

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik in jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, karence in imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe	Priporočeni odmerki	Karenca
Belgija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspencija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana injekcija	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Češka republika	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčni suspenze pro skot	Barium selenate	Suspencija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Nemčija ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate LA 5 %	Barium selenate	Suspencija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Danska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspencija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Estonija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspencija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni

¹ Dovoljenje za promet z zdravilom ni bilo izdano

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe	Priporočeni odmerek	Karenca
Španija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Francija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Irska	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irska	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 mg Se/kg telesne mase, kot sledi: govedo (odraslo govedo): 6-10 ml govedo (mlado govedo): 3–8 ml teleta: 1–2 ml	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Irska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Litva	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Farmaceutska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe	Priporočeni odmerek	Karenca
Latvija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Poljska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Romunija	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Slovaška	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni
Švedska	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe	Priporočeni odmerek	Karenca
Združeno kraljestvo	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irska	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspenzija za injiciranje	50 mg/ml	Govedo	Subkutana uporaba	1 ml na 50 kg telesne mase	Meso in organi: 31 dni Mleko: nič dni

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in začasen umik obstoječih dovoljenj

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja dolgo delujočih formulacij za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, za vse živalske vrste za proizvodnjo živil (*glejte Prilogo I*)

1. Uvod

Barijev selenat se uporablja v zdravilih za injiciranje s počasnim sproščanjem, ki se uporabljajo v veterinarski medicini in so namenjena za terapevtsko in profilaktično uporabo proti pomanjkanju selena pri govedu in ovcah. Daje se z injiciranjem pod kožo v odmerku 1 mg selena/kg telesne mase.

Selen je življenjsko pomembno mikrohranilo tako za živali kot za ljudi, ki pa je v prekomernih količinah tudi zelo strupeno, pri čemer obstaja zelo tanka varnostna meja med življenjsko pomembnimi in strupenimi ravnmi odmerkov.

Dne 14. septembra 2011 je nemški Zvezni urad za varstvo potrošnikov in varnost živil predložil obvestilo o napotitvenem postopku po členu 35 Direktive 2001/82/ES za vse dolgo delujoče formulacije za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, za vse živalske vrste za proizvodnjo živil. Nemčija je zadevo napotila na odbor CVMP zaradi resnih tveganj za zdravje ljudi, povezanih z izpostavljenostjo ostankom na mestu injiciranja pri uporabi dolgo delujočih zdravil za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat in se uporabljajo v veterinarski medicini.

Napotitveni postopek se je začel 15. septembra 2011. V postopek so bila vključena tri zdravila za uporabo v veterinarski medicini z 18 dovoljenji za promet, ki so bila izdana na nacionalni ravni ali so njihove vloge v teku v okviru decentraliziranega postopka. Decentralizirani postopek je bil zaključen med napotitvenim postopkom in izdana so bila nacionalna dovoljenja za promet z zdravili, razen v Nemčiji. Opozoriti je treba, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom med napotitvenim postopkom prostovoljno umaknil dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, odobrena za uporabo pri ovcah. Zdravilo je bilo zato izključeno iz napotitvenega postopka, podatki, ki so bili predloženi odboru CVMP v zvezi z zdravilom, pa so bili upoštevani pri oceni. Po trenutnem vedenju odbora CVMP ne obstajajo nobena odobrena dolgo delujoča zdravila za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, za uporabo pri ciljni vrsti ovac.

Celoten seznam vseh zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključenih v ta napotitveni postopek, najdete v Prilogi I zgoraj.

2. Razprava

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so predmet napotitve, se dajejo z enkratnim injiciranjem pod kožo in vsebujejo 177,48 mg barijevega selenata/ml suspenzije za injiciranje, kar je enakovredno 50 mg selena. Za zdravljenje goveda se uporablja odmerek 1 mg selena/kg telesne mase, kar pomeni, da je odmerek za teleta 2 ml (tj. 355 mg barijevega selenata, kar je enakovredno 100 mg selena), za odraslo govedo pa do 10 ml (1,775 mg barijevega selenata, kar je enakovredno 500 mg selena).

