

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies alvo, via de administração, intervalos de segurança e titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalo de segurança
Bélgica	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
República Checa	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Alemanha ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate LA 5%	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Dinamarca	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Estónia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias

¹ Autorização de Introdução no Mercado não concedida

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalo de segurança
Espanha	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
França	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Irlanda	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlanda	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 mg Se/kg peso corporal correspondendo a: Bovinos (adultos): 6-10 ml Bovinos (jovens): 3-8 ml Vitelos: 1-2 ml	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Irlanda	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Lituânia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalo de segurança
Letónia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Polónia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Roménia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Eslováquia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias
Suécia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalo de segurança
Reino Unido	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensão injetável	50 mg/ml	Bovinos	Injeção subcutânea	1 ml por 50 kg de peso corporal	Carne e vísceras: 31 dias Leite: Zero dias

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da Autorização de Introdução no Mercado e para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado existentes

Resumo da avaliação científica das formulações injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação para todas as espécies produtoras de alimentos (ver Anexo I)

1. Introdução

O selenato de bário tem sido utilizado em medicamentos veterinários injetáveis de libertação lenta para utilização terapêutica e profilática contra as deficiências em selênio em bovinos e ovinos. É administrado sob a forma de injeção subcutânea numa dose de 1 mg de selênio/kg de peso corporal (pc).

O selênio é um micronutriente essencial tanto para os animais como para os seres humanos, mas é altamente tóxico se tomado de forma excessiva, sendo muito pequena a margem de segurança existente entre os níveis de dose vitais e tóxicos.

Em 14 de setembro de 2011, o Departamento Federal de Proteção do Consumidor e Segurança Alimentar da Alemanha submeteu uma notificação para um processo de arbitragem ao abrigo do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para todas as formulações injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação para todas as espécies produtoras de alimentos. A Alemanha remeteu a questão para o CVMP devido a preocupações graves para a saúde humana relacionadas com a exposição a resíduos do local da injeção decorrentes da utilização de medicamentos veterinários injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação para todas as espécies produtoras de alimentos.

O processo de arbitragem teve início em 15 de setembro de 2011. O procedimento incluiu 3 medicamentos veterinários com 18 Autorizações de Introdução no Mercado concedidas a nível nacional ou sujeitos a pedidos em curso, ao abrigo de um procedimento descentralizado. Este foi finalizado durante o processo de arbitragem e as resultantes Autorizações de Introdução no Mercado foram concedidas, exceto na Alemanha. É de salientar que, no decurso do processo de arbitragem, as Autorizações de Introdução no Mercado para um medicamento veterinário autorizado para utilização em ovinos foram voluntariamente retiradas pelo titular das Autorizações de Introdução no Mercado. Este medicamento foi, em conformidade, excluído do processo de arbitragem, mas os dados que foram disponibilizados ao CVMP relativamente ao medicamento foram tomados em linha de conta no decurso desta avaliação. Por conseguinte, tanto quanto é do conhecimento do CVMP, no momento presente, não existem formulações injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação autorizadas para utilização na espécie alvo ovinos.

A lista integral de todos os medicamentos incluídos neste processo de arbitragem é fornecida no Anexo I, acima.

2. Discussão

Os medicamentos veterinários objeto do processo são administrados sob a forma de injeções subcutâneas únicas e contêm 177,48 mg de selenato de bário/ml suspensão injetável, equivalente a 50 mg de selênio. Os bovinos são tratados numa dose de 1 mg de selênio/kg pc, o que resulta em doses de 2 ml para vitelos (ou seja, 355 mg de selenato de bário correspondentes a 100 mg de selênio) e até 10 ml para bovinos adultos (ou seja, 1775 mg de selenato de bário correspondentes a 500 mg de selênio).

