

Anexa I

**Lista cu denumirile, formele farmaceutice, concentrația
medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea de
administrare, perioada de așteptare și deținătorii
autorizațiilor de punere pe piață din statele membre**

Statul membru al UE/SEE	Solicitant / Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Perioada de așteptare
Belgia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Republica Cehă	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Germania ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate LA 5%	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Danemarca	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Estonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile

¹ Autorizația de introducere pe piață nu a fost acordată

Statul membru al UE/SEE	Solicitant / Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Perioada de așteptare
Spania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Franța	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Irlanda	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlanda	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 mg Se/kg de greutate corporală echivalentă cu următoarele: Bovine (adulte): 6-10 ml Bovine (tinere): 3-8 ml Viței: 1-2 ml	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Irlanda	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Lituania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile

Statul membru al UE/SEE	Solicitant / Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Perioada de așteptare
Letonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Polonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
România	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Slovacia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile
Suedia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injecție subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile

Statul membru al UE/SEE	Solicitant / Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Perioada de așteptare
Regatul Unit	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensie injectabilă	50 mg/ml	Bovine	Injectie subcutanată	1 ml per 50 kg de greutate corporală	Carne și organe: 31 de zile Lapte: zero zile

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuzul acordării autorizațiilor introducere pe piață și suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață existente

Rezumat general al evaluării științifice a formulelor injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu pentru toate speciile de la care se obțin produse alimentare (vezi anexa I)

1. Introducere

Selenatul de bariu a fost utilizat în medicamentele de uz veterinar injectabile cu eliberare lentă pentru administrarea în scop terapeutic și profilactic în carențele de seleniu la bovine și ovine. Se administrează sub formă de injecție subcutanată în doză de 1 mg seleniu/kg greutate corporală (GC).

Seleniul este un micronutrient esențial atât pentru animale, cât și pentru oameni, dar este extrem de toxic dacă se administrează în exces, iar marja de siguranță între nivelul dozei vitale și al celei toxice este foarte mică.

La 14 septembrie 2011, Biroul federal pentru protecția consumatorilor și siguranța alimentară din Germania a prezentat o notificare cu privire la o procedură de sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru toate formulele injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu pentru toate speciile de la care se obțin produse alimentare. Germania a sesizat în acest sens CVMP ca urmare a unor motive de îngrijorare grave în ceea ce privește sănătatea umană legate de expunerea la reziduurile de la locul injectării rezultate din utilizarea medicamentelor de uz veterinar injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu.

Procedura de sesizare a fost inițiată la 15 septembrie 2011. Procedura a implicat 3 medicamente de uz veterinar pentru care au fost acordate 18 autorizații de introducere pe piață la nivel național sau care făceau obiectul unei cereri în curs de analiză în temeiul unei proceduri descentralizate. Procedura descentralizată a fost finalizată în timpul procedurii de sesizare și autorizațiile naționale de introducere pe piață au fost eliberate, mai puțin în Germania. Trebuie remarcat faptul că în timpul procedurii de sesizare titularul autorizației de introducere pe piață a retras, în mod voluntar, autorizațiile de introducere pe piață pentru un medicament de uz veterinar autorizat pentru utilizarea la ovine. În consecință, acest produs a fost exclus din procedura de sesizare, însă, în cadrul acestei evaluări, s-a ținut cont de datele care au fost puse la dispoziția CVMP cu privire la acest produs. Astfel, conform informațiilor CVMP, în prezent nu există produse injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu autorizate pentru utilizarea la specia țintă ovine.

Lista completă a tuturor medicamentelor de uz veterinar incluse în această procedură de sesizare este prezentată în anexa I de mai sus.

2. Dezbateri

Medicamentele de uz veterinar care fac obiectul sesizării se administrează sub formă de injecții subcutanate unice și conțin 177,48 mg de selenat de bariu/ml de suspensie injectabilă, echivalent cu 50 mg de seleniu. Bovinele sunt tratate cu o doză de 1 mg de seleniu/kg GC, rezultând doze de 2 ml pentru viței (respectiv, 355 mg de selenat de bariu echivalent cu 100 mg de seleniu) și până la 10 ml pentru bovine adulte (respectiv, 1 775 mg de selenat de bariu echivalent cu 500 mg de seleniu).