Osnovne informacije (informacije o MRL)

Odbor CVMP je barijev selenat leta 1999 ocenil v okviru vloge za določitev najvišjih mejnih vrednosti ostankov v skladu z Uredbo (EGP) št. 2377/90. Leta 2000 je bil barijev selenat po priporočilu odbora CVMP vključen v Prilogo II k Uredbi (EGP) št. 2377/90 za govedo in ovce in je od izvajanja Uredbe (ES) 470/2009, ki je nadomestila Uredbo 2377/90, vključen v razpredelnico 1 v prilogi k Uredbi (EU) št. 37/2010 za govedo in ovce z opombo, da se najvišja mejna vrednost ostankov (MRL) ne zahteva. Ocena je temeljila na ocenjeni zgornji meji dopustnega dnevnega vnosa pri ljudeh, ki znaša 0,6 mg

selena/osebo/dan (10 µg/kg telesne mase), in na predpostavki, da je peroralna biološka uporabnost selena iz barijevega selenata majhna (čprav kvantitativne ocene niso izvedli). Razpoložljivi podatki o ostankih so pokazali, da se barijev selenat praktično ne izloča z mesta injiciranja. Vendar pa so v povzetku poročila o MRL navedli, da bi bilo treba sprejeti ukrepe za preprečevanje uživanja mesta injiciranja.

Znanstveni odbor za prehrano (SCF) je (leta 2000) v EU znižal zgornjo mejo dopustnega vnosa selena na 0,3 mg selena/osebo/dan (5 µg/kg telesne mase), ki jo je leta 2006 odobril Znanstveni svet EFSA za dietetične izdelke, prehrano in alergije (NDA). Poleg tega so podatki, ki so osnova za oceno peroralne biološke uporabnosti selena iz barijevega selenata in njegovega verjetnega privzema ter poti absorpcije toksičnih snovi po peroralnem zaužitju, sedaj popolnejši, na voljo pa so postali tudi dodatni podatki o akutni toksičnosti selena, zlasti pri ljudeh.

Podatki o ostankih

Po injiciranju barijevega selenata je ostankov selena v tkivih, ki niso tkiva na mestu injiciranja, malo, jih ni mogoče zaznati ali so daleč pod vsakršno ravno toksikoloških zadržkov. Vendar za mesto injiciranja vse študije o izločanju ostankov dosledno kažejo, da po zdravljenju s priporočenimi odmerki barijev selenat ostane na mestu injiciranja še dolgo časa in da se ostanki praktično ne izločajo z mesta injiciranja. Količina ostankov, ki so jih zasledili na mestu injiciranja pri govedu, je znašala od 77 % do 99 % injiciranih odmerkov še 30 do 119 dni po injiciranju.

V drugi študiji izločanja ostankov so uporabili izdelek z barvilom, specifično usmerjenim na označevanje mesta injiciranja. Kljub temu so bile ravni ostankov na mestu injiciranja zelo spremenljive, kar nakazuje, da vzorčenje mesta injiciranja ni določilo natančno in dosledno. Študija je prav tako pokazala, da so celo eno leto po zdravljenju na mestu injiciranja odkrili velike količine selena (do 53,229 mg/kg).

Kljub počasni stopnji izločanja ostankov je bila za zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini določena karenca 31 dni za goveje meso in organe (glejte Prilogo I). Znanstvena utemeljitev za to karenco ni znana, saj v tem napotitvenem postopku za zgoraj omenjena zdravila za uporabo v veterinarski medicini niso bili priloženi nobeni podatki o izločanju ostankov.

Toksičnost

Za barijev selenat ni določen noben sprejemljiv dnevni vnos (ADI), vendar obstajata dve različni zgornji meji dopustnega vnosa selena za kronično toksičnost. V povzetku poročila MRL odbora CVMP so kot ustrezno vrednost sprejeli 0,6 mg selena/osebo/dan. Posledično je EFSA določila dopustno zgornjo mejo 0,3 mg selena/osebo/dan na osnovi ravni brez opaznega učinka (NOEL) 850 µg/dan za klinično selenozo v študiji na ljudeh.

Kar zadeva akutno toksičnost se sklicuje na študije, v katerih so merili vrednosti LD₅₀. Vrednost LD₅₀ načeloma ni sprejeta kot končna točka, ki se uporabi za izračun ocene toksičnosti, relevantne za oceno tveganja za potrošnike, saj je treba upoštevati, da je vrednost LD₅₀ zelo resna končna točka (pri kateri polovica preizkusnih živali umre). Za varnost potrošnikov so relevantni vsi neželeni učinki, tudi blagi, zato je treba upoštevati referenčni odmerek na ravni, pri kateri se ne pričakujejo nobeni neželeni učinki (NO(A)EL). Vendar v tem primeru niso bili na voljo nobeni podatki o akutni toksičnosti z uporabo bolj občutljivih akutnih končnih točk. Vrednosti LD₅₀ za selenat in selenit pri podganah in miših so običajno v razponu od približno 1 mg/kg telesne mase do 10 mg/kg/telesne mase. Prav tako so v podatkih na ljudeh zabeležili resne akutne učinke selena pri peroralnih odmerkih od 5 mg do 22,3 mg selena/kg (v obliki natrijevega selenita ali natrijevega selenata) z deloma smrtnimi izidi.

