

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych do użytku weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, okresu karencji oraz podmiotu odpowiedzialnego w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EWG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	Nazwa między narodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Belgia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Czechy	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Niemcy ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate LA 5%	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Dania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Estonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni

¹ Nie przyznano pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Państwo członkowskie UE/EWG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	Nazwa między narodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Hiszpania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Francja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Irlandia	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlandia	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 mg Se/kg masy ciała zgodnie z następującymi instrukcjami: Bydło (dorosłe): 6-10 ml Bydło (młode): 3-8 ml Cielęta: 1-2 ml	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Irlandia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Litwa	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekciné suspensija galvijams	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni

Państwo członkowskie UE/EWG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	Nazwa między narodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Łotwa	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Polska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Rumunia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Słowacja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni
Szwecja	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni

Państwo członkowskie UE/EWG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Wielka Brytania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlandia	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Zawiesina do wstrzykiwań	50 mg/ml	Bydło	Podskórnice	1 ml na 50 kg masy ciała	Mięso i podroby: 31 dni Mleko: Zero dni

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do odmowy wydania
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenia
obowiązujących pozwoleń**

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej długo działających preparatów do wstrzykiwań zawierających selenian baru dla wszystkich gatunków zwierząt służących do produkcji żywności (*patrz aneks I*)

1. Wstęp

Selenian baru stosuje się w weterynaryjnych produktach leczniczych do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, stosowanych w leczeniu i profilaktyce niedoboru selenu u bydła i owiec. Jest on podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 1 mg selenu/kg masy ciała (m.c.).

Choć selen jest niezbędnym mikroelementem zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, spożywany w nadmiarze jest silnie toksyczny, a jego margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką leczniczą a dawką toksyczną jest bardzo niewielki.

W dniu 14 września 2011 r. Federalny Urząd Ochrony Konsumentów i Bezpieczeństwa Żywności Niemiec przedłożył powiadomienie o procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE, dotyczącej wszystkich długo działających preparatów do wstrzykiwań zawierających selenian baru u wszystkich gatunków zwierząt służących do produkcji żywności. Niemcy skierowały sprawę do CVMP z uwagi na poważne obawy dotyczące zdrowia ludzi, związane z narażeniem na pozostałości długo działających weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających selenian baru w miejscu wstrzyknięcia.

Procedurę arbitrażową wszczęto dnia 15 września 2011 r. Procedurą objęto 3 weterynaryjne produkty lecznicze, których dotyczyło 18 pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych w drodze procedur krajowych lub będących w trakcie rozpatrywania w drodze procedury zdecentralizowanej. W trakcie procedury arbitrażowej zakończono procedurę zdecentralizowaną oraz, z wyjątkiem Niemiec, wydano pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Należy zauważyć, że w trakcie procedury arbitrażowej podmiot odpowiedzialny dobrowolnie wycofał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do stosowania u owiec. Produkt stosownie wykluczono z procedury arbitrażowej, jednak w ocenie tej wzięto pod uwagę udostępnione CVMP dane dotyczące tego produktu. Zatem zgodnie z wiedzą CVMP nie istnieją obecnie żadne długo działające produkty lecznicze do wstrzykiwań zawierające selenian baru dopuszczone do stosowania u owiec jako gatunku docelowego.

Pełny wykaz wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych objętych niniejszą procedurą arbitrażową znajduje się w aneksie I powyżej.

2. Dyskusja

Weterynaryjne produkty lecznicze, których dotyczy niniejsza procedura arbitrażowa są podawane w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego i zawierają 177,48 mg selenianu baru/ml zawiesiny do wstrzykiwań, co odpowiada 50 mg selenu. U bydła stosuje się dawkę 1 mg selenu/kg m.c., co u cieląt odpowiada dawce 2 ml (tj. 355 mg selenianu baru odpowiadającego 100 mg selenu), a u dorosłego bydła — maksymalnie 10 ml (tj. 1775 mg selenianu baru odpowiadającego 500 mg selenu).

