

Príloha I

Zoznam názvov, liekové formy, sila veterinárneho lieku, druhy zvierat, cesta podania, ochranná lehota a držitelia povolenia na uvedenie na trh v členských štátoch

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ / Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Belgicko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánná injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Česká republika	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánná injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Nemecko ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate LA 5%	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánná injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Dánsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánná injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Estónsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánná injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty

¹ Povolenie na uvedenie na trh nebolo udelené

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ / Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Španielsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensi3n inyectable para bovino	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Francúzsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Írsko	Tairgi Tread-Lia Baile na Scellge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Írsko	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 mg Se/kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá: Hovädzi dobytok (dospelý): 6-10 ml Hovädzi dobytok (mladý): 3-8 ml Teľatá: 1-2 ml	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Írsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Litva	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekciné suspensija galvijams	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ / Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Lotyšsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Poľsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Rumunsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Slovensko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzi dobytok	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty
Švédsko	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ / Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Spôsob podávania	Odporúčané dávkovanie	Ochranná lehota
Spojené kráľovstvo	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Írsko	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injekčná suspenzia	50 mg/ml	Hovädzi dobytok	Subkutánna injekcia	1 ml na 50 kg telesnej hmotnosti	Mäso a odrezky: 31 dní Mlieko: Bez ochrannej lehoty

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia udelenia povolenia na uvedenie na trh a pozastavenia existujúcich povolení na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia injekčných zmesí obsahujúcich selénan bárnatý s dlhodobým účinkom pre všetky druhy zvierat určené na produkciu potravín (pozri prílohu I)

1. Úvod

Selénan bárnatý sa používa v injikovateľných veterinárnych liekoch s pomalým uvoľňovaním na terapeutické a profylaktické použitie pri deficiencii selénu v prípade hovädzieho dobytku a oviec. Liek sa podáva formou subkutánnej injekcie v dávke 1 mg selénu/kg telesnej hmotnosti.

Selén je dôležitá mikroživina pre zvieratá aj pre ľudí, ale je vysoko toxický, ak sa prijíma v nadbytočnom množstve a má len veľmi malé bezpečnostné rozpätie medzi vitálnou a toxickou dávkovou hladinou.

Dňa 14. septembra 2011 Federálny úrad pre ochranu spotrebiteľov a bezpečnosť potravín v Nemecku predložil oznámenie o postupe pri predložení podnetu podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre všetky injekčné zmesi obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom pre všetky druhy zvierat určené na produkciu potravín. Nemecko predložilo túto záležitosť výboru CVMP vzhľadom na závažné výhrady týkajúce sa ľudského zdravia v súvislosti s expozíciou rezíduám na mieste podania injekcie pri používaní injikovateľných veterinárnych liekov obsahujúcich selénan bárnatý s dlhodobým účinkom.

Postup pri predložení podnetu sa začal 15. septembra 2011. Tento postup sa týkal 3 veterinárnych liekov s 18 povoleniami na uvedenie na trh, ktoré boli vydané na vnútroštátnej úrovni alebo sa ešte riešili v rámci decentralizovaného postupu. Decentralizovaný postup bol dokončený počas postupu pri predložení podnetu a s výnimkou Nemecka boli následne vydané povolenia na uvedenie na trh na vnútroštátnej úrovni. Treba poznamenať, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh počas postupu pri predložení podnetu dobrovoľne stiahol povolenia na uvedenie na trh pre veterinárny liek schválený na použitie u oviec. Tento liek bol preto vylúčený z postupu pri predložení podnetu, ale pri tomto posudzovaní sa vzali na vedomie údaje o lieku, ktoré boli sprístupnené výboru CVMP. Teda podľa poznatkov výboru CVMP v súčasnosti nie sú povolené žiadne injikovateľné lieky obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom na použitie u cieľového druhu oviec.

Úplný zoznam všetkých veterinárnych liekov, ktorých sa týka tento postup pri predložení podnetu, je uvedený vyššie v prílohe I.

