

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, dosis de los medicamentos de uso veterinario, especies animales, vía de administración, tiempo de espera y titulares de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE / el EEU	Solicitante / Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Dosis	Especies animales	Vía de administración	Dosis recomendada	Tiempo de espera
Bélgica	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
República Checa	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Alemania ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate LA 5 %	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Dinamarca	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Estonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días

¹ Autorización de comercialización no concedida

Estado miembro de la UE / el EEU	Solicitante / Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Dosis	Especies animales	Vía de administración	Dosis recomendada	Tiempo de espera
España	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Francia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Irlanda	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlanda	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 mg Se/kg de peso corporal que corresponde a lo siguiente: ganado bovino (adulto): 6-10 ml ganado bovino (joven): 3-8 ml terneros: 1-2 ml	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Irlanda	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Lituania	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días

Estado miembro de la UE / el EEU	Solicitante / Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Dosis	Especies animales	Vía de administración	Dosis recomendada	Tiempo de espera
Letonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Polonia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Rumanía	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Eslovaquia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días
Suecia	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlanda	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días

Estado miembro de la UE / el EEU	Solicitante / Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Dosis	Especies animales	Vía de administración	Dosis recomendada	Tiempo de espera
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	Suspensión inyectable	50 mg/ml	Ganado bovino	Inyección subcutánea	1 ml por cada 50 kg de peso corporal	Carne y despojos: 31 días Leche: Cero días

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la denegación de la autorización de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización en vigor

Resumen general de la evaluación científica de las formulaciones inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario destinadas a todas las especies animales productoras de alimentos (*ver el Anexo I*)

1. Introducción

El seleniato de bario se utiliza en medicamentos veterinarios inyectables de liberación lenta de uso terapéutico y profiláctico contra la carencia de selenio en los ganados bovino y ovino. Se administra en forma de inyección subcutánea a una dosis de 1 mg de selenio/kg peso vivo (PV).

El selenio es un micronutriente esencial para los animales y para los seres humanos, pero es muy tóxico si se toma en exceso y el margen de seguridad entre los niveles vitales y los tóxicos es muy pequeño.

El 14 de septiembre de 2011, la oficina federal de protección del consumidor y seguridad alimentaria de Alemania presentó una notificación de procedimiento de arbitraje, de conformidad con el artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para todas las formulaciones inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario destinadas al uso en todas las especies productoras de alimentos. Alemania remitió la cuestión al CVMP debido a importantes reservas para la salud humana relativas a la exposición a los residuos presentes en el punto de inyección, como consecuencia del uso de medicamentos veterinarios inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario.

El procedimiento de arbitraje se inició el 15 de septiembre de 2011. El procedimiento afectaba a 3 medicamentos veterinarios con 18 autorizaciones de comercialización concedidas por medio de procedimientos nacionales u objeto de solicitud en tramitación, conforme a un procedimiento descentralizado. El procedimiento descentralizado finalizó durante el procedimiento de arbitraje y se han concedido las autorizaciones de comercialización nacionales resultantes excepto en Alemania. Cabe señalar que durante el procedimiento de arbitraje, el titular de la autorización de comercialización retiró voluntariamente las autorizaciones de comercialización de un medicamento veterinario para el uso en el ganado ovino. En consecuencia, este medicamento se excluyó del procedimiento de arbitraje, pero los datos facilitados al CVMP relativos al producto se tuvieron en cuenta en la presente evaluación. Por lo tanto, el CVMP no tiene conocimiento de que haya en la actualidad productos inyectables de acción prolongada que contengan seleniato de bario para el uso en la especie ovina.

En el anexo I anterior, se facilita la lista completa de los medicamentos veterinarios afectados por el presente procedimiento de arbitraje.

2. Discusión

Los medicamentos veterinarios afectados por el arbitraje se administran en forma de inyección subcutánea única y contienen una suspensión inyectable de 177,48 mg de seleniato de bario/ml, que equivale a 50 mg de selenio. El ganado vacuno se trata con una dosis de 1 mg de selenio/kg de PV, que representa una dosis de 2 ml para los terneros (es decir, 355 mg de seleniato de bario que corresponden a 100 mg de selenio) y hasta 10 ml para el ganado vacuno adulto (es decir, 1.775 mg de seleniato de bario que corresponden a 500 mg de selenio).