Podstawy (maksymalny limit pozostałości)

CVMP ocenił selenian baru w 1999 r. w ramach wniosku o ustalenie maksymalnych limitów pozostałości leku zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2377/90. W 2000 r., po wydaniu zalecenia CVMP, selenian baru został uwzględniony w aneksie II rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 dotyczącego stosowania u bydła i owiec oraz, po wprowadzeniu rozporządzenia (WE) 470/2009 zastępującego

rozporządzenie 2377/90, został uwzględniony w tabeli 1 załącznika do rozporządzenia (UE) nr 37/2010 dotyczącego stosowania u bydła i owiec bez wymaganego maksymalnego limitu pozostałości (ang. maximum residue limit, MRL). Ocena ta była oparta na szacowanej maksymalnej tolerowanej dawce dziennej u ludzi wynoszącej 0,6 mg selenu/osobę/dobę (10 µg/kg m.c.) oraz na założeniu, że biodostępność selenu po podaniu doustnym w postaci selenianu baru jest bardzo niska (choć nie przeprowadzono oceny ilościowej). Dostępne dane dotyczące pozostałości wykazały, że w praktyce w miejscu wstrzyknięcia nie zachodzi eliminacja selenianu baru. W sprawozdaniu podsumowującym dotyczącym MRL stwierdzono, że należy wprowadzić środki, których celem będzie niedopuszczenie do spożywania miejsc wstrzyknięcia.

Komitet Naukowy ds. Żywności ustalił (w 2000 r.) niższą dawkę wynoszącą 0,3 mg selenu/osobę/dobę (5 µg/kg m.c.) jako górny tolerowany poziom spożycia selenu w UE, który w 2006 r. został potwierdzony przez Panel ds. Produktów Dietetycznych, Żywnienia i Alergii Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Ponadto uzupełniono bazę danych służącą do oceny biodostępności selenu po podaniu doustnym w postaci selenianu baru oraz możliwych szlaków jego wychwytu i toksyczności po przyjęciu tą drogą, a także udostępniono dodatkowe dane dotyczące ostrej toksyczności selenu, w szczególności u ludzi.

Dane dotyczące pozostałości

Po wstrzyknięciu selenianu baru stężenie selenu w tkankach poza miejscem wstrzyknięcia jest niskie, niewykrywalne lub znacznie niższe od stężeń toksycznych. Jednak wszystkie wyniki badań eliminacji pozostałości leku wykazują, że po podaniu zalecanych dawek selenianu baru w miejscu wstrzyknięcia nie występuje praktycznie żadna eliminacja pozostałości i utrzymują się one w tym miejscu przez dłuższy czas. Pozostałości pobrane z miejsca wstrzyknięcia od 30 do 119 dni po podaniu leku u bydła stanowiły od 77% do 99% wstrzykniętych dawek.

W innym badaniu eliminacji pozostałości leku zastosowano produkt z barwnikiem służącym do oznaczania miejsca wstrzyknięcia. Mimo zastosowanego barwienia stwierdzono znaczne różnice w stężeniach pozostałości w miejscu wstrzyknięcia, co sugeruje, że w trakcie pobierania próbek miejsca wstrzyknięcia nie zidentyfikowano w sposób dokładny i konsekwentny. Badanie wykazało również, że nawet rok po podaniu w miejscu wstrzyknięcia występują duże ilości selenu (do 53,229 mg/kg).

Pomimo małej szybkości eliminacji pozostałości leku w odniesieniu do omawianych weterynaryjnych produktów leczniczych ustalono okres karencji dla mięsa i podrobów wołowych wynoszący 31 dni (patrz aneks I). Uzasadnienie naukowe tego okresu karencji nie jest znane, gdyż w trakcie procedury arbitrażowej nie dostarczono danych dotyczących eliminacji pozostałości w odniesieniu do konkretnych produktów.

