

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi ta' annimali, mnejn għandhom jingħataw, perjodu ta' tiżmim u detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-istati membri

Stat Membru UE/ŻEE	Applikant / Marketing Authorisation Holder	Name	INN	Għamla farmaċewtika	Strength	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jinghata	Doża rakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Il-Belġju	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
Ir-Repubblika Ċeka	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
Il-Ġermanja ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate LA 5%	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
Id-Danimarka	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
L-Estonja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem

¹L-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ma ngħatatx

Stat Membru UE/ŻEE	Applikant / Marketing Authorisation Holder	Name	INN	Għamla farmaċewtika	Strength	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jinghata	Doża rakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Spanja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensjón inyectable para bovino	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taht il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
Franza	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taht il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
L-Irlanda	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceillge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Ireland	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taht il-ġilda	1 mg Se/kg tal-piż tal-ġisem li jikkorrispondi għal dan li ġej: Baqar (adulti): 6-10 ml Baqar (żgħar): 3-8 ml Għoġġiela: 1-2 ml	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
L-Irlanda	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for injection for Cattle	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taht il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
II-Litwanja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekciné suspensija galvijams	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taht il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem

Stat Membru UE/ŽEE	Applikant / Marketing Authorisation Holder	Name	INN	Għamla farmaċewtika	Strength	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata	Doża rakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
II-Latvja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
II-Polonja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
Ir-Rumanija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
Is-Slovakkja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem
L-Isvezja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem

Stat Membru UE/ŻEE	Applikant / Marketing Authorisation Holder	Name	INN	Għamla farmaċewtika	Strength	Speċi ta' animal	Mnejn għandu jingħata	Doża rakkomandata	Perjodu ta' tiżmim
Ir-Renju Unit	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for injection for Cattle	Barium selenate	Sospensjoni għal injezzjoni	50 mg/ml	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda	1 ml għal kull 50 kg tal-piż tal-ġisem	Laħam u ġewwieni: 31 jum Ħalib: Żero jiem

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' formulazzjonijiet li jaġixxu fit-tul għall-injezzjoni li fihom selenat tal-barju għall-ispeċi kollha li jipproduċu l-ikel (ara *annex I*)

1. Introduzzjoni

Is-selenat tal-barju kien jintuża fi prodotti mediċinali veterinarji injettabbli b'rilaxx bil-mod għall-użu terapewtiku u profilattiku kontra defiċjenzi ta' selenju fil-baqar u n-nagħaġ. Jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda f'doża ta' 1 mg ta' selenju/kg tal-piż tal-ġisem (bw).

Selenju huwa mikronutrijent essenzjali għall-animali kif ukoll għall-bnedmin, iżda huwa tossiku ħafna jekk jittiehed b'eċċess u għandu biss margni żgħir ħafna bejn il-livelli vitali u tossiċi tad-doża.

Fl-14 ta' Settembru 2011, l-Uffiċċju Federali tal-Protezzjoni tal-Konsumatur u s-Sikurezza tal-Ikel tal-Ġermanja sottometta notifika għal proċedura ta' riferiment taħt l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għall-formulazzjonijiet kollha li jaġixxu fit-tul għall-injezzjoni li fihom fih selenat tal-barju għall-ispeċi kollha li jipproduċu l-ikel. Il-Ġermanja rreferiet il-kwistjoni lis-CVMP minħabba tħassib serju għas-saħħa tal-bniedem relatat mal-esponiment għal residwi fis-sit tal-injezzjoni mill-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji injettabbli li jaġixxu fit-tul u li fihom selenat tal-barju.

Il-proċedura ta' riferiment bdiet fil-15 ta' Settembru 2011. Il-proċedura kienet tinvolvi 3 prodotti mediċinali veterinarji bi 18-il awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mogħtija nazzjonalment jew soġġetti għal applikazzjonijiet li għaddejjin taħt proċedura deċentralizzata. Il-proċedura deċentralizzata ġiet finalizzata matul il-proċedura ta' riferiment u l-awtorizzazzjonijiet nazzjonali għat-tqegħid fis-suq bħala riżultat kienu ngħataw hlief fil-Ġermanja. Għandu jiġi nnotat li matul il-proċedura ta' riferiment, l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodott mediċinali veterinarju awtorizzat għall-użu fin-nagħaġ ġew volontarjament irtirati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Dan il-prodott kien eskluż mill-proċedura ta' riferiment kif xieraq, iżda d-dejta li kienet disponibbli għas-CVMP dwar il-prodott kienet meqjusa f'din il-valutazzjoni. Għalhekk, skont l-għarfien tas-CVMP, attwalment ma hemm l-ebda prodott awtorizzati injettabbli u li jaġixxu fit-tul li fihom selenat tal-barju għall-użu fin-nagħaġ bħala l-ispeċi fil-mira.