2. Diskusia

Veterinárne lieky, ktorých sa týka predloženie tohto podnetu, sa podávajú formou jednej subkutánnej injekcie a obsahujú 177,48 mg selénanu bárnateho/ml injekčnej suspenzie, čo zodpovedá 50 mg selénu. Hovädzí dobytok sa lieči dávkou 1 mg selénu/kg telesnej hmotnosti, čo vedie k dávkam 2 ml pre teľatá (t. j. 355 mg selénanu bárnateho, čo zodpovedá 100 mg selénu) a až 10 ml pre dospelý hovädzí dobytok (t. j. 1 775 mg selénanu bárnateho, čo zodpovedá 500 mg selénu).

Základné informácie (stav MRL)

Výbor CVMP hodnotil v roku 1999 selénan bárnatý v kontexte žiadosti o stanovenie maximálnych limitov rezíduí podľa nariadenia (EES) č. 2377/90. V roku 2000 bol selénan bárnatý na základe odporúčania výboru CVMP zahrnutý do prílohy II k nariadeniu (EES) č. 2377/90 pre hovädzí dobytok a ovce a po zavedení nariadenia (ES) 470/2009, ktorým sa nahrádza nariadenie 2377/90 bol zahrnutý do tabuľky 1 v prílohe k nariadeniu (EÚ) č. 37/2010 pre hovädzí dobytok a ovce bez požadovaného maximálneho limitu rezíduí (MRL). Toto hodnotenie bolo založené na odhadnutom maximálnom

tolerovanom dennom prijme v prípade ľudí, ktorý zodpovedá 0,6 mg selénu/osobu/deň (10 µg/kg telesnej hmotnosti) a na predpoklade, že perorálna biologická dostupnosť selénu zo selénanu bárnatého bude veľmi nízka (napriek tomu, že nebol urobený žiadny kvantitatívny odhad). Z dostupných údajov o rezíduách vyplýva, že selénan bárnatý sa prakticky nevycherpáva z miesta podania injekcie. V súhrnnej správe o MRL sa uvádza, že sa majú zaviesť opatrenia na zabránenie konzumácie miest podania injekcie.

Vedecký výbor pre potraviny stanovil v EÚ maximálny tolerovaný príjem selénu (v roku 2000) na nižšej úrovni 0,3 mg selénu/osobu/deň (5 µg/kg telesnej hmotnosti), ktorý v roku 2006 potvrdil Vedecký panel pre dietetické výrobky, výživu a alergie Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín (EFSA). Základ údajov na posúdenie perorálnej biologickej dostupnosti selénu zo selénanu bárnatého a jeho pravdepodobného príjmu a dráh toxicity po perorálnom podaní sa stal úplnejším a sprístupnili sa ďalšie údaje o akútnej toxicite selénu, najmä u ľudí.

Údaje o rezíduách

Po podaní injekcie selénanu bárnatého sú rezíduá selénu v iných tkanivách ako je miesto podania injekcie nízke, nedetekovateľné alebo prinajmenšom oveľa nižšie ako úroveň vyvolávajúca obavy v súvislosti s toxicitou. Všetkými štúdiami o vyčerpávaní rezíduí sa zhodne preukázalo, že po liečbe v odporúčaných dávkach ostáva selénan bárnatý na miestach podania injekcie dlhý čas po liečbe a nepozoruje sa prakticky žiadne vyčerpanie rezíduí z miesta podania injekcie. Rezíduá vyčerpané z miesta podania injekcie v prípade hovädzieho dobytku boli v rozsahu od 77 % do 99 % injikovaných dávok 30 až 119 dní po podaní injekcie.

V ďalšej štúdii o vyčerpávaní rezíduí sa použil liek obsahujúci farbivo určené na označenie miesta podania injekcie. Hladiny rezíduí na mieste podania injekcie boli však veľmi variabilné, z čoho vyplýva, že pri odbere vzoriek sa neidentifikovalo presne a zhodne skutočné miesto podania injekcie. Touto štúdiou sa tiež preukázalo, že ešte jeden rok po liečbe sa zistili vysoké množstvá selénu na mieste podania injekcie (až 53,229 mg/kg).