Toksyczność

Nie ustalono dopuszczalnej dawki dziennej (ang. acceptable daily intake, ADI) dla selenianu baru, jednak dostępne są dwa górne tolerowane poziomy spożycia selenu w odniesieniu do przewlekłej toksyczności. W sprawozdaniu podsumowującym CVMP dotyczącym MRL za odpowiednią uznano dawkę 0,6 mg selenu/osobę/dobę. Następnie, w oparciu o poziom bez obserwowanego działania (ang. no observed effect level, NOEL) wynoszący 850 µg/dobę w odniesieniu do selenozy klinicznej (zatrucia selenem) w badaniu u ludzi, EFSA ustalił górny tolerowany poziom spożycia wynoszący 0,3 mg selenu/osobę/dobę.

W odniesieniu do ostrej toksyczności przytoczono badania, w których mierzono wartości LD₅₀. Ponieważ wartość LD₅₀ stanowi bardzo poważny punkt końcowy (w którym ginie połowa badanych zwierząt), z zasady nie przyjmuje się jej jako punktu końcowego dla obliczeń mających na celu oszacowanie toksyczności istotnej dla oceny ryzyka dla konsumentów. Ponieważ wszelkie działania niepożądane, nawet te o łagodnym nasileniu, mają znaczenie dla bezpieczeństwa konsumenta,

rozważana dawka referencyjna to taka, po której podaniu nie przewiduje się wystąpienia żadnych działań niepożądanych (NO(A)EL). Jednak w tym przypadku nie udostępniono danych dotyczących ostrej toksyczności zebranych z zastosowaniem ostrych punktów końcowych o większej czułości. W przypadku szczurów i myszy wartości LD₅₀ dla selenianu i seleninu mieszczą się zazwyczaj w zakresie od około 1 mg/kg m.c. do 10 mg/kg m.c. Dane uzyskane w badaniach u człowieka również dowodzą, że dawki wynoszące od 5 mg do 22,3 mg selenu/kg m.c. podawane doustnie (w postaci seleninu sodu lub selenianu sodu) powodują ciężkie ostre działania niepożądane, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym.

Biodostępność selenu po podaniu doustnym w postaci selenianu baru

Przedłożono dane w celu oszacowania biodostępności selenu po podaniu doustnym w postaci pozostałości selenianu baru. Na podstawie danych dostępnych w momencie ustalania MRL przyjęto, że dostępna frakcja jest bardzo niewielka. Obecnie CVMP otrzymał dane pochodzące z badania *in vitro*, w którym symulowano warunki panujące w przewodzie pokarmowym człowieka. Wyniki tego badania wykazały, że biodostępność selenu spożytego w postaci selenianu baru znajdującego się w zwykłej matrycy żywnościowej wynosi od 5% do 10%. Jest to znacznie więcej niż założono w trakcie ustalania MRL.

Założenia teoretyczne oparte na właściwościach fizykochemicznych selenianu baru potwierdzają wyniki otrzymane w badaniu *in vitro* wskazujące na biodostępność znacznych ilości selenu pochodzących ze spożytego selenianu baru, tj. z oszacowania teoretycznego opartego na stałej rozpuszczalności produktu wynika, że spożycie pozostałości pochodzących z miejsca wstrzyknięcia powoduje narażenie na około 15 mg biodostępnego selenu (tj. 3% dawki selenu w miejscu wstrzyknięcia) w każdym litrze wody znajdującej się w przewodzie pokarmowym. W tym niższym szacunku nie wzięto pod uwagę faktu, że w warunkach kwaśnego odczynu pH (kwas żołądkowy) oraz w obecności jonów siarczanowych (których średnie spożycie wraz z pokarmem wynosi 500 mg/osobę/dobę, (WHO, 2004))² rozpuszczalność może znacznie wzrosnąć.

Istotną biodostępność po podaniu doustnym stwierdzono również w badaniu *in vivo* u owiec (Archer i Judson, 1994)³. Wyniki tego badania wykazały, że przyjęty doustnie selenian baru (dawki wynoszące 100 mg lub 250 mg na zwierzę, podobne do dawek w miejscu wstrzyknięcia) ulegał wchłanianiu/był biodostępny w przewodzie pokarmowym. Jednak projekt tego badania nie pozwalał na oszacowanie biodostępnej frakcji selenu, stąd dane te są mają jedynie charakter pomocniczy.

