

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlets navne, lægemiddelformer, styrker, dyrearter, administrationsvej, tilbageholdelsesperiode og indehaver af markedsføringstilladelsen i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger / Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Lægemidlets navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdels esperiode
Belgien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Tjekkiet	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Tyskland ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate LA 5 %	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Danmark	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Estland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veisteale	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage

¹ Markedsføringstilladelse ikke udstedt

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger / Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Lægemidlets navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdels esperiode
Spanien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Frankrig	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 mg/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Irland	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irland	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 mg Se/kg kropsvægt, svarende til følgende: Voksenkvæg: 6-10 ml Ungkvæg: 3-8 ml Kalve: 1-2 ml	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Irland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Litauen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger / Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Lægemidlets navn	INN	Lægemeddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdels esperiode
Letland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Polen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Rumænien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Slovakiet	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage
Sverige	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger / Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Lægemidlets navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdels esperiode
Storbritannien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektionsvæske, suspension	50 mg/ml	Kvæg	Subkutan injektion	1 ml pr. 50 kg kropsvægt	Kød og slagteaffald: 31 dage Mælk: Nul dage

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse og suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af depotinjektionspræparater indeholdende bariumselenat til alle arter bestemt til levnedsmiddelproduktion (se bilag I)

1. Indledning

Bariumselenat har været anvendt i depotinjektionsvæsker til behandling og forebyggelse af selenmangel hos kvæg og får. Det indgives subkutan i en dosis på 1 mg selen/kg kropsvægt.

Selen er et essentielt mikronæringsstof for både dyr og mennesker, men er i for store mængder yderst toksisk og har en meget snæver margen mellem vital og toksisk dosis.

Den 14. september 2011 anmeldte det tyske forbundskontor for forbrugerbeskyttelse og fødevarerikkerhed (BVL) en indbringelsesprocedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for alle depotinjektionsvæsker indeholdende bariumselenat til alle arter bestemt til levnedsmiddelproduktion. Tyskland indbragte sagen for CVMP på grund af alvorlig bekymring for menneskers sundhed ved eksponering for restkoncentrationer fra injektionsstedet efter anvendelse af veterinære depotinjektionsvæsker indeholdende bariumselenat.

Henvisningsproceduren blev indledt den 15. september 2011. Proceduren omfattede 3 veterinærlægemidler med 18 markedsføringstilladelser, der enten var udstedt nationalt eller omfattet af ansøgninger under behandling ved en decentral procedure. Den decentrale procedure blev afsluttet under indbringelsesproceduren, og de resulterende nationale markedsføringstilladelser er blevet udstedt undtagen i Tyskland. Det bemærkes, at markedsføringstilladelserne for et veterinærlægemiddel, der var godkendt til anvendelse hos får, frivilligt blev trukket tilbage af markedsføringstilladelsesindehaveren under indbringelsesproceduren. Dette produkt udgik derfra af indbringelsesproceduren, men nærværende vurdering medindtog de data vedrørende produktet, der var stillet til rådighed for CVMP. Så vidt CVMP er vidende om, er der på nuværende tidspunkt således ikke godkendt noget depotinjektionsvæskepræparat indeholdende bariumselenat til anvendelse i mål dyrearten får.

Den fuldstændige liste over alle veterinærlægemidler omfattet af denne indbringelsesprocedure fremgår af ovenstående bilag I.

2. Diskussion

De veterinærlægemidler, som indbringelsen omfatter, indgives ved subkutan enkeltinjektion og indeholder 177,48 mg bariumselenat/ml injektionsvæske, suspension, svarende til 50 mg selen. Kvæg behandles med en dosis på 1 mg selen/kg kropsvægt, svarende til en dosis på 2 ml til kalve (dvs. 355 mg bariumselenat, svarende til 100 mg selen) og op til 10 ml til voksenkvæg (dvs. 1 775 mg bariumselenat, svarende til 500 mg selen).