Napriek pomalému vyčerpávaniu rezíduí bola pre príslušné veterinárne lieky stanovená ochranná lehota 31 dní pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku (pozri prílohu I). Vedecké odôvodnenie tejto ochrannej lehoty nie je známe, keďže v rámci postupu pri predložení tohto podnetu neboli predložené žiadne údaje o vyčerpávaní rezíduí konkrétne pre uvedený veterinárny liek.

Toxicita

Pre selénan bárnatý nie je stanovená hodnota ADI, sú však k dispozícii dve rôzne maximálne tolerované hladiny príjmu selénu pre dlhodobú toxicitu. V súhrnnej správe výboru CVMP o MRL sa uvádza hodnota 0,6 mg selénu/osobu/deň, ktorá sa v tom čase považovala za primeranú. Úrad EFSA následne stanovil pre klinickú selenózu v humánnej štúdii maximálnu tolerovanú hladinu 0,3 mg selénu/osobu/deň na základe dávky 850 µg/deň, pri použití ktorej sa nepozoruje žiadny účinok (NOEL).

V súvislosti s akútnou toxicitou sa uvádzajú štúdie, v ktorých sa zisťovali hodnoty LD₅₀. Hodnota LD₅₀ sa v podstate neakceptuje ako parameter, na základe ktorého sa robia výpočty pre odhad toxicity na posúdenie rizika pre spotrebiteľov, pričom sa uznáva, že LD₅₀ je veľmi prísny parameter (pri ktorom polovica testovaných zvierat zomiera). Pre bezpečnosť spotrebiteľov sú relevantné akékoľvek nežiaduce účinky, dokonca aj mierne účinky a za referenčnú dávku preto treba považovať hladinu, pri ktorej sa nemôžu očakávať žiadne nežiaduce účinky (NO(A)EL). V tomto prípade však neboli k dispozícii žiadne údaje o akútnej toxicite pri použití citlivejších akútnych parametrov. Hodnoty LD₅₀ u potkanov a myší pre selénan a selenit sú zvyčajne v rozsahu približne 1 mg/kg telesnej hmotnosti až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Údaje o ľuďoch tiež poskytujú dôkaz o závažných akútnych účinkoch selénu pri použití perorálnej dávky 5 mg až 22,3 mg selénu/kg (vo forme selenitu sodného alebo selénanu sodného), ktorá má čiastočne smrteľné následky.

Perorálna biologická dostupnosť selénu zo selénanu bárnatého

Boli predložené údaje na odhadnutie perorálnej biologickej dostupnosti selénu po konzumácii rezíduí selénanu bárnatého. Na základe údajov, ktoré boli k dispozícii v čase hodnotenia MRL, sa predpokladalo, že dostupná frakcia bude veľmi malá. Výbor CVMP predložil v súčasnosti údaje zo štúdie *in vitro* simulujúcej podmienky v ľudskom gastrointestinálnom trakte. Z tejto štúdie vyplýva, že najmenej 5 % až 10 % skonzumovaného selénu zo selénanu bárnatého má biologickú dostupnosť, keď je prítomný v normálnej potravinovej matrici. Táto hodnota je oveľa vyššia, ako sa predpokladalo v čase prijatia rozhodnutia o MRL.

Zistenia štúdie *in vitro* sú podporené teoretickými úvahami na základe fyzikálno-chemických vlastností selénanu bárnatého, ktoré naznačujú, že príslušné množstvá selénu by mohli byť biologicky dostupné z perorálne podaného selénanu bárnatého, t. j. príjem rezíduí z miesta podania injekcie by mohol byť na základe jednoduchého teoretického odhadu založený na konštante rozpustnosti výrobku, čo by viedlo k biologicky dostupnej expozícii približne 15 mg selénu (t. j. 3 % dávky selénu na mieste podania injekcie) v každom litri vody v črevnom trakte. V rámci tohto odhadu dolnej hranice sa nezohľadnilo, že v podmienkach kyslého pH (žalúdočná kyselina) a v prítomnosti síranových iónov (priemerný príjem v potrave 500 mg/osobu/deň, (WHO, 2004))² môže byť rozpustnosť výrazne zvýšená.