Ocena ryzyka

Porównania szacowanej biodostępności dawek selenu po spożyciu miejsca wstrzyknięcia wykazują, że ilość selenu znacznie przekracza progi toksyczności. Stosując ustalony przez EFSA górny tolerowany poziom wynoszący 0,3 mg selenu/osobę/dobę, uznaje się, że biodostępna frakcja w jednym miejscu wstrzyknięcia wynosząca 5% (25 mg) 80-krotnie przekroczyłaby wartość referencyjną. Przyjmując, że najniższa wartość LD₅₀ wynosi mniej niż 10-krotność możliwego narażenia konsumenta, oczywistym jest, że frakcja ze spożytego miejsca wstrzyknięcia również może mieć działanie toksyczne.

Środki zarządzania ryzykiem

Obecnie brakuje odpowiednich środków służących zminimalizowaniu ryzyka, mających na celu niedopuszczenie do włączenia pozostałości leku w miejscu wstrzyknięcia do łańcucha pokarmowego.

Okres karencji wynoszący 31 dni nie gwarantuje eliminacji pozostałości leku z miejsca wstrzyknięcia do bezpiecznego poziomu, gdyż pozostałości selenianu baru utrzymują się w tym miejscu przez długi czas,

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.

a po spożyciu uwalniają biodostępny selen. Ustalenie odpowiednich okresów karencji dla tych weterynaryjnych produktów leczniczych nie jest obecnie możliwe.

Dokładna identyfikacja niezaznaczonych miejsc wstrzyknięcia nie jest możliwa u wszystkich zwierząt, zwłaszcza w przypadku długiego odstępu między momentem wstrzyknięcia a ubojem. Mimo niewidocznych miejsc wstrzyknięcia stężenia pozostałości leku nadal stwarzają niebezpieczeństwo dla konsumenta. Ponadto dane dotyczące eliminacji pozostałości leku zgromadzone przy zastosowaniu produktu zawierającego barwnik znakujący miejsce wstrzyknięcia (tlenek żelaza(III)) wykazały, że dokładna identyfikacja, a w konsekwencji całkowite usunięcie miejsc wstrzyknięcia u wszystkich zwierząt nie były możliwe.

W związku z tym uznano, że usunięcie miejsc wstrzyknięcia w rzeźni nie jest wystarczającym środkiem zarządzania ryzykiem, który w wiarygodny sposób zapobiegałby spożyciu tkanki z tych miejsc.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Selenian baru pełni istotną rolę w leczeniu i profilaktyce pokarmowej dystrofii mięśni (chorobie białych mięśni), słabego potencjału reprodukcyjnego oraz słabego przyrostu masy ciała zwierząt wskutek niedoboru selenu.

Choć długo działające preparaty do wstrzykiwań stanowią dogodną alternatywę dla dostępnych produktów, istnieją również inne możliwości leczenia, w tym:

- wstrzyknięcia zawierające selenin sodu lub potasu, dopuszczone do stosowania u koni, bydła, owiec i świń;
- długo działające przyrządy dożwaczowe zawierające selenian sodu, dopuszczone do stosowania wyłącznie u bydła⁴;
- suplementacja diety.

Ze względu na postać leku stosowanie tych alternatywnych produktów w leczeniu i profilaktyce chorób związanych z niedoborem selenu jest mniej wygodne w niektórych przypadkach wymagających leczenia. W związku z tym z punktu widzenia hodowli zwierząt brak dostępności długo działających preparatów do wstrzykiwań zawierających selenian baru jest niekorzystny.

Jednak dostępne informacje wskazują na to, że stosowanie podawanych podskórnymi weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających selenian baru stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka ze względu na utrzymujące się w miejscu wstrzyknięcia pozostałości selenu. Stosowane obecnie środki służące zminimalizowaniu ryzyka nie są odpowiednie do zapobiegania wystąpieniu ryzyka z opisanych wyżej powodów.