Il-lista kompluta tal-prodotti mediċinali veterinarji kollha involuti f'din il-proċedura ta' riferiment hija pprovduta fl-Anness I hawn fuq.

2. Diskussjoni

Il-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati fir-riferiment jingħataw bħala injezzjonijiet uniċi taħt il-ġilda u fihom 177.48 mg ta' selenat tal-barju/ml sospensjoni għall-injezzjoni, ekwivalenti għal 50 mg ta' selenju. Il-baqar jingħataw kura f'doża ta' 1 mg ta' selenju/kg tal-piż tal-ġisem, li jwassal għal dożi ta' 2 ml għall-ġhoġġiela (jiġifieri 355 mg ta' selenat tal-barju li jikkorrispondi għal 100 mg ta' selenju) u sa 10 ml għall-baqar adulti (jiġifieri 1,775 mg ta' selenat tal-barju li jikkorrispondi għal 500 mg ta' selenju).

Sfond (Status tal-MRL)

Fl-1999 is-CVMP kien ivvaluta s-selenat tal-barju fil-kuntest ta' applikazzjoni għall-istabbiliment ta' limiti massimi ta' residwi taħt ir-Regolament (KEE) Nru 2377/90. Fl-2000, wara r-rakkomandazzjoni tas-CVMP, is-selenat tal-barju kien inkluz fl-Anness II tar-Regolament (KEE) Nru 2377/90 għall-ispeċi bovini u ovini, u, wara l-implimentazzjoni tar-Regolament (KE) 470/2009 li jissostitwixxi r-Regolament 2377/90, ġie inkluz fit-Tabella 1 tal-Anness tar-Regolament (UE) Nru 37/2010 għall-ispeċi

bovini u ovini, b'ebda ħtieġa ta' limitu ta' residwu massimu (MRL). Din il-valutazzjoni kienet ibbażata fuq stima tal-ogħla konsum tollerabbli ta' kuljum fil-bnedmin li jikkorrispondi għal 0.6 mg ta' selenju/persuna/kuljum (10 µg/kg tal-piż tal-ġisem) u s-suppożizzjoni li l-bijodisponibilità orali ta' selenju minn selenat tal-barju se tkun baxxa ħafna (għalkemm ma saret l-ebda stima kwantitattiva). Id-dejta disponibbli dwar ir-residwi indikat li prattikament ma hemm l-ebda tnaqqis ta' selenat tal-barju mis-sit tal-injezzjoni. Madankollu, fir-rapport tas-sommarju tal-MRL ġie nnotat li għandu jkun hemm miżuri fis-seħħ biex jiġi evitat il-konsum ta' siti tal-injezzjoni.

L-ogħla livell tollerabbli għall-konsum ta' selenju kien stabbilit fl-UE mill-Kumitat Xjentifiku dwar l-Ikel (fl-2000) f'livell aktar baxx ta' 0.3 mg ta' selenju/persuna/kuljum (5 µg/kg/tal-piż tal-ġisem) u fl-2006 kien ikkonfermat mill-Bord Xjentifiku dwar il-Prodotti Djetetiċi, in-Nutrizzjoni u l-Allergji tal-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (EFSA). Barra minn hekk, il-baži tad-dejta għall-valutazzjoni tal-bijodisponibilità orali ta' selenju minn selenat tal-barju u t-teħid u l-passaġġi ta' tossiċità possibbli tiegħu wara ingestjoni orali saret aktar kompluta u dejta addizzjonali dwar tossiċità akuta b'selenju, speċjalment fil-bnedmin, saret disponibbli.