Antecedentes (estado LMR)

Em 1999, o CVMP avaliou o selenato de bário no contexto de um pedido para o estabelecimento dos limites máximos de resíduos ao abrigo do Regulamento (CEE) n.º 2377/90. Em 2000, após a

recomendação do CVMP, o selenato de bário foi incluído no Anexo II do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 para espécies bovinas e ovinas e é, subsequentemente à implementação do Regulamento (CEE) n.º 470/2009 que substituiu o Regulamento 2377/90, incluído na Tabela 1 do Anexo do Regulamento (UE) n.º 37/2010 para espécies bovinas e ovinas, sem limites máximos de resíduos (LMR) exigidos. Esta avaliação baseou-se numa ingestão diária superior tolerável estimada nos seres humanos correspondente a 0,6 mg de selénio/pessoa/dia (10 µg/kg pc) e na suposição de que a biodisponibilidade oral do selénio proveniente do selenato de bário seria muito baixa (embora não se tenha realizado qualquer estimativa quantitativa). Os dados disponíveis sobre resíduos indicavam que não ocorre praticamente qualquer depleção do selenato de bário a partir do local da injeção. Foi registado no relatório de resumo de LMR que devem ser tomadas medidas para evitar o consumo de locais injetáveis.

O limite tolerável superior para a ingestão de selénio foi estabelecido na UE pelo Comité Científico da Alimentação Humana (SCF) (em 2000) para uma dose inferior de 0,3 mg de selénio/pessoa/dia (5 µg/kg pc) e, em 2006, foi confirmado pelo Painel Científico sobre Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias (NDA) da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA). Adicionalmente, a base de dados para a avaliação da biodisponibilidade oral do selénio proveniente do selenato de bário e prováveis vias de captação e toxicidade após a ingestão oral tornou-se mais completa e foram disponibilizados dados adicionais relativos à toxicidade aguda do selénio, sobretudo nos seres humanos.

Dados relativos aos resíduos

Após a injeção de selenato de bário, os resíduos de selénio em tecidos que não no local da injeção são baixos, não detetáveis ou pelo menos significativamente inferiores a qualquer nível de preocupação toxicológica. Contudo, no caso do local da injeção, todos os estudos de depleção de resíduos demonstram de forma consistente que, após o tratamento em doses recomendadas de selenato de bário, não ocorre praticamente qualquer depleção de resíduos, os quais permanecem no local de injeção por um longo período de tempo. Os resíduos recuperados do local da injeção em bovinos situaram-se no intervalo de 77% a 99% das doses injetadas, de 30 a 119 dias após a injeção.

Num outro estudo de depleção de resíduos, utilizou-se um medicamento com um corante destinado especificamente a marcar o local da injeção. Não obstante, os níveis de resíduos no local da injeção foram altamente variáveis, o que sugere que a colheita de amostras não conseguiu identificar o verdadeiro local da injeção de forma precisa e consistente. O estudo demonstrou que, mesmo um ano após o tratamento, continuaram a ser encontradas quantidades elevadas de selénio no local da injeção (até 53,229 mg/kg).

Apesar da frequência lenta de depleção dos resíduos, foi definido um intervalo de segurança de 31 dias para carne e vísceras de bovinos no caso dos medicamentos em questão (ver anexo I). Desconhece-se a fundamentação científica para este intervalo de segurança na medida em que, neste processo de arbitragem, não foram fornecidos dados de depleção dos resíduos específicos dos medicamentos relativamente aos medicamentos veterinários supramencionados.

Toxicidade

Não existe qualquer dose diária admissível (DDA) para o selenato de bário, mas existem disponíveis dois níveis toleráveis superiores diferentes para a ingestão de selénio em termos de toxicidade crónica. No relatório de resumo de LMR do CVMP, o valor de 0,6 mg de selénio/pessoa/dia foi, na altura, considerado adequado. Subsequentemente, a EFSA definiu um nível tolerável superior de 0,3 mg de selénio/pessoa/dia, com base num nível de efeito não observado (NOEL, *no observed effect level*) de 850 µg/dia relativamente à selenose clínica num estudo humano.