Obecność szkodliwych pozostałości w żywności w stężeniach powyżej poziomu uznanego za bezpieczny nie jest dopuszczalna w UE. Obecne środki służące zminimalizowaniu ryzyka nie zapewniają w odpowiedni sposób bezpieczeństwa konsumenta spożywającego żywność pochodzącą ze zwierząt leczonych długo działającymi produktami do wstrzykiwań zawierającymi selenian baru.

Porównując korzyści dla zdrowia zwierząt wynikające z profilaktyki i leczenia niedoboru selenu oraz zagrożenie dla zdrowia publicznego wynikające z obecności pozostałości leku w żywności, uznaje się, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania długo działających weterynaryjnych produktów leczniczych do wstrzykiwań zawierających selenian baru jest niekorzystny.

W związku z tym CVMP zalecił zawieszenie obowiązujących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich długo działających weterynaryjnych produktów leczniczych do wstrzykiwań zawierających

⁴ Produkty zawierają również kobalt i miedź.

selenianu baru do momentu przedłożenia danych potwierdzających bezpieczeństwo dla konsumentów po zastosowaniu omawianych produktów.

4. Procedura ponownej oceny

W następstwie wydania przez CVMP opinii z dnia 10 kwietnia 2013 r. dotyczącej tej procedury arbitrażowej, firmy Cross Vetpharm Group Limited oraz Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products — BVP) zwróciły się o ponowną ocenę opinii CVMP. Szczegółowe podstawy do ponownej oceny zostały przedłożone w dniu 10 czerwca 2013 r.

Wniosek o ponowną ocenę opinii CVMP z dnia 10 kwietnia 2013 r. uzasadniono w oparciu o następujące argumenty:

- zasadność opartego na badaniu biodostępności *in vitro* stwierdzenia, że biodostępne pozostałości selenianu baru stanowią maksymalnie 5–10% całkowitych pozostałości (wyższa liczba dotyczy niższych stężeń);
- fakt, iż spożycie miejsc wstrzyknięcia selenianu baru zdarza się rzadko, w związku z czym stosowanie dopuszczalnej dawki dziennej (ang. acceptable daily intake, ADI) jako wartości wskaźnikowej opartej na stanie zdrowia podczas oceny obaw dotyczących bezpieczeństwa konsumentów budzi wątpliwości, a także fakt, iż stosowniejszym wskaźnikiem byłaby obliczona wartość LD₅₀;
- fakt, iż wstrzyknięcia podskórne ograniczają ryzyko, a ponadto prawdopodobieństwo przypadkowego wstrzyknięcia domięśniowego jest bardzo niewielkie;
- wniosków dotyczących biodostępności u owiec, wyciągniętych na podstawie badania autorstwa Archer i Judson (1994)³, nie można ekstrapolować na człowieka;
- ryzyko można dodatkowo zminimalizować poprzez podzielenie dawki na dwa wstrzyknięcia wykonane po dwóch przeciwległych stronach karku. Ryzyko zostanie również zminimalizowane w praktyce, gdyż urzędowi lekarze weterynarii pracujący w rzeźni zauważają skazy spowodowane wstrzyknięciem selenianu baru i dopilnują usunięcia odpowiednich obszarów tkanki;
- oczekuje się, że systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykryją poważne zdarzenia niepożądane spowodowane spożyciem mięsa zawierającego pozostałości selenianu baru. Fakt, iż nie wykryto takich zdarzeń, potwierdza stwierdzenie, że miejsca wstrzyknięcia selenianu baru nie stanowią zagrożenia dla bezpieczeństwa konsumentów.