Dejta dwar ir-residwi

Wara injezzjoni ta' selenat tal-barju, ir-residwi ta' selenju f'tessuti minbarra fis-sit tal-injezzjoni huma baxxi, ma jistgħux jiġu skoperti jew tal-anqas ħafna aktar baxxi minn kwalunkwe livell ta' tħassib tossikoloġiku. Madankollu għas-sit tal-injezzjoni, l-istudji kollha dwar it-tneħħija tar-residwi konsistentement juru li wara kura fid-doži rakkomandati ta' selenat tal-barju prattikament ma jkun hemm l-ebda tnaqqis tar-residwi, li jibqgħu fis-sit tal-injezzjoni għal perjodu twil ta' żmien. Ir-residwi rkuprati mis-sit tal-injezzjoni fil-baqar kienu fil-medda ta' bejn 77% u 99% tad-doži injettati f'30 għal 119-il jum wara l-injezzjoni.

Fi studju ieħor dwar it-tnaqqis tar-residwi ntuża prodott b'kolorant speċifikament immirat biex jimmarka s-sit tal-injezzjoni. Minkejja dan, il-livelli ta' residwi fis-sit tal-injezzjoni kienu varjabbli ħafna, li jissuġġerixxi li l-kampjunar kien naqas milli jidentifika s-sit veru tal-injezzjoni b'mod korrett u konsistenti. L-istudju wera wkoll li anki sena wara l-kura nstabu ammonti għoljin ta' selenju fis-sit tal-injezzjoni (sa 53.229 mg/kg).

Minkejja r-rata baxxa ta' tnaqqis tar-residwi, ġie stabbilit perjodu ta' tiżmim ta' 31 jum għal-laħam u l-ġewwieni tal-baqar għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati (ara Anness I). Ir-raġuni xjentifika għal dan il-perjodu ta' tiżmim mhijiex magħrufa peress li f'din il-proċedura ta' riferiment ma ġiet ipprovduta l-ebda dejta dwar it-tnaqqis tar-residwi speċifika għall-prodott għall-prodotti mediċinali veterinarji msemmija hawn fuq.

Tossiċità

Ma hemm l-ebda ADI stabbilit għas-selenat tal-barju iżda hemm disponibbli żewġ livelli differenti tal-ogħla tollerabbli għall-konsum ta' selenju għal tossiċità kronika. Fir-rapport tas-sommarju tal-MRL tas-CVMP il-figura ta' 0.6 mg ta' selenju/persuna/kuljum dak iż-żmien kienet meqjusa adegwata. Sussegwentement l-EFSA stabbiliet l-ogħla livell tollerabbli f'0.3 mg ta' selenju/persuna/kuljum fuq baži ta' livell bla ebda effett osservat (NOEL) ta' 850 µg/kuljum għal selenosis klinika fi studju fuq il-bnedmin.

Fir-rigward ta' tossiċità akuta saret referenza għal studji li keġlu l-valuri LD₅₀. Fil-prinċipju l-LD₅₀ mhuwiex aċċettat bħala punt ta' tmiem li minnu jsiru kalkoli biex tiġi stmata t-tossiċità rilevanti għall-valutazzjonijiet tar-riskju għall-konsumatur, waqt li jiġi rikonoxxut li l-LD₅₀ huwa punt ta' tmiem sever ħafna (fejn nofs l-annimali tat-test imutu). Għas-sigurtà tal-konsumatur kwalunkwe effett avvers, anke dawk ħfief, huma rilevanti u għalhekk id-doża ta' referenza li għandha tiġi kkunsidrata hija l-livell li fih ma jistgħu jkunu mistennija l-ebda effetti avversi (NO(A)EL). Madankollu, f'dan il-każ ma kien hemm l-ebda dejta disponibbli dwar tossiċità akuta bl-użu ta' punt ta' tmiems akuti aktar sensitivi. Fil-firien u

L-ġrieden l-LD₅₀ għal selenat u selenit huma tipikament fil-firxa ta' madwar 1 mg/kg tal-piż tal-ġisem għal 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Anke d-dejta fuq il-bniedem tagħti evidenza ta' effetti akuti severi ta' selenju f'livelli ta' doża orali ta' 5 mg għal 22.3 g ta' selenju/kg (bħala sodju selenit jew sodju selenat), b'eżiti parzjalment fatali.