Información preliminar (situación del LMR)

En 1999, el CVMP evaluó el seleniato de bario en el contexto de una solicitud para establecer los límites máximos de residuos en virtud del Reglamento (CEE) n° 2377/90. En 2000, después de la recomendación del CVMP, se incluyó el seleniato de bario en el anexo II del Reglamento (CEE) n° 2377/90 para las especies bovina y ovina y, tras la aplicación del Reglamento (CE) 470/2009 que

sustituye al Reglamento 2377/90, se incluyó en el cuadro 1 del anexo del Reglamento (UE) n° 37/2010 para las especies bovina y ovina, sin exigirse un límite máximo de residuos (LMR). Esta evaluación se basó en una ingestión diaria máxima tolerable estimada para los seres humanos de 0,6 mg de selenio/persona/día (10 µg/kg de PC) y en el supuesto de que la biodisponibilidad de selenio del seleniato de bario es muy baja (aunque no se realizó una estimación cuantitativa). Los datos disponibles sobre residuos indicaban que prácticamente no se producía depleción del seleniato de bario en el punto de inyección. En el informe resumido del LMR, se señalaba que era preciso tomar medidas para evitar el consumo de los puntos de inyección.

Posteriormente, en 2000, el Comité Científico para Alimentos estableció la ingestión diaria máxima tolerable de selenio en la UE en un nivel inferior de 0,3 mg de selenio/persona/día (5 µg/kg de PC), que fue aceptada en 2006 por la Comisión Técnica de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Además, la base de datos para evaluar la biodisponibilidad oral del selenio a partir del seleniato de bario y su probable absorción y vías de toxicidad tras la ingestión oral es ahora más completa y se dispone de datos adicionales sobre toxicidad aguda por selenio, especialmente en seres humanos.

Datos sobre residuos

Después de la inyección de seleniato de bario, los residuos de selenio en tejidos diferentes del punto de inyección son bajos, no detectables o al menos muy inferiores a los niveles preocupantes desde el punto de vista toxicológico. Sin embargo, en el punto de inyección todos los estudios de depleción de residuos demuestran coherentemente que, después del tratamiento con las dosis recomendadas de seleniato de bario, no hubo prácticamente depleción de los residuos, que permanecieron en el punto de inyección durante un periodo prolongado. Los residuos recuperados del punto de inyección en ganado vacuno oscilaban entre el 77 % y el 99 % de la dosis inyectada, de 30 a 119 días después de la inyección.

En otro estudio de depleción de residuos, se empleó un producto con colorante con el propósito específico de marcar el punto de inyección. A pesar de ello, los niveles de residuos en el punto de inyección fueron muy variables, lo que indica que el muestreo no consiguió identificar el verdadero punto de inyección de manera exacta y constante. En el estudio también se demostró que, incluso un año después del tratamiento, se encontraron cantidades altas de selenio en el punto de inyección (hasta 53,229 mg/kg).

A pesar de la baja velocidad de depleción de los residuos, se ha establecido un tiempo de espera de 31 días para la carne y las vísceras de vacuno tratadas con los medicamentos veterinarios afectados (ver anexo I). Se desconocen los fundamentos científicos para este tiempo de espera, ya que en este procedimiento de arbitraje no se facilitaron datos de depleción de residuos específicos de los productos veterinarios antes mencionados.

Toxicidad

No se ha establecido la ingesta diaria admisible (IDA) del seleniato de bario, pero se dispone de dos niveles máximos tolerables diferentes para la toxicidad crónica por ingestión de selenio. En el informe resumido del CVMP sobre el LMR, la cifra considerada adecuada en ese momento fue de 0,6 mg de selenio/persona/día. Posteriormente, el EFSA estableció un nivel máximo tolerable de 0,3 mg de selenio/persona/día, basado en un nivel de exposición sin efectos observados (NOEL) de 850 µg/día para la selenosis clínica, obtenido en un estudio en seres humanos.