Wniosek CVMP po ponownej ocenie

CVMP ocenił szczegółowe podstawy do ponownej oceny, a jego wnioski dotyczące każdego z wyżej wymienionych punktów streszczono poniżej:

- mimo wielu zastrzeżeń dotyczących badania biodostępności *in vitro* CVMP przyjął ogólny wniosek z tego badania i wykorzystał wartość 5% w swoich obliczeniach biodostępnych pozostałości leku. Podkreślił jednak, że wnioski oparte na tej wartości należy brać pod uwagę z zachowaniem ostrożności, gdyż nie ma pewności co do dokładności obliczonej biodostępności w przypadku przewidywania biodostępności *in vivo*;
- CVMP uznał, że prawdopodobieństwo spożycia miejsc wstrzyknięcia selenianu baru jest niewielkie. Jednak zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi pozostałości leku w miejscu wstrzyknięcia (EMA/CVMP/542/03)⁵ wartością referencyjną substancji, w przypadku których nie ustalono MRL

⁵ Wytyczne CVMP dotyczące pozostałości leku w miejscu wstrzyknięcia (EMA/CVMP/542/03) — http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf

dla mięśni, stosowaną w ocenie pozostałości leku w miejscu wstrzyknięcia jest zazwyczaj wartość ADI. Ponadto, chociaż wartość ADI jest oparta na narażeniu wielokrotnym, alternatywny próg zaproponowany przez podmioty odpowiedzialne (tj. LD₅₀) nie jest odpowiedni, gdyż stanowi wartość, przy której oczekuje się 50% śmiertelności. Każda wartość odniesienia oparta na stanie zdrowia musi odzwierciedlać łagodne działania niepożądane;

- CVMP zauważył, że wytyczna dotycząca pozostałości leku w miejscu wstrzyknięcia ma zastosowanie niezależnie od tego, czy wstrzyknięcie wykonuje się podskórnie, czy domięśniowo;
- CVMP uznał, że badanie autorstwa Archer i Judson (1994)³ nie mogło być użyte w celu ustalenia biodostępności. Można jedynie uznać, że dane uzyskane w tym badaniu nie są sprzeczne z wynikami uzyskanymi w badaniach *in vitro*. W związku z tym 5% biodostępność jest w dalszym ciągu uznawana za odpowiednią do stosowania w obliczeniach pozostałości leku;
- w odniesieniu do możliwości podziału dawki na dwa wstrzyknięcia oraz ich podania po przeciwnych stronach karku CVMP uznał, że podział na dwa wstrzyknięcia nie rozwiązuje kwestii związanych bezpiecznymi stężeniami biodostępnych pozostałości selenu. W celu zapewnienia, że stężenie selenu w miejscu pojedynczego wstrzyknięcia nie przekroczy oszacowanego bezpiecznego poziomu wynoszącego 0,3 mg/osobę/dobę maksymalna dopuszczalna objętość wstrzyknięcia u bydła (osobniki dorosłe) wyniosłaby 0,12 ml, zatem w celu podania dawki całkowitej należałoby wykonać ponad 80 wstrzyknięć. W odniesieniu do uwagi, iż miejsca wstrzyknięcia selenianu baru będą wycinane i usuwane w rzeźni, CVMP uznał, że będzie to rzeczywiście miało miejsce w przypadkach, w których możliwe jest wykrycie miejsca wstrzyknięcia, tj. we wczesnych punktach czasowych. Jednak nie można oczekiwać, że wykrycie miejsc wstrzyknięcia będzie możliwe po upływie miesięcy lub nawet lat od podania leku. W rezultacie nie uznano wycinania miejsca wstrzyknięcia za w pełni skuteczny środek służący zminimalizowaniu ryzyka;
- CVMP uznał, że można oczekiwać, iż systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykryją najcięższe przypadki zatrucia spowodowanego stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających selenian baru. Jednak w ocenie problemów dotyczących bezpieczeństwa konsumentów należy uwzględnić wszystkie możliwe działania niepożądane (nie tylko te najcięższe), a prawdopodobieństwo ich wykrycia przez systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest niewielkie. Na ogół w takim przypadku brak danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie może być wykorzystany jako uzasadnienie braku działań niepożądanych u konsumentów.