Údaj o významnej perorálnej biologickej dostupnosti bol tiež podporený štúdiou *in vivo* na ovciach (Archer a Judson, 1994)³. Touto štúdiou sa preukázalo, že perorálne podaný selénan bárnatý (dávky 100 mg alebo 250 mg na zviera, ktoré sú podobné dávkam prítomným na mieste podania injekcie) sa absorboval/bol biologicky dostupný v gastrointestinálnom trakte. V dôsledku rozvrhu tejto štúdie však nebolo možné odhadnúť biologicky dostupnú frakciu selénu a tieto údaje sú preto len podporné.

Opis rizika

Z porovnaní odhadnutých biologicky dostupných dávok selénu po konzumácii miesta podania injekcie vyplýva, že množstvá selénu vysoko prevyšujú toxikologický prah. Na základe maximálnej tolerovanej hladiny 0,3 mg selénu/osobu/deň, ktorú stanovil úrad EFSA, sa vyvodil záver, že biologicky dostupná frakcia 5 % (25 mg) z jedného miesta podania injekcie bude prevyšovať referenčnú hodnotu viac ako 80-násobne. Vzhľadom na to, že najnižšia hodnota LD₅₀ je nižšia ako 10-násobok možnej expozície spotrebiteľa, je zjavné, že aj konzumácia frakcie z miesta podania injekcie by mohla zapríčiniť toxicitu.

Opatrenia na riadenie rizík

V súčasnosti nie sú zavedené primerané opatrenia na zmiernenie rizík na zabránenie konzumácie rezíduí z miest podania injekcie.

Ochranná lehota 31 dní nezaručuje vyčerpávanie rezíduí z miesta podania injekcie na bezpečnej úrovni, keďže rezíduá selénanu bárnatého ostávajú na miestach podania injekcie dlhý čas a perorálne sú biologicky dostupné. V súčasnosti sa nemôžu stanoviť primerané ochranné lehoty pre tieto veterinárne lieky.

Neoznačené miesta podania injekcie nie sú jasne identifikovateľné u všetkých zvierat, najmä ak medzi podaním injekcie a zabitím zvieraťa uplynie dlhý čas. Keďže miesta podania injekcie nemusia byť viditeľné, hladiny rezíduí sú stále nebezpečné pre ľudskú konzumáciu. Okrem toho, údaje o vyčerpávaní rezíduí sa týkali lieku obsahujúceho farbivo určené na označenie miesta podania injekcie (oxid železitý), miesta podania injekcie neboli jasne identifikovateľné u všetkých zvierat a nemohli byť úplne odstránené.

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.

Odstránenie miest podania injekcie na bitúnkoch sa preto nepovažovalo za dostatočné opatrenie na riadenie rizík, aby sa spoľahlivo zabránilo konzumácii tkaniva z miest podania injekcie.

3. 3. Posúdenie prínosu a rizika

Selénan bárnatý má dôležitú úlohu pri liečbe a prevencii nutričnej svalovej dystrofie (ochorenie bieleho svalstva), má malý vplyv na reprodukciu a je úsporný vzhľadom na deficienciu selénu.

Spomedzi dostupných liekov predstavujú injikovateľné lieky s dlhodobým účinkom vhodnú alternatívu, k dispozícii sú však aj iné možnosti vrátane:

- injekcií obsahujúcich selenit sodný alebo selenit draselný schválených pre kone, hovädzí dobytok, ovce a ošípané,
- intraruminálnych zariadení obsahujúcich selénan sodný s dlhodobým účinkom schválených iba pre hovädzí dobytok⁴,
- výživových doplnkov.

Tieto alternatívne lieky na liečbu a prevenciu ochorenia súvisiaceho s deficienciou selénu sú vzhľadom na svoju formu v niektorých prípadoch vyžadujúcu liečbu menej vhodnú. Z pohľadu chovu zvierat je preto poľutovaniahodné, ak nie sú dostupné injikovateľné lieky obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom.