Bijodisponibilità orali ta' selenju minn selenat tal-barju

Ġiet ipprovduta dejta biex tagħti stima tal-bijodisponibilità orali ta' selenju wara l-iġestjoni ta' residwi ta' selenat tal-barju. Abbażi tad-dejta disponibbli fil-ħin tal-valutazzjoni tal-MRL ġie preżunt li l-frazzjoni disponibbli kienet se tkun baxxa ħafna. Issa s-CVMP ġie ppreżentat b'dejta minn studju *in vitro* li ssimula kundizzjonijiet fil-passaġġ gastrointestinali uman. Dan l-istudju jindika li mill-inqas 5% għal 10% tas-selenju iġestit minn selenat tal-barju huwa bijodisponibbli meta jkun preżenti f'matrici normali tal-ikel. Din iċ-ċifra hija ferm ogħla minn dik li kienet preżunta meta kienet ittiegħdet id-deċiżjoni tal-MRL.

Is-sejbiet tal-istudju *in vitro* huma appoġġati minn konsiderazzjonijiet teoretiċi abbażi tal-karatteristiċi fiżiko-kimiċi ta' selenat tal-barju, li jindikaw li ammonti rilevanti ta' selenju jistgħu jkunu bijodisponibbli minn selenat tal-barju li jiġi iġestit mill-ħalq jiġifieri, permezz ta' stima teoretika sempliċi bbażata fuq is-solubilità tal-prodott kostanti, il-konsum ta' residwi minn sit tal-injezzjoni, ikun iwassal għal esponiment bijodisponibbli ta' madwar 15 mg ta' selenju (jiġifieri 3% tad-doża ta' selenju fis-sit tal-injezzjoni) f'kull litru ta' ilma fil-passaġġ intestinali. Din l-istima aktar baxxa ma kkunsidratx li taħt kundizzjonijiet aċidi tal-pH (aċidu gastriku) u fil-preżenza ta' joni tas-sulfat (konsum medju fl-ikel ta' 500 mg/persuna/kuljum, (WHO, 2004))² is-solubilità tista' tiżdied b'mod konsiderevoli.

L-indikazzjoni ta' bijodisponibilità orali sinifikanti kienet appoġġjata wkoll minn studju *in vivo* fuq in-nagħaġ (Archer u Judson, 1994)³. Dan l-istudju wera li selenat tal-barju iġestit mill-ħalq (doži ta' 100 mg jew 250 mg għal kull animal simili għal dawk preżenti fis-siti tal-injezzjoni) kien assorbit/bijodisponibbli fil-passaġġ gastrointestinali. Madankollu, id-disinn ta' dan l-istudju ma ppermettix li ssir stima tal-frazzjoni bijodisponibbli ta' selenju u għalhekk din id-dejta hija biss ta' appoġġ.

Karatterizzazzjoni tar-riskju

Tqabbil tal-istimi tal-valuri tad-doži bijodisponibbli ta' selenju wara l-iġestjoni ta' sit tal-injezzjoni juri li l-ammonti ta' selenju jaqbżu ferm il-limiti tossikoloġiċi. Bl-użu tal-ogħla livell tollerabbli stabbilit mill-EFSA ta' 0.3 mg ta' selenju/persuna/kuljum ġie konkluż li l-frazzjoni bijodisponibbli ta' 5% (25 mg) ta' sit wiegħed tal-injezzjoni tkun taqbeż il-valur ta' referenza aktar minn 80 darba. Meta wiegħed iqis li l-aktar LD₅₀ baxx huwa anqas minn 10 darbiet l-esponiment possibbli tal-konsumatur huwa ovvju li anke frazzjoni ta' sit tal-injezzjoni tista' tikkawża tossiċità jekk tiġi iġestita.

Miżuri għall-ġestjoni tar-riskju

Attwalment ma hemm l-ebda miżura ta' mitigazzjoni tar-riskju fis-sehħ biex jiġi evitat li residwi fis-sit tal-injezzjoni jidhlu fil-katina tal-ikel.

Il-perjodu ta' tiżmim ta' 31 jum ma jigarantixx tnaqqis ta' residwi mis-sit tal-injezzjoni għal livelli siguri peress li r-residwi ta' selenat tal-barju jibqgħu fis-siti tal-injezzjoni għal perjodi twal u jekk jiġu iġestiti, jipprovdur selenju oralment bijodisponibbli. Attwalment ma jista' jiġi stabbilit l-ebda perjodu xieraq ta' tiżmim għal dawn il-prodotti mediċinali veterinarji.