Con respecto a los valores de toxicidad aguda, se han tomado como referencia los estudios que midieron los valores de DL_{50} . En principio, no se acepta la DL_{50} como variable de partida para estimar la toxicidad relevante en las evaluaciones del riesgo para el consumidor, ya que se considera que la DL_{50} es una variable muy extrema (que supone la muerte de la mitad de los animales experimentales).

Para la seguridad de los consumidores, cualquier efecto adverso, incluso los leves, son relevantes y, por lo tanto, la dosis de referencia que se debe considerar es el nivel al que no cabe esperar efectos adversos (NO(A)EL). Sin embargo, en este caso no se dispone de datos de toxicidad aguda con variables a corto plazo más sensibles. Los valores de DL_{50} en ratas y ratones para los selenatos y los selenitos oscilan entre aproximadamente 1 mg/kg de PV y 10 mg/kg de PV. También los datos en seres humanos prueban que el selenio tiene efectos agudos graves con niveles de dosis orales de 5 mg a 22,3 mg de selenio/kg (en forma de selenito de sodio o de seleniato de sodio), con desenlaces parcialmente mortales.

Biodisponibilidad oral del selenio a partir del seleniato de bario

Se han facilitado datos para estimar la biodisponibilidad oral del selenio tras la ingestión de residuos de seleniato de bario. A partir de los datos disponibles en el momento de la evaluación del LMR se supuso que la fracción disponible era muy baja. Ahora se han presentado al CVMP datos de un estudio *in vitro* en el que se simulan las condiciones del tubo digestivo humano. En este estudio se demuestra que al menos del 5 % al 10 % del selenio ingerido a partir de seleniato de bario está biodisponible cuando se encuentra en una matriz alimentaria normal. El porcentaje es muy superior al supuesto cuando se tomó la decisión sobre el LMR.

Los resultados del estudio *in vitro*, están respaldados por consideraciones teóricas basadas en las propiedades físico-químicas del seleniato de bario que señalan la posibilidad de que haya cantidades importantes de selenio biodisponible tras la ingestión de seleniato de bario. En efecto, según una sencilla estimación teórica basada en la constante de solubilidad del producto, la ingestión de los residuos presentes en el punto de inyección puede producir una exposición biodisponible de aproximadamente 15 mg de selenio (es decir, el 3 % de la dosis de selenio en el punto de inyección) por cada litro de agua del tubo digestivo. Se trata de una estimación conservadora, que no tiene en cuenta que, en condiciones de pH ácido (jugo gástrico) y en presencia de iones sulfato (ingestión media con la comida de 500 mg/persona/día, (OMS, 2004))² la solubilidad podría aumentar considerablemente.

Estos indicios de una biodisponibilidad oral significativa se confirmaron también en un estudio *in vivo* en ganado ovino (Archer y Judson, 1994)³. En este estudio se observó que el seleniato de bario ingerido (dosis de 100 mg o 250 mg por animal, similares a las presentes en los puntos de inyección) se absorbía/estaba biodisponible en el tubo digestivo. Sin embargo, el diseño de este estudio no permitió la estimación de la fracción biodisponible de selenio y, por lo tanto, estos datos solo tienen carácter de complementarios.

Caracterización del riesgo

Las comparaciones de las dosis biodisponibles estimadas de selenio, tras la ingestión de un punto de inyección, demuestran que las cantidades de selenio superan en gran medida los umbrales toxicológicos. A partir del nivel máximo tolerable establecido por el EFSA, de 0,3 mg de selenio/persona/día, se concluye que la fracción biodisponible del 5 % (25 mg) de un punto de inyección supera más de 80 veces el valor de referencia. Teniendo en cuenta que la DL_{50} más baja es menos de 10 veces la posible exposición del consumidor, es obvio que también una fracción de un punto de inyección puede causar toxicidad si se ingiere.

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 gestión del riesgo

Actualmente no se aplican medidas de reducción del riesgo adecuadas para evitar que los residuos del punto de inyección entren en la cadena alimentaria.