Z dostupných informácií však vyplýva, že použitie veterinárnych liekov obsahujúcich selénan bárnatý podávaný subkutánne predstavuje významnú hrozbu pre ľudské zdravie v dôsledku perzistentných rezíduí selénu na mieste podania injekcie. Opatrenia na zmiernenie rizika používané v súčasnosti nie sú vhodné na zabránenie rizika pre spotrebiteľov z vyššie uvedených dôvodov.

V EÚ nie je prípustná prítomnosť škodlivých rezíduí v potravinách v koncentráciách, ktoré sú vyššie ako je hladina, ktorá sa považuje za bezpečnú. Opatrenia na zmiernenie rizika, ktoré sú v súčasnosti zavedené, nie sú vhodné na zaistenie bezpečnosti potravín odvodených zo zvierat liečených injikovateľnými liekmi obsahujúcimi selénan bárnatý s dlhodobým účinkom pre spotrebiteľov.

Keď sa porovná prínos pre zdravie zvierat pri prevencii a liečbe deficiencie selénu a riziko pre verejné zdravie v dôsledku rezíduí v potravinách, pomer prínosu a rizika pre injikovateľné veterinárne lieky obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom sa považuje za negatívny.

Výbor CVMP preto odporučil pozastaviť existujúce povolenia na uvedenie na trh pre všetky injikovateľné veterinárne lieky obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom, kým nebudú predložené údaje zaručujúce bezpečnosť spotrebiteľov po použití týchto liekov.

4. Postup opätovného preskúmania

Na základe stanoviska výboru CVMP z 10. apríla 2013 k postupu pri predložení tohto podnetu spoločnosti Cross Vetpharm Group Limited a Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) požiadali o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CVMP. Podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania bolo predložené 10. júna 2013.

Odôvodnenie opätovného preskúmania stanoviska výboru CVMP z 10. apríla 2013 bolo zamerané na tieto argumenty:

⁴ Lieky obsahujú aj kobalt a meď

- platnosť záveru na základe štúdie biologickej dostupnosti *in vitro*, že biologicky dostupné rezíduá selénu barnatého by tvorili až 5-10 % z celkových rezíduí (vyššia hodnota pre nižšie koncentrácie),
- skutočnosť, že konzumácia miest podania injekcie obsahujúcich selén barnatý bude zriedkavá a použitie prijateľného denného príjmu (ADI) ako príslušnej odporúčanej hodnoty na základe zdravia pri posudzovaní výhrad týkajúcich sa bezpečnosti spotrebiteľov je sporné a že vhodnejšia by bola vypočítaná hodnota LD₅₀,
- skutočnosť, že injekcie sa podávajú subkutánne, obmedzuje riziko a tiež náhodná vnútro svalová injekcia je veľmi nepravdepodobná,
- závery o biologickej dostupnosti u oviec vyvedené zo štúdie Archera a Judsona (1994)³ sa nemôžu jednoducho extrapolovať na ľudí,
- riziká by sa mohli zmierniť tiež rozdelením dávky na dve injekcie podané na opačné strany krku; v praxi sa riziká tiež zmiernia, keď úradní veterinári pracujúci na bitúnkoch zbadajú škrvny po podaní injekcií obsahujúcich selén barnatý a zabezpečia likvidáciu príslušných oblastí tkaniva,
- očakávalo by sa, že systémy pre dohľad nad liekmi zistia závažné nežiaduce udalosti vyplývajúce z konzumácie mäsa obsahujúceho rezíduá selénu barnatého; skutočnosť, že sa nezistili žiadne takéto udalosti, podporuje záver, že miesta podania injekcie obsahujúce selén barnatý nepredstavujú hrozbu pre bezpečnosť spotrebiteľov.