Peroralna biološka uporabnost selena iz barijevega selenata

Predloženi so bili podatki za oceno peroralne biološke uporabnosti selena po zaužitju ostankov barijevega selenata. Na podlagi takrat razpoložljivih podatkov ocene MRL se je predpostavljalo, da bo razpoložljiva frakcija zelo nizka. CVMP je zdaj prejel podatke iz študije *in vitro*, v kateri so simulirali pogoje v človeškem prebavnem traktu. Ta študija *in vitro* je pokazala, da je biološko uporabnih najmanj 5 % do 10 % zaužitega selena iz barijevega selenata v običajni mešanici hrane. Odstotek je veliko višji, kot so predvidevali, ko so določili MRL.

Ugotovitve študije *in vitro* potrjujejo teoretične predpostavke na podlagi fizikalno-kemijskih lastnosti barijevega selenata, ki kažejo na biološko uporabnost znatnih količin selena iz peroralno zaužitega barijevega selenata, tj. zaužitje ostankov z mesta injiciranja bi po poenostavljeni teoretični oceni na podlagi konstante topnostnega produkta snovi povzročilo biološko uporabno izpostavljenost približno 15 mg selena (tj. 3 % odmerka selena na mestu injiciranja) v vsakem litru vode v črevesju. Pri tej oceni spodnje meje niso upoštevali dejstva, da je lahko v kislih pogojih (želodčna kislina) in ob prisotnosti sulfatnih ionov (povprečen vnos s hrano znaša 500 mg/osebo/dan, (WHO, 2004))² topnost veliko večja.

Indikacija pomembne peroralne biološke uporabnosti je bila podprta tudi s študijo *in vivo* pri ovcah (Archer in Judson, 1994)³. Študija je pokazala, da se peroralno zaužit barijev selenat (odmerki 100 mg ali 250 mg na žival, ki so podobni količinam na mestih injiciranja) absorbira v črevesju oziroma postane biološko uporaben. Vendar zasnova te študije ni omogočala ocene biološke uporabnosti frakcije selena, zato so ti podatki zgolj podporni.

Opredelitev tveganja

Primerjave ocenjenih biološko uporabnih odmerkov selena po zaužitju mesta injiciranja so pokazale, da so količine selena močno presegle toksikološke mejne vrednosti. Ob uporabi zgornje meje dopustnega vnosa, ki jo je EFSA določila na 0,3 mg selena/osebo/dan, lahko zaključimo, da bi biološka uporabnost frakcije 5 % (25 mg) enega mesta injiciranja presegla referenčno vrednost za več kot osemdesetkrat. Ker je najnižja vrednost LD₅₀ manj kot desetkratnik možne izpostavljenosti potrošnika, je jasno, da lahko v primeru zaužitja že majhen kos mesta injiciranja povzroči toksičnost.

Ukrepi za obvladovanje tveganja

Trenutno ne obstajajo nobeni ustrezni ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki bi pomagali preprečiti vstop ostankov na mestu injiciranja v prehranjevalno verigo.

Karenca 31 dni ne zagotavlja zmanjšanja količine ostankov na mestu injiciranja na varno raven, saj ostanki barijevega selenata na mestu injiciranja ostanejo še dolgo časa in bi v primeru zaužitja omogočili peroralno biološko uporabnost selena.

Trenutno za ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni mogoče določiti ustrezne karence.

Neoznačena mesta injiciranja je nemogoče jasno prepoznati pri vseh živalih, zlasti kadar je med injiciranjem in zakolom poteklo dlje časa. Čeprav mesta injiciranja morda niso vidna, ravni ostankov še vedno niso varne za prehrano ljudi. Poleg tega s podatki o izločanju ostankov, pridobljenimi z izdelkom z barvilom, specifično usmerjenim na označevanje mesta injiciranja (železov oksid), mesta injiciranja niso bila jasno prepoznana pri vseh živalih in jih zato ni bilo mogoče v celoti odstraniti.