Quanto à toxicidade aguda, é feita referência a estudos que medem os valores da DL₅₀. Em princípio, a DL₅₀ não é aceite como um parâmetro de avaliação final a partir do qual são realizados cálculos para

calcular a toxicidade relevante para as avaliações de riscos para o consumidor, o que confirma que a DL₅₀ é um parâmetro de avaliação final muito grave (em que metade dos animais de teste morre). Relativamente à segurança do consumidor, quaisquer efeitos adversos, mesmos os mais ligeiros, são relevantes e, por conseguinte, a dose de referência a ser considerada corresponde ao nível no qual não são de esperar efeitos adversos (NO(A)EL). Contudo, neste caso, não foram disponibilizados dados relativos à toxicidade aguda utilizando parâmetros de avaliação finais agudos mais sensíveis. A DL₅₀ em ratos e ratinhos para o selenato e o selenito situa-se habitualmente num intervalo de cerca de 1 mg/kg pc a 10 mg/kg pc. Do mesmo modo, dados humanos fornecem evidências de efeitos agudos graves de selénio em níveis de dose oral de 5 mg a 22,3 mg de selénio/kg (sob a forma de selenito de sódio ou selenato de sódio), com resultados parcialmente fatais.

Biodisponibilidade oral do selénio a partir do selenato de bário

Foram fornecidos dados para estimar a biodisponibilidade oral do selénio após a ingestão de resíduos de selenato de bário. Com base nos dados disponíveis no momento da avaliação dos LMR, pressupõe-se que a fração disponível seria muito baixa. Atualmente, foram apresentados ao CVMP dados de um estudo *in vitro* que simulou as condições no trato gastrointestinal humano. Este estudo indica que pelo menos 5% a 10% do selénio ingerido proveniente do selenato de bário está biodisponível quando presente numa matriz alimentar normal. Este valor é muito mais alto do que aquilo que foi proposto quando foi tomada a decisão relativa ao LMR.

Os achados do estudo *in vitro* são suportados por considerações teóricas baseadas nas propriedades físico-químicas do selenato de bário, que indicam que quantidades relevantes de selénio poderão estar biodisponíveis a partir do selenito de bário ingerido por via oral, ou seja, a ingestão de resíduos a partir de um local de injeção levaria, por simples estimativa teórica com base na constante de solubilidade do medicamento, a uma exposição biodisponível (mínima) de cerca de 15 mg de selénio (ou seja, 3% da dose de selénio no local de injeção) em cada litro de água no trato intestinal. Esta estimativa de limite inferior não tomou em linha de conta que, em condições de pH ácido (ácido gástrico) e na presença de iões de sulfato (ingestão média em alimentos de 500 mg/pessoa/dia, (OMS, 2004))², a solubilidade pode aumentar substancialmente.

A indicação de biodisponibilidade oral significativa foi igualmente suportada por um estudo *in vivo* em ovinos (Archer and Judson, 1994)³. Este estudo mostrou que o selenato de bário ingerido por via oral (doses de 100 mg ou 250 mg por animal semelhantes às presentes nos locais de injeção) foi absorvido/biodisponibilizado no trato gastrointestinal. Contudo, o desenho deste estudo não permitiu obter uma estimativa da fração de selénio biodisponível e, como tal, estes dados são apenas de suporte.

Caracterização dos riscos

As comparações das doses biodisponíveis estimadas de selénio após a ingestão de um local de injeção mostram que as quantidades de selénio excedem substancialmente os limiares toxicológicos. Com base no nível tolerável superior estabelecido pela EFSA de 0,3 mg de selénio/pessoa/dia, concluiu-se que a fração biodisponível de 5% (25 mg) de um local de injeção excede o valor de referência mais de 80 vezes. Considerando que a DL₅₀ mais baixa é inferior a 10 vezes a possível exposição do consumidor, torna-se óbvio que também uma fração de um local da injeção poderá causar toxicidade se ingerida.

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.

Medidas de gestão dos riscos

Atualmente, não existem implementadas medidas de mitigação dos resíduos adequadas para evitar a entrada na cadeia alimentar de resíduos do local de injeção.