El tiempo de espera de 31 días no garantiza la depleción de los residuos en el punto de inyección hasta niveles seguros, ya que los residuos de seleniato de bario permanecen allí durante largos periodos y, si se ingieren, proporcionan selenio biodisponible por vía oral. De momento no es posible establecer tiempos de espera adecuados para estos medicamentos veterinarios.

No es fácil identificar los puntos de inyección que no se han marcado en todos los animales, en especial si transcurren periodos prolongados entre la inyección y el sacrificio del animal. Aunque es posible que los puntos de inyección no contengan niveles visibles de residuo, siguen sin ser seguros para el consumo humano. Además, a pesar de que los datos de depleción de residuos se generaron utilizando un producto que contiene colorante, con el propósito de marcar el lugar de inyección (óxido férrico), no fue fácil identificar los puntos de inyección con claridad en todos los animales y no fue posible eliminarlos por completo.

Por tanto, la retirada de los puntos de inyección en los mataderos no se consideró una medida de gestión del riesgo suficiente para prevenir de forma fiable el consumo de tejido del punto de inyección.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

El seleniato de bario cumple una valiosa función en el tratamiento y la prevención de la distrofia muscular nutricional (enfermedad del músculo blanco), la deficiente función reproductora y el retraso en el crecimiento debidos a la carencia de selenio.

Entre los medicamentos disponibles, los inyectables de acción prolongada representan una alternativa práctica, pero también hay otras posibilidades, como por ejemplo:

- inyecciones con selenito de sodio o potasio, autorizadas para ganado caballar, bovino, ovino y porcino;
- dispositivos intrarruminales de acción prolongada que contienen seleniato de sodio, autorizados solo para el ganado bovino⁴;
- complementos dietéticos.

Debido a sus formulaciones, estos medicamentos alternativos para el tratamiento y la prevención de las enfermedades asociadas a la carencia de selenio son menos prácticos para algunos de los casos que necesitan tratamiento. Por lo tanto, desde la perspectiva de la cría de animales, es de lamentar que no haya inyectables de acción prolongada que contengan seleniato de bario.

Sin embargo, la información disponible indica que el uso de medicamentos veterinarios que contienen seleniato de bario administrados por vía subcutánea supone un riesgo importante para la salud humana, debido a la persistencia de residuos de selenio en el lugar de inyección. Las medidas de reducción del riesgo utilizadas hasta el momento no son adecuadas para prevenir el riesgo para el consumidor, por las razones descritas anteriormente.

En la UE no se permite la presencia de residuos perjudiciales en los alimentos en concentraciones superiores al nivel considerado seguro. Las medidas de reducción del riesgo vigentes en la actualidad no son adecuadas para garantizar la seguridad para el consumidor de los alimentos derivados de animales tratados con productos inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario.

⁴ Los medicamentos también contienen cobalto y cobre

Cuando se compara el beneficio para la salud animal, por la prevención y el tratamiento de las carencias de selenio, con el riesgo para la salud pública debido a los residuos en los alimentos, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos veterinarios inyectables que contienen seleniato de bario se considera desfavorable.

Por lo tanto, el CVMP ha recomendado suspender las autorizaciones de comercialización existentes para todos los medicamentos veterinarios inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario, hasta que se proporcionen datos que garanticen la seguridad del consumidor de estos productos.

4. Procedimiento de revisión

Tras el dictamen del CVMP de 10 de abril de 2013 en este procedimiento de arbitraje, Cross Vetpharm Group Limited y Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) solicitaron la revisión del dictamen del CVMP. Los motivos detallados para la revisión se presentaron el 10 de junio de 2013.

