judson* (1994)³ pētījumu nevar izmantot ar mērķi noteikt biopieejamību. Varētu tikai pieņemt, ka šajā pētījumā iegūtie dati nav pretrunā ar *in vitro* datiem. Tādēļ 5 % biopieejamības rādītājs joprojām uzskatāms par piemērotu, lai aprēķinātu atlieku daudzumu;
- attiecībā uz iespēju dalīt devu divās injekcijās un ievadīt katru no tām kakla savā pusē, CVMP uzskatīja, ka jautājums par biopieejamu selēna atlieku drošu līmeni, dalot injekcijas divās daļās, nav atrisināts. Lai nodrošinātu, ka selēna līmenis vienā injekcijas vietā nepārsniedz aprēķināto drošo līmeni 0,3 mg uz cilvēku dienā, maksimālais pieļaujamais tilpums pieaugušiem liellopiem būtu 0,12 ml un visas devas ievadīšanai būtu jāveic vairāk nekā 80 injekcijas. Attiecībā uz piebildēm, ka bārija selenāta injekcijas vietas kautuvē tiktu izgrieztas un iznīcinātas, CVMP uzskatīja, ka to varētu izdarīt gadījumos, kad injekcijas vietas aizvien ir konstatējamās, t. i., neilgi pēc injekcijas. Taču vairākus mēnešus vai pat gadus pēc zāļu ievadīšanas injekcijas vietas var

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

nebūt nosakāmas. Tādēļ uzskata, ka injekcijas vietas izgriešana nav pilnvērtīgs riska mazināšanas pasākums;

- *CVMP* atzīst, ka farmakoloģiskās uzraudzības sistēmas varētu konstatēt īpaši smagus saindēšanās gadījumus, kas radušies bārija selenātu saturošu veterināro zāļu lietošanas dēļ. Tomēr patērētāja drošuma novērtējumā nepieciešams ņemt vērā visas iespējamās nevēlamās blakusparādības (ne tikai īpaši smagās), un maz ticams, ka tās konstatēs farmakoloģiskās uzraudzības sistēmas. Kopumā un arī šajā gadījumā farmakoloģiskās uzraudzības datu neesamību nevar izmantot, lai apliecinātu nevēlamu blakusparādību neesamību patērētājiem.

Izskatot visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos dokumentus, *CVMP* secināja, ka nav pietiekama zinātniska pamatojuma mainīt vispārējos 2013. gada 10. aprīļa secinājumus, kas noteica, ka ieguvumu un riska attiecība iesaistītajām zālēm ir negatīva un šādas veterinārās zāles selēna atlieku saglabāšanās dēļ injekcijas vietā varētu radīt ievērojamus draudus cilvēku veselībai.

Pamatojoties uz samazinātu selēna uzņemšanas augšējo pieļaujamo robežu (0,3 mg uz cilvēku dienā), jaunāko informāciju par atlieku biopieejamību un papildu toksicitātes datiem cilvēku vidū, tiek rekomendēts pārskatīt atzinumu par bārija selenāta maksimālo atlieku daudzumu, lai aizsargātu cilvēku veselību saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes 2009. gada 6. maija Regulas (EK) Nr. 470/2009 11. pantu.

Reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikuma un esošo reģistrācijas apliecību apturēšanas pamatojums

Tā kā:

- *CVMP* uzskatīja, ka visi pētījumi par atlieku daudzuma mazināšanos konsekvēnti liecina, ka pēc bārija selenāta lietošanas ieteicamā devā, bārija selenāts injekcijas vietā saglabājas vēl ilgi pēc ārstēšanas un atlieku noārdīšanās injekcijas vietā nenotiek, radot augstu bārija selenāta līmeni injekcijas vietā;
- *CVMP* uzskatīja, ka, pamatojoties uz jauno informāciju no *in vitro* pētījuma, kurā simulēti cilvēka kuņģa-zarnu traktā esošie apstākļi, no bārija selenāta ir pieejami vismaz 5 % uzņemtā selēna, ja tas ir ietverts parastā pārtikas pamatmasā;
- *CVMP* uzskatīja, ka riska pārvaldības pasākumi, lai izvairītos no atliekām injekcijas vietā, pašlaik netiek īstenoti un šajā procedūrā tos nevar identificēt, jo trūkst informācijas un atbilstošu datu, lai šādus pasākumus novērtētu;
- *CVMP* uzskatīja, ka bārija selenātu saturošām ilgstošas iedarbības injicējamām zāļu formām visām produktīvajām sugām ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, jo šīs zāles var radīt ievērojamus draudus cilvēku veselībai,

CVMP ieteica neizsniegt reģistrācijas apliecību un apturēt izsniegto reģistrācijas apliecību darbību visām ilgstošas darbības bārija selenātu saturošām injicējamām zālēm visām produktīvajām sugām (skatīt I pielikumu).

Nosacījums reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanai ir izklāstīts III pielikumā.

III pielikums

Reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanas nosacījums

Valstu kompetentajām iestādēm atsauces dalībvalsts vadībā jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki izpilda šādu nosacījumu:

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāsniedz dati un jāpiedāvā pasākumi, kas nodrošinās patērētāju drošumu pēc šo produktu lietošanas, jo īpaši:

1. atbilstoši riska mazināšanas pasākumi ir jāierosina un jāpamato ar atbilstošiem zinātniskiem datiem, kas parāda, ka selēna atlieku daudzums ārstēto dzīvnieku ēdamajos audos, tostarp injekcijas vietā, kas pārsniedz augšējo pieļaujamo devu 0,3 mg uz cilvēku dienā, nenonāk pārtikas apritē.

Jānorāda, ka gadījumā, ja tiek piedāvāta injekcijas vietas atzīmēšana ar krāsvielu, jānodrošina atbilstoši dati, kas apstiprina faktu, ka pigments injekcijas vietā ir redzams pamatotu laika periodu. Tas nozīmē, ka krāsvielai ir tāds pats izplatīšanās veids un pastāvēšanas laiks kā bārija selenātam. Kā norādījuši iepriekšējie pētījumi, bārija selenāts injekcijas vietā saglabājas ilgu laika periodu. Tās piemērotība attiecīgā laika periodā ir jāpamato un jāsniedz padoms par kontaminētās injekcijas vietas laukuma noteikšanu un likvidēšanu.