Baggrund (MRL-status)

I 1999 blev bariumselenat vurderet af CVMP i forbindelse med en ansøgning om fastsættelse af maksimalværdier for restkoncentrationer (MRL) i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90. I 2000 blev bariumselenat på CVMP's anbefaling optaget i bilag II til forordning (EØF) nr. 2377/90 for kvæg og får og er efter gennemførelsen af forordning (EF) nr. 470/2009, der erstatter forordning nr. 2377/90, indgået i tabel 1 i bilaget til forordning (EU) nr. 37/2010 for kvæg og får, uden at der kræves maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer. Denne vurdering var baseret på et skønnet tolerabelt maksimalt dagligt indtag hos mennesker på 0,6 mg selen/person/dag (10 µg/kg legemsvægt) og forudsætningen om, at den orale biotilgængelighed af selen fra bariumselenat ville være meget lav

(uden at der dog blev foretaget en kvantitativ beregning). De foreliggende restkoncentrationsdata viste, at der praktisk talt ikke sker nogen depletering af bariumselenat fra injektionsstedet. I den sammenfattende rapport om maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer bemærkedes det dog, at der burde anvendes foranstaltninger til undgåelse af konsum af kød fra injektionsstedet.

Senere (i 2000) fastsatte Den Videnskabelige Komité for Levnedsmidler (SCF) det tolerable maksimale selenindtag i EU til et lavere niveau på 0,3 mg selen/person/dag (5 µg/kg legemsvægt), hvilket i 2006 bekræftedes af Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA's) Panel for Diætetiske Produkter, Ernæring og Allergier. Der foreligger nu et mere komplet datagrundlag for vurdering af den orale biotilgængelighed af selen fra bariumselenat og dets sandsynlige optagelses- og toksicitetsveje efter oral indtagelse, og der er fremkommet yderligere data om den akutte toksicitet af selen, især hos mennesker.

Restkoncentrationsdata

Efter injektion af bariumselenat er restkoncentrationerne af selen i andre væv end injektionsstedet lave, ikke-detekterbare eller i hvert fald langt under et niveau, der giver anledning til problemer vedrørende toksicitet. For injektionsstedet viser alle restkoncentrationsundersøgelser imidlertid samstemmende, at der efter behandling med anbefalede doser af bariumselenat stort set ikke sker nogen depletion af resterne, som forbliver på injektionsstedet i lang tid. På injektionsstedet hos kvæg blev der 30 til 119 dage efter injektion genfundet rester svarende til mellem 77 % og 99 % af de injicerede doser.

I en anden restkoncentrationsundersøgelse anvendtes et produkt indeholdende et farvestof særlig bestemt til markering af injektionsstedet. På trods heraf var restkoncentrationerne på injektionsstedet stærkt varierende, hvad der tyder på, at det faktiske injektionssted ikke kunne lokaliseres nøjagtigt og ensartet ved prøvetagningen. Undersøgelsen viste desuden, at der ét år efter behandlingen var høje koncentrationer af selen på injektionsstedet (op til 53,229 mg/kg).

Trods den langsomme depletion af rester er der fastsat en tilbageholdelsestid på 31 dage for kød og indmad fra kvæg for de pågældende veterinærlægemidler (se bilag I). Det videnskabelige rationale for denne tilbageholdelsestid kendes ikke, da der ikke blev forelagt produktspecifikke restkoncentrationsdata for ovennævnte veterinærlægemidler under denne indbringelsesprocedure.

Toksicitet

Der er ikke fastsat en ADI-værdi for bariumselenat, men for selen foreligger der to forskellige værdier for det maksimale tolerable indtag med henblik på kronisk toksicitet. I CVMP's sammenfatning vedrørende maksimalgrænseværdier af restkoncentrationer ansås 0,6 mg selen /person/dag på daværende tidspunkt for passende. EFSA fastsatte efterfølgende et maksimalt tolerabelt niveau på 0,3 mg selen/person/dag baseret på et niveau uden observerede negative effekter (NOEL) på 850 µg/dag for klinisk selenforgiftning i en undersøgelse hos mennesker.

Vedrørende akut toksicitet henvises til undersøgelser, hvor der er bestemt LD₅₀-værdier. LD₅₀ accepteres principielt ikke som et endepunkt for toksicitetsberegninger med relevans for vurdering af risikoen for forbrugeren, da LD₅₀ bestemmer svær toksicitet (hvor halvdelen af forsøgsdyrene dør). Enhver uønsket effekt, også en mild effekt, er relevant for forbrugersikkerheden; som referencedosis skal derfor anvendes det niveau, hvor der ikke kan forventes negative effekter (NO(A)EL). I dette tilfælde forelå der imidlertid ikke data vedrørende mere følsomme akutte endepunkter for akut toksicitet. LD₅₀-værdierne hos rotter og mus for selenat og selenit ligger typisk i området ca. 1-10 mg/kg kropsvægt. Også humane data viser svære akutte virkninger af selen ved orale doser på 5-22,3 mg selen/kg (som natriumselenit eller natriumselenat) med delvis fatalt udfald.