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.

Siti tal-injezzjoni li ma jkunux immarkati ma jistgħux jiġu identifikati b'mod ċar fl-animali kollha, speċjalment jekk ikunu għaddew perjodi twal ta' żmien bejn l-injezzjoni u l-qatla. Għalkemm is-siti tal-injezzjoni jistgħu ma jkunux viżibbli, il-livelli tar-residwi xorta jkun għadhom perikolużi għall-konsum mill-bniedem. Barra minn hekk dejta dwar it-tneħħija tar-residwi li giet iġġenerata bi prodott li kien fih kolorant li l-għan speċifiku tiegħu huwa li jimmarka s-sit tal-injezzjoni (ferric oxide), is-siti tal-injezzjoni ma setgħux jiġu identifikati kollha b'mod ċar fl-animali kollha u ma setgħux jitneħħew kompletament.

Għalhekk, it-tneħħija tas-siti tal-injezzjoni fil-biċċeriji mhijiex meqjusa miżura adegwata għall-ġestjoni tar-riskju biex b'mod affidabbli jiġi evitat il-konsum ta' tessuti ta' sit ta' injezzjoni.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċju-riskju

Is-selenat tal-barju jissodisfa rwol importanti fil-kura u l-prevenzjoni ta' distrofija muskolari nutrittiva (marda tal-muskoli l-bojod), prestazzjoni riproduttiva fqira u tkabbir bil-mod (*ill thrift*) minħabba defiċjenza ta' selenju.

Fost il-prodotti disponibbli, injettabbli li jaġixxu fit-tul jirrapprezentaw alternattiva konvenjenti iżda hemm possibiltajiet oħra li jinkludu:

- injezzjonijiet li fihom selenit tas-sodju jew tal-potassju, awtorizzati għaž-żwiemel, baqar, nagħaġ u ħnieżer;
- apparat intraruminali li jaġixxi fit-tul li fihom selenat tas-sodju, awtorizzati għall-baqar biss⁴;
- supplimenti tad-dieta.

Minħabba l-formulazzjonijiet tagħhom, dawn il-prodotti alternattivi għall-kura u l-prevenzjoni ta' mard relatat ma' defiċjenza ta' selenju huma anqas konvenjenti għal xi każijiet li jeħtieġu l-kura. Għalhekk, minn perspettiva ta' trobbija tal-animali tkun għalhekk hasra jekk l-injettabbli li jaġixxu fit-tul li fihom selenat tal-barju ma jkunux disponibbli.

Madankollu, l-informazzjoni disponibbli tindika li l-użu ta' prodott medikinali veterinarji li fihom selenat tal-barju li jingħataw taħt il-gilda huma ta' theddida sinifikanti għas-saħħa tal-bniedem minħabba residwi persistenti ta' selenju fis-sit tal-injezzjoni. Il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju attwalment użati mhumiex adatti biex jiġi evitat ir-riskju għall-konsumatur għar-raġunijiet deskritti hawn fuq.

FI-UE, il-preżenza ta' residwi perikolużi fl-ikel f'koncentrazzjonijiet oġhla mil-livell meqjus bħala sigur mhijiex permessa. Il-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju attwalment fis-seħħ mhumiex adegwati biex tiġi żgurata s-sigurtà għall-konsumatur ta' ikel li ġej minn animali li rċewew kura bi prodott injettabbli li jaġixxu fit-tul li fihom selenat tal-barju.

Meta wieħed iqis il-benefiċċju għas-saħħa tal-animall fil-prevenzjoni u l-kura ta' defiċjenzi ta' selenju kontra r-riskju għas-saħħa pubblika permezz ta' residwi fl-ikel, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal prodott medikinali veterinarji injettabbli li jaġixxu fit-tul li fihom selenat tal-barju huwa meqjus negattiv.

Għalhekk, is-CVMP irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq eżistenti tal-prodotti medikinali veterinarji injettabbli kollha li jaġixxu fit-tul li fihom selenat tal-barju sakemm tiġi pprovduta dejta li tiżgura s-sigurtà għall-konsumatur wara l-użu tal-prodotti.