Zato odstranitev mest injiciranja ob zakolu ni primeren ukrep za obvladovanje tveganja, s katerim bi bilo mogoče zanesljivo preprečiti zaužitje tkiva z mesta injiciranja.

² SZO (2004): Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality WHO/SDE/WSH/03.04/114

³ Archer, JA in Judson, GJ (1994): Availability of Barium Selenate administered orally to sheep. Proc. Aust. Soc. Anim. Prod. 20, 441.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Barijev selenat ima pomembno vlogo pri zdravljenju in preprečevanju prehranske mišične distrofije (bolezni belih mišic), zmanjšane sposobnosti razmnoževanja in slabšega napredovanja na telesni teži zaradi pomanjkanja selena.

Dolgo delujoča zdravila za injiciranje so praktična alternativa poleg razpoložljivih zdravil, vendar obstajajo tudi druge možnosti, kot na primer:

- zdravila za injiciranje, ki vsebujejo natrijev ali kalijev selenit in so odobrena za uporabo pri konjih, govedu, ovcah in prašičih;
- dolgo delujoče intraruminalne naprave, ki vsebujejo natrijev selenat in so odobrene samo za govedo⁴;
- prehranska dopolnila.

Ta alternativna zdravila za zdravljenje in preprečevanje bolezni, povezanih s pomanjkanjem selena, zaradi svojih sestav v nekaterih primerih, ko je potrebno zdravljenje, niso praktična. Zato je z vidika živinoreje negativno, če dolgo delujoča zdravila za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, niso na voljo.

Vendar pa razpoložljivi podatki kažejo, da uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo barijev selenat in se injicirajo pod kožo, predstavlja veliko nevarnost za zdravje ljudi zaradi obstojnih ostankov selena na mestu injiciranja. Ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki se trenutno uporabljajo, iz razlogov, opisanih zgoraj, niso primerni za preprečevanje tveganja za ljudi.

V EU prisotnost nevarnih ostankov v hrani pri koncentracijah, ki so višje od ravni, ocenjenih kot varne, ni dovoljena. Trenutni ukrepi za zmanjšanje tveganja niso primerni za zagotovitev varnosti hrane, ki je bila pridobljena iz živali, zdravljenimi z dolgo delujočimi zdravili za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, za potrošnika.

Če primerjamo koristi za zdravje živali pri preprečevanju in zdravljenju pomanjkanja selena s tveganji za javno zdravje preko ostankov v hrani, je razmerje med tveganji in koristmi za dolgo delujoča zdravila za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat in se uporabljajo v veterinarski medicini, negativno.

Odbor CVMP je zato priporočil začasno umaknitev obstoječih dovoljenj za promet za vsa dolgo delujoča zdravila za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat in se uporabljajo v veterinarski medicini, dokler ne bodo predloženi podatki, ki bodo zagotovili varnost potrošnikov pri uporabi zdravil.

4. Postopek ponovnega pregleda

Potem ko je odbor CVMP 10. aprila 2013 podal mnenje v zvezi s tem napotitvenim postopkom, sta družbi Cross Vetpharm Group Limited in Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) zahtevali ponoven pregled tega mnenja. Podrobne razloge za zahtevo za ponoven pregled sta podali 10. junija 2013.

Razlogi za zahtevo za ponoven pregled mnenja, ki ga je 10. aprila 2013 podal odbor CVMP, so bili osredotočeni na naslednje:

- ustreznost zaključka, ki je temeljil na študiji biološke uporabnosti *in vitro*, da bi biološko uporabni ostanki barijevega selenata predstavljali 5–10 % vseh ostankov (višja številka za nižje koncentracije);

⁴ Zdravila vsebujejo tudi kobalt in baker.