Context (stadiul LMR)

În 1999, CVMP a evaluat selenatul de bariu în contextul unei cereri de stabilire a limitelor maxime ale reziduurilor în temeiul Regulamentului (CEE) nr. 2377/90. În 2000, în urma recomandării CVMP, selenatul de bariu a fost inclus în Anexa II la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 pentru speciile bovine și ovine și, ulterior punerii în aplicare a Regulamentului (CE) 470/2009 de înlocuire a Regulamentului

2377/90, a fost inclus în tabelul 1 din anexa la Regulamentul (UE) nr. 37/2010 pentru speciile bovine și ovine, fără stabilirea unei limite maxime a reziduurilor (LMR). Această evaluare s-a bazat pe o doză zilnică maximă tolerabilă estimată la om, care corespunde la 0,6 mg seleniu/persoană/zi (10 µg/kg GC), și pe ipoteza că biodisponibilitatea orală a seleniului din selenatul de bariu va fi foarte scăzută (deși nu s-a efectuat nicio estimare cantitativă). Datele disponibile privind reziduurile au indicat că practic nu are loc nicio eliminare a selenatului de bariu de la locul injectării. În raportul de sinteză privind LMR s-a menționat că trebuie instituite măsuri de evitare a consumului locurilor de injectare.

Nivelul maxim tolerabil pentru doza de seleniu a fost stabilit în cadrul UE de Comitetul științific pentru alimentație (în 2000) la o doză mai scăzută, de 0,3 mg seleniu/persoană/zi (5 µg/kg GC), iar în 2006 a fost confirmat de Grupul științific pentru produse dietetice, nutriție și alergii al Autorității Europene pentru Siguranță Alimentară (EFSA). În plus, baza de date pentru evaluarea biodisponibilității orale a seleniului din selenatul de bariu și a căilor de absorbție și toxicitate probabile ale acestuia în urma ingerării a fost completată și au devenit disponibile date suplimentare privind toxicitatea acută a seleniului, în special la om.

Date privind reziduurile

În urma injectării selenatului de bariu, reziduurile de seleniu din alte țesuturi decât cel de la locul injectării sunt scăzute, nu sunt detectabile sau cel puțin sunt cu mult sub orice nivel corespunzător riscului toxicologic. Cu toate acestea, pentru locul de injectare, toate studiile privind eliminarea reziduurilor indică invariabil că, în urma tratamentului la dozele recomandate de selenat de bariu, practic nu are loc nicio eliminare de reziduuri, care rămân la nivelul locului de injectare pentru o perioadă îndelungată. Reziduurile recuperate de la locul injectării la bovine s-au situat în intervalul 77 %-99 % din dozele injectate la 30 până la 119 zile după injectare.

Într-un alt studiu privind eliminarea reziduurilor a fost utilizat un produs care conținea un colorant în scopul specific al marcării locului de injectare. În pofida acestui fapt, nivelurile de reziduuri la locul de injectare au fost foarte variabile, sugerând că prelevarea probelor nu a reușit să identifice, precis și consecvent, locul real de injectare. De asemenea, studiul a dovedit că și după un an de la tratament au fost identificate cantități mari de seleniu la locul de injectare (până la 53,229 mg/kg).

În pofida ratei reduse de eliminare a reziduurilor, a fost stabilită o perioadă de așteptare de 31 de zile pentru carnea și organele bovinelor pentru medicamentele de uz veterinar vizate (vezi anexa I). Justificarea științifică pentru această perioadă de așteptare nu este cunoscută întrucât, în cadrul acestei proceduri de sesizare, nu au fost furnizate date specifice privind eliminarea reziduurilor pentru medicamentele de uz veterinar menționate anterior.

Toxicitate

Nu este stabilită nicio DZA pentru selenatul de bariu, fiind însă disponibile două niveluri maxime tolerabile diferite pentru doza de seleniu aferentă toxicității cronice. În rezumatul raportului CVMP privind LMR, valoarea de 0,6 mg seleniu/persoană/zi a fost considerată adecvată la acel moment. Ulterior, într-un studiu efectuat la om, EFSA a stabilit un nivel maxim tolerabil la 0,3 mg seleniu/persoană/zi, pe baza unui nivel la care nu se observă niciun efect (NOEL), de 850 µg/zi pentru semne clinice de selenoză.