⁴ Il-prodotti fihom ukoll kobalt u ramm

4. Proċedura ta' eżami mill-ġdid

Wara l-opinjoni tas-CVMP tal-10 ta' April 2013 dwar din il-proċedura ta' riferiment, Cross Vetpharm Group Limited u Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) talbu eżami mill-ġdid ta' dik l-opinjoni tas-CVMP. Ir-raġunijiet dettaljati għall-eżami mill-ġdid ġew ippreżentati fl-10 ta' Ġunju 2013.

Ir-raġunijiet għall-eżami mill-ġdid tal-opinjoni tas-CVMP tal-10 ta' April 2013 iffokaw fuq l-argumenti segwenti:

- il-validità tal-konklużjoni, abbażi tal-istudju *in vitro* ta' bijodisponibilità, li residwi bijodisponibbli ta' selenat tal-barju jikkostitwixxu sa 5-10% tar-residwi totali (l-ogħla figura għall-aktar konċentrazzjonijiet baxxi);
- il-fatt li l-ingestjoni ta' siti ta' injezzjoni ta' selenat tal-barju se tkun avveniment rari u konsegwentement l-użu tal-konsum aċċettabbli ta' kuljum (ADI) bħala l-valur rilevanti ta' gwida ibbażat fuq is-saħħa fil-valutazzjoni tat-tħassib għas-sigurtà tal-konsumaturi huwa dubjuż u li valur aktar adegwat ikun il-kalkolu tal-LD₅₀;
- il-fatt li l-injezzjonijiet jingħataw taħt il-ġilda jillimita r-riskju u barra minn hekk injezzjoni aċċidentali fil-muskoli hija ferm improbabbli;
- il-konklużjonijiet dwar il-bijodisponibilità fin-nagħaġ mill-istudju ta' Archer u Judson (1994)³ ma jistgħux jiġu estrapolati faċilment għall-bnedmin;
- ir-riskji jistgħu jkomplu jiġu mitigati billi d-doża tiġi diviża f'żewġ injezzjonijiet li jingħataw fuq naħat opposti tal-għonq; fil-prattika r-riskji se jiġu mitigati wkoll peress li Veterinarji Uffiċjali li jaħdmu fil-biċċeriji se jaraw it-tbajja b'riżultat tal-injezzjonijiet ta' selenat tal-barju u jiżguraw li ż-żoni rilevanti ta' tessuti jintremew;
- is-sistemi ta' farmakoviġilanza se jkunu mistennija jiskopru avvenimenti avversi serji b'riżultat tal-konsum ta' laħam li fih residwi ta' selenat tal-barju; il-fatt li l-ebda avveniment bħal dan ma ġie skopert jappoġġja l-konklużjoni li s-siti tal-injezzjoni ta' selenat tal-barju mhumiex ta' periklu għas-sigurtà tal-konsumatur.

Konklużjoni tas-CVMP wara l-eżami mill-ġdid

Is-CVMP ivvaluta r-raġunijiet dettaljati għall-eżami mill-ġdid u l-konklużjonijiet tas-CVMP fir-rigward ta' kull punt hawn fuq huma mqassra hawn taħt:

- għalkemm tqajjem għadd ta' tħassib fir-rigward tal-istudju *in vitro* ta' bijodisponibilità, is-CVMP aċċetta l-konklużjonijiet ġenerali tal-istudju u uża ċifra ta' 5% fil-kalkoli tiegħu ta' residwi bijodisponibbli. Madankollu, is-CVMP enfasizza li l-konklużjonijiet ibbażati fuq dan il-valur għandhom jitqiesu bir-reqqa peress li ma jista' jkun hemm l-ebda ċertezza fir-rigward tal-eżattezza tal-figura derivata ta' bijodisponibilità biex tiġi mbassra l-bijodisponibilità *in vivo*;
- is-CVMP irrikonoxxa li l-konsum ta' siti tal-injezzjoni ta' selenat tal-barju huwa probabbli li jkun avvenimenti rari. Madankollu, f'konformità mal-linja gwida tas-CVMP dwar residwi fis-siti tal-injezzjoni (EMA/CVMP/542/03)⁵, għal sustanzi li għalihom ma hemm l-ebda MRL għall-muskoli, il-valur ta' referenza użat fil-valutazzjoni ta' residwi fis-siti tal-injezzjoni normalment huwa l-ADI. Barra minn hekk, filwaqt li huwa l-każ li l-ADI huwa bbażat fuq esponiment ripetut, il-limitu alternattiv propost mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (jiġifieri l-LD₅₀) mhijiex adegwata peress li din tirrappreżenta l-valur li bih hija mistennija mortalità ta' 50%. Kwalunkwe