Záver výboru CVMP po opätovnom preskúmaní stanoviska

Výbor CVMP posúdil podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania a závery výboru CVMP v súvislosti so všetkými uvedenými bodmi, ktoré sú zhrnuté ďalej:

- napriek tomu, že v súvislosti so štúdiou biologickej dostupnosti *in vitro* bolo vyslovených niekoľko výhrad, výbor CVMP prijal celkový záver štúdie a použil hodnotu 5 % vo svojich výpočtoch biologicky dostupných rezíduí. Výbor CVMP však zdôraznil, že závery na základe tejto hodnoty je potrebné starostlivo zvážiť, keďže nie je isté, či je hodnota odvodená biologickej dostupnosti presná na predvídanie biologickej dostupnosti *in vivo*,
- výbor CVMP uznal, že konzumácia miest podania injekcie obsahujúcich selén barnatý bude pravdepodobne zriedkavá. V súlade s usmernením výboru CVMP k rezíduám na mieste podania injekcie (EMA/CVMP/542/03)⁵, pre látky, ktoré nemajú stanovený MRL pre svalstvo, je referenčnou hodnotou použitou pri posudzovaní rezíduí na miestach podania injekcie hodnota ADI. V prípade, že hodnota ADI je založená na opakovanej expozícii, alternatíva, ktorú navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh (t. j. hodnota LD₅₀), nie je vhodná, keďže predstavuje hodnotu, pri ktorej sa predpokladá 50 % mortalita. Každá referenčná hodnota na základe zdravia musí odzrkadľovať nezávažné nežiaduce účinky,
- výbor CVMP poznamenal, že usmernenie k rezíduám na miestach podania injekcie platí rovnako, nezávisle od toho, či sa injekcia podáva podkožne alebo vnútro svalovo,
- výbor CVMP dospel k záveru, že štúdia Archera a Judsona (1994)³ sa nemôže použiť na stanovenie biologickej dostupnosti. Mohla by sa vziať do úvahy iba skutočnosť, že údaje získané v tejto štúdii nie sú v rozpore s údajmi získanými v podmienkach *in vitro*. Teda hodnota biologickej dostupnosti 5 % sa stále považuje za vhodnú na použitie pre výpočty rezíduí,
- v súvislosti s možnosťou rozdelenia dávky na dve injekcie a podanie každej injekcie na dve rôzne strany krku výbor CVMP usúdil, že otázky týkajúce sa biologicky dostupných rezíduí selénu sa

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

nevyriešia rozdelením dávky na dve injekcie. Na zaistenie, že hladina selénu na jednom mieste podania injekcie neprevyšuje odhadnutú bezpečnú hladinu 0,3 mg/osobu/deň, maximálny prijateľný objem pre dospelý hovädzí dobytok by mal byť 0,12 ml a pre úplnú dávku by bolo potrebných viac ako 80 injekcií. V súvislosti s pripomienkami, že miesta podania injekcie obsahujúce selénan bárnatý budú odstránené a zlikvidované na bitúнку, výbor CVMP usúdil, že to by sa mohlo skutočne stať v prípadoch, keď sú miesta podania injekcie ľahko detekovateľné, t. j. v počiatkových časových bodoch. Nedá sa však očakávať, že miesta podania injekcie budú detekovateľné mesiace alebo možno roky po podaní. Odstránenie miest podania injekcie sa preto nepovažuje za úplne účinné opatrenie na zmiernenie rizika,

- výbor CVMP uznal, že sa môže predpokladať, že systémy pre dohľad nad liekmi zistia mimoriadne závažné prípady otravy vyplývajúcej z použitia veterinárnych liekov obsahujúcich selénan bárnatý. Pri posudzovaní výhrad týkajúcich sa bezpečnosti spotrebiteľov sa však musia zohľadniť všetky nežiaduce účinky (nielen najzávažnejšie účinky) a systémy pre dohľad nad liekmi pravdepodobne nezistia tieto účinky. Všeobecne, teda ani v tomto prípade, nedostatočné údaje dohľadu nad liekmi sa nemôžu použiť na odôvodnenie neprítomnosti akýchkoľvek nežiaducich účinkov u spotrebiteľov.