Referitor la toxicitatea acută, se face trimitere la studii care au măsurat valorile DL₅₀. În principiu, DL₅₀ nu este acceptat drept criteriu final de evaluare pe baza căruia să se efectueze calcule pentru estimarea toxicității relevante pentru evaluarea riscurilor pentru consumator, recunoscându-se faptul că DL₅₀ este un criteriu final de evaluare foarte sever (în care jumătate din animalele de experiență mor). În ceea ce privește siguranța consumatorului, orice efecte adverse, chiar și cele ușoare, sunt relevante și, prin urmare, doza de referință care trebuie avută în vedere este nivelul la care se preconizează că nu se produce niciun efect advers [NO(A)EL]. Totuși, în acest caz, nu au fost

disponibile date privind toxicitatea acută prin utilizarea unor criterii finale de evaluare acute mai sensibile. DL₅₀ la șobolani și șoareci pentru selenat și selenit se încadrează de regulă într-un interval de aproximativ 1 mg/kg GC - 10 mg/kg GC. De asemenea, datele la om indică efecte acute severe ale seleniului la niveluri ale dozei orale de 5 mg până la 22,3 mg seleniu/kg (sub formă de selenit de sodiu sau selenat de sodiu), unele având rezultate letale.

Biodisponibilitatea orală a seleniului din selenatul de bariu

Au fost furnizate date pentru estimarea biodisponibilității orale a seleniului ca urmare a ingerării reziduurilor de selenat de bariu. Pe baza datelor disponibile la momentul evaluării LMR, s-a considerat că fracția disponibilă ar fi foarte scăzută. CVMP are acum la dispoziție date obținute dintr-un studiu *in vitro* care a simulat condițiile din tractul gastrointestinal uman. Acest studiu indică faptul că cel puțin 5 %-10 % din seleniul ingerat din selenatul de bariu este biodisponibil atunci când este prezent într-o matrice alimentară normală. Această valoare este mult mai mare decât cea preconizată atunci când a fost luată decizia privind LMR.

Rezultatele studiului *in vitro* sunt susținute de considerații teoretice care au la bază proprietățile fizico-chimice ale selenatului de bariu, indicând că niveluri relevante de seleniu ar putea fi biodisponibile din selenatul de bariu ingerat, adică absorbția de reziduuri de la locul injectării ar duce, prin simplă estimare teoretică bazată pe constanta de solubilitate a produsului, la o expunere biodisponibilă de aproximativ 15 mg seleniu (respectiv 3 % din doza de seleniu de la locul injectării) în fiecare litru de apă din tractul intestinal. Această estimare a limitei inferioare nu a ținut seama de faptul că, în condiții de pH acid (acid gastric) și în prezența ionilor de sulfat [doza medie în alimente de 500 mg/persoană/zi, (OMS, 2004)]², solubilitatea poate crește considerabil.

Indicația privind biodisponibilitatea orală semnificativă a fost susținută și de un studiu *in vivo* la ovine (Archer și Judson, 1994)³. Acest studiu a arătat că selenatul de bariu ingerat (în doze de 100 mg sau 250 mg per animal, similare cu cele prezente la locul injectării) este absorbit/biodisponibil în tractul gastrointestinal. Totuși, concepția studiului nu a permis o estimare a fracției de seleniu biodisponibile și astfel aceste date au numai caracter de susținere.

Caracterizarea riscurilor

Compararea dozelor biodisponibile estimate de seleniu de la locul injectării după ingerare dovedește că nivelurile de seleniu depășesc cu mult pragurile toxicologice. Utilizând nivelul maxim tolerabil stabilit de EFSA, de 0,3 mg seleniu/persoană/zi, s-a concluzionat că fracția biodisponibilă de 5 % (25 mg) la un loc de injectare ar depăși valoarea de referință de mai mult de 80 de ori. Având în vedere că cel mai mic DL₅₀ este de 10 ori mai mic decât posibila expunere a consumatorului, este evident că și fracția la un loc de injectare ar putea cauza toxicitate dacă este ingerată.

Măsuri de management al riscului

În prezent nu sunt instituite măsuri adecvate de reducere a riscului pentru a evita intrarea în lanțul alimentar a reziduurilor de la locul injectării.

Perioada de așteptare de 31 de zile nu garantează eliminarea reziduurilor de la locul injectării la niveluri sigure, deoarece reziduurile de selenat de bariu rămân în locurile de injectare perioade lungi de timp, iar dacă sunt ingerate ar furniza seleniu biodisponibil pe cale orală. În prezent, nu se poate stabili o perioadă de așteptare adecvată pentru aceste medicamente de uz veterinar.