Los motivos para la revisión del dictamen del CVMP de 10 de abril de 2013 se centraban en los siguientes argumentos:

- la validez de la conclusión, basada en el estudio de biodisponibilidad *in vitro*, según la cual los residuos biodisponibles de seleniato de bario pueden suponer hasta un 5-10 % de los residuos totales (el porcentaje más alto corresponde a las concentraciones más bajas);
- el hecho de que la ingestión de los puntos de inyección de seleniato de bario es un acontecimiento raro y, en consecuencia, es cuestionable el uso de la ingestión diaria admisible (IDA) como valor orientativo relevante para la salud en la evaluación de la seguridad de los consumidores y que la DL_{50} calculada es un valor más adecuado;
- el hecho de que la administración subcutánea de las inyecciones limita el riesgo y, además, la inyección intramuscular accidental es muy improbable;
- las conclusiones sobre biodisponibilidad en ganado ovino obtenidas del estudio de Archer y Judson (1994)³ no se pueden extrapolar de forma fiable a los seres humanos;
- los riesgos se pueden reducir más si se divide la dosis en dos inyecciones aplicadas en lados opuestos del cuello; en la práctica, los riesgos también se reducirán si los veterinarios oficiales de los mataderos localizan las marcas resultantes de las inyecciones de seleniato de bario y se aseguran de que las áreas de tejido pertinentes se descarten;
- los sistemas de farmacovigilancia deberían detectar los acontecimientos adversos graves resultantes del consumo de carne que contenga residuos de seleniato de bario; el hecho de que tales acontecimientos no se hayan detectado apoya la conclusión de que los puntos de inyección de seleniato de bario no suponen un riesgo para la seguridad del consumidor.

Conclusión del CVMP tras la revisión

El CVMP ha evaluado los motivos detallados para la revisión y a continuación se resumen sus conclusiones relativas a cada uno de los puntos anteriores:

- aunque se plantearon ciertas reservas relativas al estudio de biodisponibilidad *in vitro*, el CVMP aceptó la conclusión general del estudio y utilizó el porcentaje del 5 % en sus cálculos de los residuos biodisponibles. Sin embargo, el CVMP destacó que las conclusiones basadas en este valor se deben considerar con precaución, ya que no existe certeza sobre la exactitud de la cifra de biodisponibilidad derivada para predecir la biodisponibilidad *in vivo*;

- el CVMP reconoció que el consumo de los puntos de inyección de seleniato de bario es muy poco probable. Sin embargo, en consonancia con las directrices del CVMP sobre residuos en los puntos de inyección (EMA/CVMP/542/03)⁵, cuando se trata de sustancias que no cuentan con un LMR para el músculo, el valor de referencia utilizado en la evaluación de residuos en el punto de inyección es normalmente la IDA. Es más, como se da el caso de que la IDA está basada en la exposición repetida, el umbral alternativo propuesto por los titulares de las autorizaciones de comercialización (es decir, la DL₅₀) no es adecuado, ya que representa el valor para el cual se espera una mortalidad del 50 %. Cualquier valor de referencia recomendado para la salud debe ser capaz de reflejar acontecimientos adversos no graves;
- el CVMP señaló que las directrices sobre residuos en los puntos de inyección se aplican de forma similar, independientemente de que la inyección sea intramuscular o subcutánea;
- el CVMP concluyó que no es posible utilizar el estudio de Archer y Judson (1994)³ para la determinación de la biodisponibilidad. Solo se puede tener en cuenta que los datos obtenidos en este estudio no contradicen los datos obtenidos *in vitro*. Por tanto, el porcentaje del 5 % de biodisponibilidad se sigue considerando adecuado para calcular los residuos;
- respecto a la posibilidad de dividir la dosis en dos inyecciones y administrar una en cada lado del cuello, el CVMP consideró que los problemas relacionados con los niveles seguros de residuos de selenio biodisponible no quedan resueltos al dividir la dosis en dos inyecciones. Para garantizar que el nivel de selenio en cada lugar de inyección no supere el nivel de seguridad estimado de 0,3 mg/persona/día, el volumen máximo aceptable para el ganado bovino adulto sería de 0,12 ml por lo que se necesitarían más de 80 inyecciones para alcanzar una dosis completa. En cuanto a la indicación de que se el recorten y descarten en el matadero los puntos de inyección de seleniato de bario, el CVMP consideró que se haría realmente en los casos en que todavía se pudieran detectar los puntos de inyección, es decir cuando no haya transcurrido mucho tiempo. Sin embargo, no es de esperar que se puedan detectar los puntos de inyección meses o posiblemente años después de la administración. En consecuencia, no se considera que el recorte del sitio de inyección represente una medida de reducción del riesgo totalmente eficaz;
- El CVMP reconoció que cabe esperar que los sistemas de farmacovigilancia detecten los casos extremadamente graves de intoxicación como resultado del uso de medicamentos veterinarios que contienen seleniato de bario. No obstante, la evaluación de los riesgos para la seguridad de los consumidores debe tener en cuenta todos los posibles efectos adversos (no solo los más graves) y es poco probable que los sistemas de farmacovigilancia los detecten. En general, como ocurre en este caso, la ausencia de datos de farmacovigilancia no puede emplearse para justificar que no existen efectos adversos en los consumidores.