⁵ Linja gwida tas-CVMP dwar residwi tas-siti ta' injezzjoni (EMA/CVMP/542/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf

valur ta' referenza ibbażat fuq is-saħħa għandu jkun kapaci jirrifletti effetti avversi li mhumiex serji;

- is-CVMP innota li l-linja gwida dwar residwi fis-sit tal-injezzjoni tapplika bl-istess mod indipendentement minn jekk l-injezzjoni tingħatax taħt il-ġilda jew ġo muskolu;
- is-CVMP ikkonkluda li l-istudju minn Archer u Judson (1994)³ ma setax jintuża sabiex tiġi ddeterminata l-bijodisponibilità. Seta' jitqies biss li d-dejta li nkisbet f'dan l-istudju ma tikkontradixxix id-dejta *in vitro*. Għalhekk iċ-ċifra ta' bijodisponibilità ta' 5% għadha meqjusa adegwata biex tintuża fil-kalkoli ta' residwi;
- fir-rigward tal-possibbiltà li d-doża tiġi diviża f'żewġ injezzjonijiet u tingħata fuq kull naħa tal-għonq, is-CVMP ikkunsidra li l-kwistjonijiet relatati mal-livelli siguri tar-residwi bijodisponibbli ta' selenju ma jiġux solvuti billi jiġi diviż f'żewġ injezzjonijiet. Sabiex jiġi żgurat li l-livell ta' selenju f'sit uniku ta' injezzjoni ma jaqbiżx il-livell sigur stmat ta' 0.3 mg/persuna/kuljum, għalhekk il-volum massimu aċċettabbli għall-baqar adulti jkun ta' 0.12 ml u jkunu meħtieġa aktar minn 80 injezzjoni għal doża sħiħa. Fir-rigward tal-kummenti li s-siti tal-injezzjoni ta' selenat tal-barju se jiġu mirquma u jintremew fil-biċċerija, is-CVMP ikkunsidra li dan tabilhaqq iseħħ f'dawk il-każijiet fejn is-siti tal-injezzjoni jkunu għadhom jistgħu jiġu identifikati, jiġifieri f'punti fiż-żmien bikrin. Madankollu, ma jistax ikun mistenni li s-siti tal-injezzjoni se jkunu jistgħu jiġu identifikati xhur jew possibbilment snin wara l-għoti. Konsegwentement it-tirqim tas-sit tal-injezzjoni mhuwiex meqjus li jirrappreżenta miżura kompletament effettiva għall-mitigazzjoni tar-riskju;
- is-CVMP irrikonoxxa li sistemi ta' farmakoviġilanza jistgħu jkunu mistennija jikxfu każijiet estremament serji ta' avvelenament b'riżultat tal-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom selenat tal-barju. Madankollu, hemm bżonn li l-valutazzjoni tat-tħassib tas-sigurtà tal-konsumatur tqis l-effetti avversi possibbli kollha (mhux biss l-aktar severi), u dawn mhumiex probabbli li jiġu skoperti minn sistemi ta' farmakoviġilanza. B'mod ġenerali, bħal f'dan il-każ, in-nuqqas ta' dejta ta' farmakoviġilanza ma jistax jintuża bħala ġustifikazzjoni għan-nuqqas ta' xi effetti avversi fil-konsumaturi.

Wara li rreveda d-dokumentazzjoni kollha sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, is-CVMP ikkonkluda li ma kienx hemm biżżejjed raġunijiet xjentifiċi biex ibiddel il-konkluzjonijiet ġenerali tal-10 ta' April 2013, li kkonkludew li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għall-prodotti kkonċernati huwa negattiv u li dawn il-prodotti mediċinali veterinarji jistgħu joħolqu theddida sinifikanti għas-saħħa tal-bniedem minħabba residwi persistenti ta' selenju fis-sit tal-injezzjoni.