Po dokonaniu przeglądu całości dokumentacji przedłożonej przez podmioty odpowiedzialne CVMP stwierdził, że nie przedstawia ona wystarczających podstaw naukowych do zmiany wniosków ogólnych z dnia 10 kwietnia 2013 r., według których stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianych produktów nie jest korzystny oraz według których te weterynaryjne produkty lecznicze mogą stanowić istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka ze względu na utrzymujące się w miejscu wstrzyknięcia pozostałości selenu.

W oparciu o obniżoną wartość górnej tolerowanej dawki selenu (0,3 mg/osobę/dobę), nowe informacje dotyczące biodostępności pozostałości leku oraz dodatkowe dane dotyczące toksyczności u ludzi zaleca się przeprowadzenie ponownej oceny opinii dotyczącej MRL dla selenianu baru w celu ochrony zdrowia człowieka, zgodnie z art. 11 rozporządzenia (WE) nr 470/2009 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 maja 2009 r.

Podstawy do odmowy wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenia obowiązujących pozwoleń

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że wyniki wszystkich badań dotyczących eliminacji pozostałości leku konsekwentnie wykazują, że po podaniu zalecanych dawek selenian baru utrzymuje się w miejscu wstrzyknięcia przez długi czas oraz że w miejscach tych nie zachodzi praktycznie żadna eliminacja pozostałości tego leku, powodując występowanie wysokiego stężenia selenianu baru w miejscu wstrzyknięcia;
- na podstawie nowych informacji uzyskanych w badaniu *in vitro* z zastosowaniem symulacji warunków panujących w układzie pokarmowym człowieka CVMP uznał, że biodostępność spożytego selenu pochodzącego z selenianu baru, znajdującego się w zwykłej matrycy żywnościowej, wynosi co najmniej 5%;
- CVMP uznał, że obecnie nie istnieją żadne środki zarządzania ryzykiem mające na celu niedopuszczenie do spożywania pozostałości znajdujących się w miejscu wstrzyknięcia, a identyfikacja takich środków w tej procedurze nie była możliwa ze względu na brak informacji i danych wystarczających do oceny takich środków;
- CVMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania długo działających preparatów do wstrzykiwań zawierających selenian baru u wszystkich gatunków zwierząt służących do produkcji żywności nie jest korzystny, gdyż produkty te mogą stanowić istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka,

CVMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenie obowiązujących pozwoleń dla długo działających preparatów do wstrzykiwań zawierających selenian baru u wszystkich gatunków zwierząt służących do produkcji żywności (patrz aneks I).

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie III.

Aneks III

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

W gestii właściwych organów narodowych państw członkowskich, których prace są koordynowane przez referencyjne państwo członkowskie, leży dopilnowanie, aby podmioty odpowiedzialne spełniły następujący warunek:

Podmioty odpowiedzialne powinny dostarczyć dane i zaproponować działania, które zapewnią bezpieczeństwo konsumentów po zastosowaniu omawianych produktów, a w szczególności:

1. należy zaproponować odpowiednie środki służące zminimalizowaniu ryzyka i poprzeć je stosownymi danymi naukowymi wykazującymi, że pozostałości selenu znajdujące się w tkankach jadalnych leczonych zwierząt, w tym w miejscu wstrzyknięcia, które przekraczają górną tolerowaną dawkę wynoszącą 0,3 mg/osobę/dobę, nie dostają się do łańcucha pokarmowego.

Należy zauważyć, że w przypadku propozycji barwienia miejsc wstrzyknięć za pomocą barwnika należy przedłożyć odpowiednie dane potwierdzające, że barwnik w widoczny sposób utrzymuje się w miejscu wstrzyknięcia przez odpowiedni okres czasu. Oznacza to, że dystrybucja i czas utrzymywania się barwnika muszą być takie same, jak w przypadku selenianu baru. Jak wykazały wyniki poprzednich badań, związek ten utrzymuje się w miejscu wstrzyknięcia przez długi czas. Należy uzasadnić, że dany okres utrzymywania się barwnika jest odpowiedni, oraz zapewnić zalecenia dotyczące wykrywania i usuwania skażonego obszaru w miejscu wstrzyknięcia.