Po preskúmaní celej dokumentácie, ktorú predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, výbor CVMP dospel k záveru, že nebolo predložené dostatočné vedecké odôvodnenie na revidovanie celkových záverov výboru z 10. apríla 2013, z ktorých vyplýva, že pomer prínosu a rizika pre príslušné výrobky je negatívny a že takéto veterinárne lieky by mohli predstavovať významnú hrozbu pre ľudské zdravie vzhľadom na perzistentné rezíduá selénu na mieste podania injekcie.

Na základe zníženého maximálneho tolerovaného (0,3 mg/osobu/deň) príjmu selénu sa odporúča predloženie nových informácií o biologickej dostupnosti rezíduí a ďalších údajov o toxicite u ľudí, revízie stanoviska k MRL pre selénan bárnatý na ochranu ľudského zdravia v súlade s článkom 11 nariadenia (ES) č. 470/2009 Európskeho parlamentu a Rady zo 6. mája 2009.

Odôvodnenie zamietnutia udelenia povolenia na uvedenie na trh a pozastavenia existujúcich povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor CVMP usúdil, že všetkými štúdiami o vyčerpávaní rezíduí sa zhodne preukázalo, že po liečbe v odporúčaných dávkach ostáva selénan bárnatý na mieste podania injekcie dlhý čas po liečbe a nepozoruje sa prakticky žiadne vyčerpávanie rezíduí z miesta podania injekcie, čo vedie k vysokým hladinám selénanu bárnateho na mieste podania injekcie,
- výbor CVMP usúdil, že na základe nových informácií zo štúdie *in vitro* simulujúcej podmienky v ľudskom gastrointestinálnom trakte, biologickú dostupnosť má najmenej 5 % skonzumovaného selénu zo selénanu bárnateho, keď je prítomný v normálnej potravinovej matrici,
- výbor CVMP usúdil, že v súčasnosti nie sú zavedené opatrenia na riadenie rizík na prevenciu rezíduí na mieste podania injekcie a nemohli sa identifikovať v tomto postupe vzhľadom na nedostatočné informácie a nedostatočné údaje na vyhodnotenie takýchto opatrení,
- výbor CVMP usúdil, že pomer prínosu a rizika pre injekčné zmesi obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom pre všetky druhy zvierat určené na produkciu potravín je negatívny, keďže tieto výrobky by mohli predstavovať významnú hrozbu pre ľudské zdravie,

výbor CVMP odporučil zamietnutie udelenia povolenia na uvedenie na trh a pozastavenie existujúcich povolení na uvedenie na trh pre injekčné zmesi obsahujúce selénan bárnatý s dlhodobým účinkom pre všetky druhy zvierat určené na produkciu potravín (pozri prílohu I).

Podmienka zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie na trh je opísaná v prílohe III.

Príloha III

Podmienka zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Príslušné vnútroštátne orgány koordinované referenčným členským štátom zaistia splnenie tejto podmienky držiteľmi povolenia na uvedenie na trh:

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložia údaje a navrhnu opatrenia, ktorými sa zaisti bezpečnosť spotrebiteľov po použití výrobkov, najmä:

1. Musia byť navrhnuté vhodné opatrenia na zmiernenie rizika, ktoré musia byť podporené príslušnými vedeckými údajmi, ktoré dokazujú, že reziduá selénu v jedlých tkanivách z liečených zvierat vrátane miesta podania injekcie presahujúce maximálnu hodnotu tolerovaného príjmu 0,3 mg/osobu/deň nebudú konzumované.

Treba poznamenať, že ak je navrhnuté farbenie miest podania injekcie pomocou farbiva, musia byť predložené príslušné údaje potvrdzujúce, že toto farbivo viditeľne pretrváva na mieste podania injekcie určené časové obdobie. To znamená, že farbivo sa musí distribuovať rovnako ako selénan bárnatý a musí zotrvať v tkanive rovnaký čas ako selénan bárnatý. Ako vyplýva z predchádzajúcich štúdií, selénan bárnatý ostáva na mieste podania injekcie dlhý čas. Vhodnosť príslušného časového obdobia sa musí odôvodniť a je potrebné odporúčanie týkajúce sa identifikácie a odstránenia kontaminovanej oblasti miesta podania injekcie.