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.

Locurile de injectare nemarcate nu sunt clar identificabile la toate animalele, în special dacă între injectare și sacrificare trec perioade îndelungate de timp. Deși este posibil ca locurile de injectare să nu fie vizibile, nivelurile reziduurilor sunt în continuare necorespunzătoare pentru consumul uman. În plus, datele privind eliminarea reziduurilor generate de un produs care conținea un colorant în scopul specific al marcării locului de injectare (oxid feric) au arătat că locurile de injectare nu au fost clar identificabile la toate animalele și nu au putut fi eliminate complet.

Așadar, înlăturarea locurilor de injectare la abatoare nu este considerată drept o măsură suficientă de management al riscului care să prevină în mod sigur consumul de țesuturi de la locul injectării.

3. Evaluarea raportului beneficiu/risc

Selenatul de bariu îndeplinește un rol valoros în tratamentul și profilaxia distrofiei musculare nutriționale (boala mușchilor albi), a performanței reproductive reduse și a ratei de creștere scăzute cauzate de carența de seleniu.

Printre produsele disponibile, produsele injectabile cu acțiune de lungă durată reprezintă o alternativă convenabilă, însă există și alte posibilități, inclusiv:

- injecții care conțin selenit de sodiu sau de potasiu, autorizate pentru cabaline, bovine, ovine și porcine;
- dispozitive intraruminale cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de sodiu, autorizate numai pentru bovine⁴;
- suplimente alimentare.

Datorită formulelor, aceste produse alternative pentru tratamentul și profilaxia bolii asociate carenței de seleniu sunt mai puțin convenabile în unele cazuri care necesită tratament. Prin urmare, din perspectivă zootehnică este regretabil dacă produsele injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu nu sunt disponibile.

Cu toate acestea, informațiile disponibile indică faptul că utilizarea medicamentelor de uz veterinar care conțin selenat de bariu administrate subcutanat prezintă o amenințare semnificativă pentru sănătatea umană din cauza reziduurilor persistente de seleniu la locul de injectare. Măsurile de reducere a riscului utilizate în prezent nu sunt adecvate pentru prevenirea riscului pentru consumatori din motivele descrise mai sus.

În Uniunea Europeană, nu este admisă prezența reziduurilor periculoase în alimente în concentrații peste nivelul considerat sigur. Măsurile de reducere a riscurilor instituite în prezent nu sunt adecvate pentru a garanta siguranța consumatorului de alimente provenite de la animale tratate cu produse injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu.

Atunci când se evaluează beneficiul pentru sănătatea animalului în profilaxia și tratamentul carențelor de seleniu în raport cu riscul pentru sănătatea umană prin intermediul reziduurilor din alimente, raportul beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu se consideră a fi negativ.

Prin urmare, CVMP a recomandat suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață existente pentru toate medicamentele de uz veterinar injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu până la furnizarea de date care să garanteze siguranța consumatorului în urma a utilizării acestor produse.

⁴ Produsele conțin, de asemenea, cobalt și cupru

4. Procedura de reexaminare

În urma avizului CVMP din 10 aprilie 2013 privind această procedură de sesizare, Cross Vetpharm Group Limited și Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) au solicitat o reexaminare a avizului respectiv al CVMP. Motivele detaliate pentru reexaminare au fost prezentate la 10 iunie 2013.

Motivele pentru reexaminarea avizului CVMP din 10 aprilie 2013 s-au axat pe următoarele argumente:

- valabilitatea concluziei, bazată pe studiul de biodisponibilitate *in vitro*, potrivit căreia reziduurile biodisponibile ale selenatului de bariu ar constitui 5-10 % din totalul reziduurilor (cifra mai mare pentru concentrații mai scăzute);
- faptul că ingerarea locurilor de injectare cu selenat de bariu va fi un eveniment rar și, în consecință, utilizarea dozei zilnice admisibile (DZA) ca valoare orientativă relevantă pentru sănătate în evaluarea motivelor de îngrijorare cu privire la siguranța consumatorilor ridică semne de întrebare și că o valoare mai potrivită ar fi doza DL₅₀ calculată;
- faptul că injecțiile se administrează subcutanat limitează riscul și, de asemenea, injectarea intramusculară accidentală este foarte puțin probabilă;
- concluziile privind biodisponibilitatea la ovine extrase din studiul desfășurat de Archer și Judson (1994)³ nu pot fi extrapolate imediat la om;
- riscurile ar putea fi reduse și mai mult prin divizarea dozei în două injecții administrate în părți opuse ale gâtului; în practică, riscurile vor fi, de asemenea, reduse atunci când veterinarii oficiali care lucrează la abator vor vedea peete rezultate în urma injecțiilor cu selenat de bariu și se vor asigura că zonele de țesut relevante sunt înlăturate;
- se preconizează că sistemele de farmacovigilență vor detecta evenimentele adverse grave rezultate în urma consumului de carne care conține reziduuri de selenat de bariu; faptul că nu s-au detectat astfel de evenimente confirmă concluzia că locurile de injectare cu selenat de bariu nu reprezintă o amenințare la adresa siguranței consumatorilor.

Concluzia CVMP după reexaminare

CVMP a evaluat motivele detaliate pentru reexaminare, iar concluziile CVMP cu privire la fiecare dintre punctele de mai sus sunt rezumate în continuare:

- deși au fost ridicate mai multe motive de îngrijorare în legătură cu studiul de biodisponibilitate *in vitro*, CVMP a acceptat concluzia generală a studiului și a utilizat o cifră de 5 % în calculele sale pentru reziduurile biodisponibile. Cu toate acestea, CVMP a subliniat că trebuie luate în considerare cu precauție concluziile bazate pe această valoare, deoarece nu poate exista nicio certitudine în ceea ce privește exactitatea cifrei de biodisponibilitate obținute pentru prezicerea biodisponibilității *in vivo*;
- CVMP a recunoscut că este probabil un eveniment rar consumul locurilor de injectare cu selenat de bariu. Cu toate acestea, în conformitate cu Ghidul CVMP privind reziduurile de la locul injectării (EMA/CVMP/542/03)⁵, în cazul substanțelor pentru care nu există nicio LMR pentru mușchi, în mod normal, valoarea de referință utilizată la evaluarea reziduurilor de la locul injectării este DZA. De asemenea, deși există situația în care DZA se bazează pe o expunere repetată, pragul alternativ propus de titularii autorizațiilor de introducere pe piață (respectiv, DL₅₀) nu este adecvat deoarece

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

acesta reprezintă valoarea la care se preconizează o rată a mortalității de 50 %. Orice valoare de referință relevantă pentru sănătate trebuie să fie capabilă să reflecte reacții adverse non-grave;

- CVMP a remarcat că Ghidul privind reziduurile de la locul injectării se aplică similar, independent dacă injecția se administrează subcutanat sau intramuscular;
- CVMP a concluzionat că studiul desfășurat de Archer și Judson (1994)³ nu ar putea fi utilizat în scopul determinării biodisponibilității. S-a putut doar constata că datele obținute în acest studiu nu contrazic datele *in vitro*. Astfel, cifra de 5 % biodisponibilitate este în continuare considerată adecvată pentru utilizare în calculele reziduurilor;
- În ceea ce privește posibilitatea de divizare a dozei în două injecții și de administrare în fiecare parte a gâtului, CVMP a considerat că problemele legate de nivelurile sigure ale reziduurilor de seleniu biodisponibile nu sunt soluționate prin divizarea în două injecții. Pentru a se asigura că nivelul de seleniu într-un singur loc de injectare nu depășește nivelul sigur estimat de 0,3 mg/persoană/zi, volumul maxim acceptabil pentru bovine adulte ar fi de 0,12 ml, iar pentru o doză completă ar fi necesare mai mult de 80 de injecții. În legătură cu comentariile cu privire la faptul că locurile de injectare cu selenat de bariu vor fi înlăturate și eliminate la abator, CVMP a considerat că acest lucru se va întâmpla într-adevăr în acele cazuri în care locurile de injectare sunt încă detectabile, adică la momentele de început. Cu toate acestea, nu se așteaptă ca locurile de injectare să poată fi identificate după luni sau chiar ani după administrare. În consecință, nu se consideră că înlăturarea locului de injectare reprezintă o măsură complet eficace de reducere a riscului;
- CVMP a recunoscut că se poate preconiza că sistemele de farmacovigilență vor detecta cazuri extrem de grave de intoxicație ca urmare a utilizării de medicamente de uz veterinar conținând selenat de bariu. Cu toate acestea, evaluarea motivelor de îngrijorare pentru siguranța consumatorilor trebuie să țină seama de toate reacțiile adverse posibile (nu numai de cele mai grave) și este puțin probabil ca acestea să fie detectate de sistemele de farmacovigilență. În general, ca și în cazul de față, lipsa datelor de farmacovigilență nu poate fi folosită ca justificare pentru absența oricăror efecte adverse la consumatori.