Fuq il-bażi ta' tnaqqis fl-aktar limitu massimu tollerabbli (0.3 mg/persuna/kuljum) għall-konsum ta' selenju, l-informazzjoni l-ġdida dwar il-bijodisponibilità tar-residwi u dejta addizzjonali dwar it-tossicità fil-bnedmin, hija rakkomandata li ssir reviżjoni tal-opinjoni tal-MRL għal selenat tal-barju sabiex tiġi protetta s-saħħa tal-bniedem, skont l-Artikolu 11 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament u tal-Kunsill tas-6 ta' Mejju 2009.

Raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq eżistenti

Billi

- is-CVMP qies li l-istudji kollha dwar it-tnaqqis tar-residwi konsistentement juru li, wara kura f'doži rakkomandati, is-selenat tal-barju jibqa' fis-siti tal-injezzjoni għal perjodi twal ta' żmien wara l-kura u prattikament ma jseħħ l-ebda tnaqqis tar-residwi mis-sit tal-injezzjoni, u dan iwassal għal livelli għoljin ta' selenat tal-barju fis-sit tal-injezzjoni;

- is-CVMP qies li abbaži tal-informazzjoni l-ġdida minn studju *in vitro* li ssimula kundizzjonijiet fil-passaġġ gastrointestinali tal-bniedem, mill-inqas 5% tas-selenju ingestit minn selenat tal-barju huwa bijodisponibbli meta jkun preżenti f'matriċi normali tal-ikel;
- is-CVMP qies li attwalment ma hemm l-ebda miżura għall-ġestjoni tar-riskju fis-seħh biex jiġu evitati residwi fis-sit tal-injezzjoni u ma setgħux jiġu identifikati f'din il-proċedura minħabba nuqqas ta' informazzjoni u tagħrif biżżejjed biex miżuri bħal dawn jiġu vvalutati;
- is-CVMP qies li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għall-formulazzjonijiet li jaġixxu fit-tul għal injezzjonijiet li fihom selenat tal-barju għall-ispeċi kollha li jipproduċu l-ikel huwa negattiv peress li l-prodotti jistgħu joħolqu theddida sinifikanti għas-saħħa tal-bniedem,

is-CVMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti għall-formulazzjonijiet li jaġixxu fit-tul għall-injezzjonijiet li fihom selenat tal-barju għall-ispeċi kollha li jipproduċu l-ikel (ara anness I).

Il-kondizzjoni għat-tneħhija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq hija deskritta fl-Anness III.

Anness III

Kondizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

L-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, ikkoordinati minn Stat Membru ta' referenza, għandhom jiżguraw li l-kondizzjoni li ġejja tkun sodisfatta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jipprovdu dejta u jipproponu miżuri li jiżguraw is-sigurtà tal-konsumatur wara l-użu tal-prodotti u b'mod partikolari:

1. Miżuri adegwati għall-mitigazzjoni tar-riskju għandhom jiġu proposti u appoġġati minn dejta xjentifika adegwata li turi li r-residwi ta' selenju f'tessuti li jistgħu jittieklu li ġew minn animali li rċeview kura, inkluż is-sit tal-injezzjoni, li jaqbzu l-valur massimu tollerabbli ta' konsum ta' 0.3 mg/persuna/kuljum ma jidhlux fil-katina tal-ikel.

Għandu jiġi nnotat li jekk jiġi propost li jsir tlewwin tas-siti tal-injezzjoni permezz tal-użu ta' kolorant, għandha tiġi pprovduta dejta adegwata li tikkonferma li l-pigment jibqa vizibbli fis-sit tal-injezzjoni għal perjodu ġustifikat ta' żmien. Dan jimplika li l-kolorant ikollu l-istess imġiba ta' distribuzzjoni u żmien ta' residenza bħas-selenat tal-barju. Kif indikaw studji preċedenti, selenat tal-barju jibqa' fis-sit tal-injezzjoni għal żmien twil. L-adegwatezza tal-perjodu ta' żmien kopert teħtieġ li tiġi ġġustifikata u jeħtieġ li jingħata parir dwar l-identifikazzjoni u t-tneħħija taż-żona kontaminata tas-sit tal-injezzjoni.