- dejstvo, da bi bilo zaužitje barijevega selenata z mest injiciranja redok dogodek, kar pomeni, da je uporaba sprejemljivega dnevnega vnosa (ADI) kot orientacijske vrednosti, ob upoštevanju katere naj ne bi bilo tveganja za zdravje, pri oceni tveganj za potrošnike vprašljiva in da bi bilo primerneje uporabiti izračunano vrednost LD₅₀;
- dejstvo, da se zdravilo injicira pod kožo, zmanjšuje tveganje, zelo malo pa je tudi možnosti za nenamerno intramuskularno injiciranje;
- zaključkov o biološki uporabnosti pri ovcah na podlagi študije, ki sta jo izvedla Archer in Judson (1994)³, ni mogoče preprosto ekstrapolirati na ljudi;
- tveganja bi bilo mogoče dodatno zmanjšati tako, da bi odmerek razdelili in ga dali z dvema injekcijama v nasprotna predela vratu; v praksi bodo tveganja manjša tudi zaradi dejstva, da bodo uradni veterinarji v klavnicah opazili znake injiciranja barijevega selenata in poskrbeli za odstranitev teh delov tkiva;
- pričakovati je mogoče, da bodo sistemi farmakovigilance odkrili resne neželene dogodke, ki so posledica uživanja mesa z vsebnostjo ostankov barijevega selenata; dejstvo, da niso zabeležili nobenega tovrstnega dogodka, kaže na pravilnost ugotovitve, da mesta injiciranja barijevega selenata ne predstavljajo nevarnosti za varnost potrošnikov.

Zaključek odbora CVMP po ponovnem pregledu

Odbor CVMP je proučil podrobne razloge za zahtevo za ponoven pregled; njegovi zaključki v zvezi z vsako od zgornjih točk so povzeti v nadaljevanju:

- Kljub številnim pomislekom v zvezi s študijo biološke uporabnosti *in vitro* se je odbor CVMP strinjal s splošnim zaključkom študije in pri svojih izračunih biološko uporabnih ostankov uporabil vrednost 5 %. Vendar pa je poudaril, da je treba zaključke na podlagi te vrednosti obravnavati previdno, saj ni mogoče z gotovostjo trditi, da je izračunani odstotek biološke uporabnosti za oceno biološke uporabnosti *in vivo*, pravilen;
- odbor CVMP se je strinjal, da je zaužitje barijevega selenata z mest injiciranja redok dogodek. Vendar pa se v skladu s smernicami odbora CVMP o ostankih na mestu injiciranja (EMA/CVMP/542/03)⁵ za snovi brez določene MRL za mišice kot referenčna vrednost pri oceni ostankov na mestu injiciranja običajno uporablja sprejemljiv dnevni vnos. Poleg tega v nasprotju s sprejemljivim dnevnim vnosom, ki temelji na ponavljajoči se izpostavljenosti, alternativna mejna vrednost, ki sta jo predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (tj. LD₅₀), ni primerna, saj predstavlja vrednost, pri kateri se pričakuje 50-odstotna smrtnost. Vsaka orientacijska vrednost, ob upoštevanju katere naj ne bi bilo tveganja za zdravje, mora odražati tudi neželene učinke, ki niso resni;
- odbor CVMP je upošteval, da se smernice o ostankih na mestu injiciranja uporabljajo podobno, ne glede na to, ali se zdravilo injicira subkutano ali intramuskularno;
- odbor CVMP je zaključil, da študije, ki sta jo izvedla Archer in Judson (1994)³, ni mogoče uporabiti pri določanju biološke uporabnosti. Upošteva se lahko samo, da podatki iz te študije niso v nasprotju s podatki *in vitro*. Zato se šteje, da je pri izračunih ostankov še vedno ustrezno upoštevati 5-odstotno biološko uporabnost;
- v zvezi z možnostjo, da bi odmerek razdelili in ga dali z dvema injekcijama v nasprotna predela vratu, je odbor CVMP menil, da s tem ne bi odpravili tveganj, povezanih z varnimi ravnmi biološko uporabnih ostankov selena. Da bi zagotovili, da raven selena na enem mestu injiciranja ne bi

⁵ Navodila odbora CVMP o ostankih na mestu injiciranja (EMA/CVMP/542/03) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf

preseгла ocenjene varne ravni 0,3 mg/osebo/dan, bi moral biti največji sprejemljiv volumen za odraslo govedo 0,12 ml in za celotni odmerek bi morali izvesti več kot 80 injiciranj. V zvezi s trditvijo, da bodo mesta injiciranja barijevega selenata izrezali in odstranili v klavnici, je odbor CVMP menil, da bi se to res zgodilo, a samo v primerih, kjer je mogoče mesta injiciranja še odkriti, tj. v zgodnjih časovnih točkah. Vendar pa je nemogoče pričakovati, da bi mesta injiciranja odkrili več mesecev ali morda celo let po dajanju. Posledično izrezovanje mesta injiciranja ni popolnoma učinkovit ukrep za zmanjšanje tveganja;

- odbor CVMP se je strinjal, da je mogoče pričakovati, da bodo sistemi farmakovigilance odkrili zelo resne primere zastrupitev, ki so posledica uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo barijev selenat. Vendar pa je pri oceni tveganj za varnost potrošnikov treba upoštevati vse možne neželene učinke (ne samo najresnejših), ki pa jih sistemi farmakovigilance verjetno ne odkrijejo. Na splošno, kot v tem primeru, odsotnosti farmakovigilancijskih podatkov ni mogoče uporabiti kot utemeljitev odsotnosti kakršnih koli neželenih učinkov pri potrošnikih.