Tras revisar toda la documentación presentada por los titulares de las autorizaciones de comercialización, el CVMP concluyó que no había suficientes motivos científicos para cambiar sus conclusiones generales del 10 de abril de 2013, en las cuales se determinó que la relación riesgo/beneficio de los productos afectados es desfavorable y que este tipo de medicamentos veterinarios pueden suponer un riesgo significativo para la salud humana debido a la presencia de residuos persistentes de selenio en el sitio de inyección.

Basándose en el límite tolerable máximo reducido (0,3 mg/persona/día) para la ingestión de selenio, la nueva información sobre la biodisponibilidad de los residuos y los datos adicionales sobre la toxicidad en seres humanos, se recomienda una revisión del dictamen sobre el LMR a fin de proteger la salud

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

humana, de acuerdo con el artículo 11 del Reglamento (CE) nº 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009.

Motivos para la denegación de la autorización de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización en vigor

Considerando que

- el CVMP ha tenido en cuenta que todos los estudios sobre depleción de residuos demuestran sistemáticamente que, tras el tratamiento a las dosis recomendadas, el seleniato de bario persiste en los puntos de inyección durante largos periodos, sin que prácticamente haya depleción de los residuos, dando lugar a elevados niveles de seleniato de bario en dicho punto;
- el CVMP consideró que, según los nuevos estudios realizados *in vitro* en los que se simulaban las condiciones del tubo digestivo humano, al menos el 5 % del selenio ingerido en forma de seleniato de bario está biodisponible cuando se encuentra en una matriz alimentaria normal;
- el CVMP ha observado que actualmente no se aplican medidas de gestión del riesgo para evitar los residuos en el punto de inyección y que no se pueden identificar medidas en este procedimiento debido a la falta de información y de datos suficientes para evaluar dichas medidas;
- el CVMP ha considerado que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario para todos los animales destinados a la producción de alimentos es desfavorable, y que los productos pueden suponer un riesgo importante para la salud humana,

El CVMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización existentes para las formulaciones inyectables de acción prolongada que contienen seleniato de bario para todos los animales destinados a la producción de alimentos (ver anexo I).

La condición para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se describe en el anexo III.

Anexo III

Condición para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por un Estado miembro de referencia, garantizarán el cumplimiento de la siguiente condición por parte de los titulares de las autorizaciones de comercialización:

Los titulares de las autorizaciones de comercialización deben proporcionar datos y proponer medidas que garanticen la seguridad de los consumidores tras el uso de los medicamentos y, en particular:

1. Proponer medidas adecuadas de reducción del riesgo, apoyadas por datos científicos pertinentes, que demuestren que los residuos de selenio presentes en los tejidos comestibles de los animales tratados, incluido el punto de inyección, que excedan el valor máximo tolerable de ingestión de 0,3 mg/persona/día no entran en la cadena alimentaria.

Debe señalarse que si se propone teñir los puntos de inyección mediante el uso de un colorante, se deben aportar datos adecuados que confirmen que el pigmento continúa siendo visible en el punto de inyección durante un periodo de tiempo justificado. Esto supone que el colorante debe tener el mismo comportamiento de distribución y tiempo de permanencia que el seleniato de bario. Tal como indican los estudios previos, el seleniato de bario permanece en el punto de inyección durante largo tiempo. Es preciso justificar la adecuación del periodo propuesto y de prestar asesoramiento para la identificación y retirada de la parte contaminada del punto de inyección.