O intervalo de segurança de 31 dias não garante a depleção dos resíduos do local de injeção para níveis seguros, na medida em que os resíduos de selenato de bário permanecem nos locais de injeção por períodos longos e, se ingeridos, proporcionam selênio biodisponível por via oral. No momento presente, não é possível definir intervalos de segurança apropriados para estes medicamentos veterinários.

Os locais de injeção não marcados não são claramente identificáveis em todos os animais, sobretudo se decorrerem longos períodos de tempo entre a injeção e o abate. Ainda que os locais da injeção possam não ser visíveis, os níveis de resíduos continuam a não ser seguros para consumo humano. Além dos dados de depleção de resíduos gerados com um medicamento contendo um corante destinado especificamente a marcar o local da injeção (óxido de ferro), os locais da injeção não foram claramente identificáveis em todos os animais e não puderam ser removidos na totalidade.

Por conseguinte, a remoção dos locais de injeção nos matadouros não é considerada uma medida suficiente de gestão dos riscos para prevenir com fiabilidade o consumo de tecidos do local de injeção.

3. Avaliação risco-benefício

O selenato de bário desempenha um papel valioso no tratamento e prevenção da distrofia muscular nutricional (doença do músculo branco), mau desempenho reprodutor e atrasos do crescimento causados por deficiência em selênio.

Entre os medicamentos disponíveis, as formulações injetáveis de longa duração de ação representam uma alternativa conveniente, mas existem outras possibilidades, incluindo:

- injeções que contêm selenito de sódio ou potássio, autorizadas para equídeos, bovinos, ovinos e suínos;
- dispositivos intrarruminais de longa duração de ação contendo selenato de sódio, autorizados apenas para bovinos⁴;
- complementos dietéticos.

Devido às suas formulações, estes medicamentos alternativos para o tratamento e prevenção de doenças relacionadas com a deficiência em selênio são menos convenientes em alguns casos que requerem tratamento. Por conseguinte, de uma perspetiva da criação animal, é lamentável que as formulações injetáveis de longa duração de ação contendo selenato de bário não estejam disponíveis.

Contudo, as informações disponíveis indicam que a utilização de medicamentos veterinários contendo selenato de bário e administrados por via subcutânea representa uma ameaça significativa para a saúde humana devido à persistência de resíduos de selênio no local da injeção. As medidas de mitigação dos riscos atualmente utilizadas não são adequadas para prevenir o risco para o consumidor, pelos motivos acima descritos.

Na UE, a presença de resíduos nocivos em alimentos em concentrações superiores ao nível considerado seguro não é admissível. As medidas de mitigação dos riscos atualmente implementadas não são adequadas para garantir a segurança dos alimentos derivados dos animais tratados com medicamentos injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação.

⁴ Os medicamentos também contêm cobalto e cobre

Ao comparar o benefício para a saúde animal na prevenção e tratamento das deficiências em selénio com o risco para a saúde pública que os resíduos nos alimentos representam, a relação risco-benefício para os medicamentos veterinários injetáveis de longa duração de ação contendo selenato de bário é considerada negativa.

Por conseguinte, o CVMP recomendou suspender as Autorizações de Introdução no Mercado existentes de todos os medicamentos veterinários injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação até serem fornecidos dados que garantam a segurança do consumidor após a utilização dos medicamentos.

4. Procedimento de reexaminação

Na sequência do parecer do CVMP datado de 10 de abril de 2013 relativamente a este processo de arbitragem, a Cross Vetpharm Group Limited e a Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) solicitaram uma reexaminação desse parecer do CVMP. Os fundamentos detalhados para a reexaminação foram submetidos em 10 de junho de 2013.