Po pregledu celotne dokumentacije, ki sta jo predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravili, je odbor CVMP zaključil, da zahteva za spremembo splošnih zaključkov z dne 10. aprila 2013, v katerih je navedeno, da je razmerje med tveganji in koristmi za zadevna zdravila negativno in da bi lahko tovrstna zdravila za uporabo v veterinarski medicini predstavljala veliko nevarnost za zdravje ljudi zaradi obstojnih ostankov selena na mestu injiciranja, ni bila zadovoljivo znanstveno utemeljena.

Priporočil je, da se na podlagi znižane zgornje meje (0,3 mg/osebo/dan) dopustnega vnosa selena, novih informacij o biološki uporabnosti ostankov in dodatnih podatkov o toksičnosti pri ljudeh za zaščito zdravja ljudi izvede pregled mnenja v zvezi z MRL barijevega selenata v skladu s členom 11 Uredbe (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009.

Podlaga za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in začasen umik obstoječih dovoljenj

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je menil, da vse študije o izločanju ostankov dosledno kažejo, da po zdravljenju s priporočenimi odmerki barijev selenat ostane na mestih injiciranja še dolgo časa in da se ostanki praktično ne izločajo z mesta injiciranja, kar privede do visokih ravni barijevega selenata na mestu injiciranja;
- odbor CVMP je menil, da je na podlagi novih podatkov iz študije *in vitro*, v kateri so simulirali pogoje v človeškem črevesju, biološko uporabnih najmanj 5 % zaužitega selena iz barijevega selenata v običajni mešanici hrane;
- odbor CVMP je menil, da trenutno ne obstajajo nobeni ukrepi za obvladovanje tveganja, ki bi lahko pomagali preprečiti zaužitje ostankov z mesta injiciranja, prav tako pa jih zaradi pomanjkanja informacij in zadostnih podatkov, potrebnih za oceno takih ukrepov, ni bilo mogoče opredeliti v okviru tega postopka;
- odbor CVMP je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi za dolgo delujoče formulacije za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, za vse živalske vrste za proizvodnjo živil negativno, ker bi zdravila lahko predstavljala veliko nevarnost za zdravje ljudi,

je odbor CVMP priporočil zavrnitev vloge za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom in začasen umik obstoječih dovoljenj za promet za zdravila z dolgo delujočimi formulacijami za injiciranje, ki vsebujejo barijev selenat, za vse živalske vrste za proizvodnjo živil (glejte Prilogo I).

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravili je opredeljen v Prilogi III.

Priloga III

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravili

Pristojni nacionalni organi, ki jih usklajuje referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetniki dovoljenj za promet z zdravili izpolnijo naslednji pogoj:

Imetniki dovoljenja za promet z zdravili morajo predložiti podatke in predlagati ukrepe, s katerimi bodo zagotovili varnost potrošnikov pri uporabi zdravil, in še zlasti upoštevati naslednje:

1. Ustrezni ukrepi za zmanjšanje tveganja morajo biti predlagani in utemeljeni na podlagi primernih znanstvenih podatkov, ki dokazujejo, da ostanki selena v užitnih tkivih zdravljenih živali, vključno z mestom injiciranja, ki presegajo zgornjo mejo dopustnega vnosa 0,3 mg/osebo/dan, ne vstopijo v prehranjevalno verigo.

Če se predlaga obarvanje mest injiciranja z barvili, je treba upoštevati, da morajo biti predloženi ustrezni podatki, ki potrjujejo, da barvilo ostane vidno na mestu injiciranja primerno dolgo obdobje. To pomeni, da se barvilo porazdeli na enak način in je prisotno enak čas kot barijev selenat. Kot so pokazale prejšnje študije, barijev selenat na mestu injiciranja ostane dolgo časa. Ustreznost določenega časovnega obdobja je treba utemeljiti in predložiti nasvete za prepoznavanje in odstranitev kontaminiranih mest injiciranja.