După evaluarea întregii documentații prezentate de titularii autorizației de introducere pe piață, CVMP a concluzionat că nu există suficiente motive științifice pentru a-și modifica concluziile generale din 10 aprilie 2013, care stabileau că raportul beneficiu-risc pentru produsele în cauză este negativ și că aceste medicamente de uz veterinar ar putea prezenta o amenințare semnificativă pentru sănătatea umană din cauza reziduurilor de seleniu persistente la locul de injectare.

Pe baza limitei superioare tolerabile mai scăzute (0,3 mg/persoană/zi) pentru doza de seleniu, a noilor informații privind biodisponibilitatea reziduurilor și a datelor de toxicitate suplimentare la om, se recomandă reexaminarea avizului privind LMR pentru selenatul de bariu, cu scopul de a proteja sănătatea umană, în conformitate cu articolul 11 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009.

Motive pentru refuzul acordării autorizațiilor de introducere pe piață și suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață existente

Întrucât

- CVMP a considerat că toate studiile privind eliminarea reziduurilor indică invariabil că, în urma tratamentului la dozele recomandate, selenatul de bariu rămâne la locurile de injectare perioade

lungi de timp după tratament și, practic, nu are loc nicio eliminare a reziduurilor de la locul injectării, rezultând niveluri ridicate de selenat de bariu la locul de injectare;

- Pe baza noilor informații obținute dintr-un studiu *in vitro* care a simulat condițiile din tractul gastrointestinal uman, CVMP a considerat că cel puțin 5 % din seleniul ingerat din selenatul de bariu este biodisponibil atunci când este prezent într-o matrice alimentară normală;
- CVMP a considerat că în prezent nu sunt instituite măsuri de management al riscului pentru evitarea reziduurilor la locul injectării și că acestea nu au putut fi identificate în cadrul acestei proceduri din cauza lipsei de informații și de date suficiente pentru evaluarea acestor măsuri;
- CVMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru formulele injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu pentru toate speciile de la care se obțin produse alimentare este negativ, deoarece produsele ar putea prezenta o amenințare semnificativă pentru sănătatea umană,

CVMP a recomandat refuzul acordării autorizației de introducere pe piață și suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață existente pentru formulele injectabile cu acțiune de lungă durată care conțin selenat de bariu pentru toate speciile de la care se obțin produse alimentare (vezi anexa I).

Condiția de ridicare a suspendării autorizațiilor de introducere pe piață este descrisă în anexa III.

Anexa III

Condiție pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de introducere pe piață

Autoritățile naționale competente, coordonate de un stat membru de referință, se asigură că următoarea condiție este îndeplinită de titularii autorizațiilor de introducere pe piață:

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să prezinte date și să propună măsuri care să garanteze siguranța consumatorilor în urma utilizării produselor și în special:

1. Măsuri adecvate de reducere a riscului trebuie propuse și confirmate de date științifice relevante care să demonstreze că reziduurile de seleniu din țesuturile comestibile provenite de la animale tratate, incluzând locul de injectare, ce depășesc valoarea dozei maxime tolerabile de 0,3 mg/persoană/zi, nu sunt introduse în lanțul alimentar.

Trebuie reținut faptul că, dacă se propune marcarea locurilor de injectare prin utilizarea unui colorant, trebuie prezentate date adecvate care să confirme că pigmentul respectiv persistă vizibil la locul injectării o perioadă de timp rezonabilă. Acest lucru presupune ca agentul colorant să aibă același comportament de distribuție și timp de retenție ca și selenatul de bariu. Astfel cum au indicat studiile anterioare, selenatul de bariu rămâne la locul injectării o perioadă lungă de timp. Caracterul adecvat al perioadei de timp vizate trebuie justificat și trebuie să se prezinte recomandări privind identificarea și înlăturarea zonei contaminate a locului de injectare.