Os fundamentos para a reexaminação do parecer do CVMP em 10 de abril de 2013 centraram-se nos seguintes argumentos:

- a validade da conclusão, baseada no estudo de biodisponibilidade *in vitro*, de que os resíduos biodisponíveis do selenato de bário constituirão até 5 a 10% dos resíduos totais (o número mais alto para as concentrações inferiores);
- o facto de a ingestão dos locais de injeção do selenato de bário ser um acontecimento raro e, consequentemente, a utilização da dose diária admissível (DDA) como diretriz relevante baseada na saúde na avaliação das preocupações de segurança do consumidor ser questionável e de um valor mais adequado ser a DL_{50} calculada;
- o facto de as injeções serem administradas por via subcutânea limita o risco e, adicionalmente, é extremamente improvável uma injeção intramuscular acidental;
- as conclusões relativas à biodisponibilidade nos ovinos obtidas no estudo de Archer e Judson (1994)³ não podem ser prontamente extrapoladas para os seres humanos;
- os riscos podem ser adicionalmente mitigados dividindo a dose em duas injeções administradas em lados contrários do pescoço; na prática, os riscos serão também mitigados, dado que os veterinários oficiais a trabalharem nos matadouros detetam manchas resultantes das injeções de selenato de bário e garantem a eliminação das áreas relevantes do tecido;
- espera-se que os sistemas de farmacovigilância detetem acontecimentos adversos graves resultantes do consumo de carne contendo resíduos de selenato de bário; o facto de esses acontecimentos não terem sido detetados suporta a conclusão de que os locais de injeção de selenato de bário não representam uma ameaça para a segurança do consumidor.

Conclusão do CVMP após a reexaminação

O CVMP avaliou os fundamentos detalhados para a reexaminação, e as conclusões do CVMP relativamente a cada um dos pontos acima são resumidas de seguida:

- embora tenham sido apresentadas diversas preocupações relativamente ao estudo de biodisponibilidade *in vitro*, o CVMP aceitou a conclusão geral do estudo e utilizou um número de 5% nos seus cálculos dos resíduos biodisponíveis. Contudo, o CVMP frisou que as conclusões baseadas neste valor devem ser consideradas com cuidado, dado não existirem certezas quanto à exatidão do número derivado da biodisponibilidade para a previsão da biodisponibilidade *in vivo*;

- o CVMP reconheceu que o consumo dos locais de injeção de selenato de bário é, provavelmente, um acontecimento raro. Contudo, em consonância com a norma orientadora do CVMP relativa aos resíduos no local de injeção (EMEA/CVMP/542/03)⁵, no caso das substâncias para as quais não existe um LMR para o músculo, o valor de referência utilizado na avaliação dos resíduos no local de injeção é habitualmente a DDA. Além disso, embora a DDA se baseie na exposição repetida, o limiar alternativo proposto pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (ou seja, a DL₅₀) não é adequado, dado que representa o valor no qual se prevê uma mortalidade de 50%. Qualquer valor de referência baseado na saúde deve ter capacidade para refletir efeitos adversos não graves;
- o CVMP constatou que a norma orientadora relativa aos resíduos no local de injeção se aplica de forma semelhante, independentemente de a injeção ser administrada por via subcutânea ou intramuscular;
- o CVMP concluiu que o estudo da autoria de Archer e Judson (1994)³ não podia ser utilizado para a determinação da biodisponibilidade. Só era possível considerar que os dados obtidos neste estudo não contradizem os dados *in vitro*. Assim, o valor da biodisponibilidade de 5% continua a ser considerado adequado para utilização nos cálculos dos resíduos;
- relativamente à possibilidade de dividir a dose em duas injeções e administrar cada uma delas em cada um dos lados do pescoço, o CVMP considerou que as questões relacionadas com os níveis seguros de resíduos biodisponíveis de selénio não se resolvem com a divisão em duas injeções. Para garantir que o nível de selénio num único local de injeção não excede o nível seguro estimado de 0,3 mg/pessoa/dia, o volume máximo aceitável para os bovinos adultos teria de corresponder a 0,12 ml e seriam necessárias mais de 80 injeções para uma dose inteira. Relativamente aos comentários de que os locais de injeção do selenato de bário serão cortados e eliminados no matadouro, o CVMP considerou que tal aconteceria realmente nos casos em que os locais de injeção fossem ainda detetáveis, ou seja, em pontos temporais iniciais. Contudo, não é de esperar que os locais de injeção possam ser identificáveis meses ou, possivelmente, anos após a administração. Por conseguinte, não se considera que cortar o local de injeção represente uma medida de mitigação dos riscos totalmente eficaz;
- o CVMP reconheceu que é de prever que os sistemas de farmacovigilância detetem casos extremamente graves de intoxicação resultantes do uso de medicamentos veterinários contendo selenato de bário. Contudo, a avaliação das preocupações de segurança para o consumidor devem levar em conta todos os possíveis efeitos adversos (não apenas os mais graves), sendo improvável que estes sejam detetados pelos sistemas de farmacovigilância. Em geral, tal como sucede neste caso, a ausência de dados de farmacovigilância não pode ser utilizada como justificativa da ausência de quaisquer efeitos adversos nos consumidores.

Depois de rever toda a documentação submetida pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, em 10 de abril de 2013, o CVMP concluiu não existirem fundamentos científicos suficientes para alterar as conclusões globais, as quais tinham determinado que a relação risco-benefício relativa aos medicamentos em causa é negativa e que tais medicamentos veterinários podem representar uma ameaça significativa para a saúde humana devido à persistência de resíduos de selénio no local da injeção.

Com base no limite tolerável superior diminuído (0,3 mg/pessoa/dia) para a ingestão de selénio, nas novas informações sobre a biodisponibilidade dos resíduos e nos dados de toxicidade adicionais nos seres humanos, recomenda-se uma revisão do parecer sobre os LMR para o selenato de bário para

⁵ CVMP guideline on injection site residues (EMEA/CVMP/542/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf

proteger a saúde humana, de acordo com o artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de maio de 2009.

Fundamentos para a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado e para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado existentes

Considerando que:

- o CVMP concluiu que todos os estudos de depleção dos resíduos demonstram de forma consistente que, após o tratamento em doses recomendadas, o selenato de bário permanece nos locais de injeção por períodos longos após o tratamento, não se verificando a ocorrência de praticamente qualquer depleção de resíduos do local da injeção, o que resulta em níveis elevados de selenato de bário no local de injeção;
- o CVMP concluiu que, com base nas novas informações de um estudo *in vitro* que simula as condições no trato gastrointestinal humano, pelo menos 5% do selénio ingerido a partir do selenato de bário está biodisponível quando presente numa matriz alimentar normal;
- o CVMP concluiu que as medidas de gestão dos riscos para evitar resíduos no local de injeção não estão atualmente implementadas e não puderam ser identificadas neste processo devido à falta de informações e dados suficientes para avaliar tais medidas;
- o CVMP concluiu que a relação risco-benefício das formulações injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação para todas as espécies produtoras de alimentos é negativa, na medida em que os medicamentos podem representar uma ameaça significativa para a saúde humana,

o CVMP recomendou a recusa da Autorização de Introdução no Mercado e a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado existentes das formulações injetáveis contendo selenato de bário de longa duração de ação para todas as espécies produtoras de alimentos (ver Anexo I).

A condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado é descrita no Anexo III.

Anexo III

Condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas por um Estado-Membro de referência, deverão assegurar que a seguinte condição é cumprida pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem fornecer dados e propor medidas que garantam a segurança do consumidor após o uso dos medicamentos e, mais especificamente:

1. Medidas adequadas de minimização dos riscos têm de ser propostas e apoiadas por dados científicos adequados que demonstrem que os resíduos de selénio em tecidos comestíveis de animais tratados, incluindo o local de injeção, que excedam o valor de ingestão tolerável superior de 0,3 mg/pessoa/dia não entram na cadeia alimentar.

É necessário ter em conta que, no caso de ser proposta uma coloração dos locais de injeção através do uso de um corante, devem ser fornecidos dados adequados que confirmem que o pigmento persiste de forma visível no local de injeção por um período de tempo justificado. Isto implica que o corante tenha o mesmo comportamento de distribuição e tempo de permanência que o selenato de bário. Conforme indicado por estudos anteriores, o selenato de bário permanece no local de injeção por um longo período de tempo. A adequação do período de tempo coberto tem de ser justificada, além de ser necessário o fornecimento de informações que propiciem a identificação e remoção da área contaminada do local de injeção.