Den orale biotilgængelighed af selen fra bariumselenat

Der er forelagt data til beregning af den orale biotilgængelighed af selen efter indtagelse af rester af bariumselenat. På grundlag af de data, der forelå på tidspunktet for vurderingen af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, blev det antaget, at der kun ville være en meget lille brøkdel til rådighed. CVMP har nu fået forelagt data fra en *in vitro*-undersøgelse med simulering af betingelserne i menneskets mave-tarmkanal. Undersøgelsen viser, at mindst 5-10 % af det indtagne selen fra bariumselenat er biotilgængeligt, når det er til stede i en sædvanlig fødevarematrix. Dette tal er langt højere end det, der blev forudsat ved fastsættelsen af maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer.

Resultaterne af *in vitro*-undersøgelsen støttes af teoretiske betragtninger baseret på de fysisk-kemiske egenskaber af bariumselenat, som tyder på, der kan være relevante mængder biotilgængeligt selen fra oralt indtaget bariumselenat; en simpel teoretisk beregning baseret på opløselighedsproduktet viser således, at indtagelse af kød fra et injektionssted indeholdende bariumselenat medfører en biotilgængelig eksponering på ca. 15 mg selen (dvs. 3 % af selendosen på injektionsstedet) pr. liter vand i tarmsystemet. Resultatet af denne beregning var en nedre værdi, hvor der ikke var taget hensyn til, at opløseligheden kan øges betydeligt ved lavt pH (i mavesyren) og i tilstedeværelse af sulfationer (gennemsnitsindtag i føden 500 mg/person/dag, (WHO, 2004))^{fn2}.

Antagelsen om en betydelig oral biotilgængelighed støttedes desuden af en *in vivo*-undersøgelse hos får (Archer og Judson, 1994)³. Undersøgelsen hos får viste, at oralt indtaget bariumselenat (i doser på 100 mg eller 250 mg pr. dyr, svarende til dem, der findes på injektionsstedet) blev absorberet/var biotilgængeligt i mave-tarmkanalen. Undersøgelsens design gjorde det dog ikke muligt at beregne den biotilgængelige brøkdel af selen, hvorfor disse data kun er støttende.

Risikokarakterisering

Beregninger af den biotilgængelige selenmængde efter indtagelse af kød fra et injektionssted viser mængder langt over de toksikologiske tærskelværdier. Med udgangspunkt i det maksimale tolerable niveau på 0,3 mg selen/person/dag fastsat af EFSA kan det konkluderes, at den biotilgængelige brøkdel på 5 % (25 mg) fra ét injektionssted medfører en overskridelse af denne referenceværdi med mere end en faktor 80. I betragtning af, at den laveste LD₅₀ er mindre end 10 gange den mulige eksponering af forbrugere, er det indlysende, at selv en brøkdel af et injektionssted kan være toksisk ved indtagelse.

Risikohåndteringsforanstaltninger

Der anvendes på nuværende tidspunkt ingen risikonedsettende tiltag til undgåelse af, at restmængder fra injektionssteder tilføres fødekæden.

Tilbageholdelsestiden på 31 dage garanterer ikke, at restmængder fra injektionsstedet depleteres til et sikkert niveau, da restmængder af bariumselenat forbliver på injektionsstedet i lang tid og ved indtagelse vil tilføre oralt biotilgængeligt selen. På nuværende tidspunkt kan der ikke fastsættes passende tilbageholdelsesperioder for disse veterinærlægemidler.

Umærkede injektionssteder kan ikke tydeligt lokaliseres på alle dyrene, navnlig hvis der går lang tid mellem injektion og slagtning. Når injektionsstedet beliggenhed ikke kan bestemmes med sikkerhed, er restkoncentrationerne stadig ikke sikre ved konsum. Endvidere viser en restkoncentrationsundersøgelse med et produkt indeholdende et særligt farvestof (ferrioxid) til

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

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

markering af injektionsstedet, at injektionsstedet ikke tydeligt kunne lokaliseres på alle dyrene og ikke kunne fjernes fuldstændigt.

Fjernelse af injektionsstedet på slagterierne blev derfor ikke anset for at være en tilstrækkelig risikostyringsforanstaltning, der med sikkerhed forhindrer konsum af væv fra injektionsstedet.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Bariumselenat har en vigtig rolle i behandling og forebyggelse af ernæringsbetinget muskeldystrofi ("white muscle disease"), dårlig reproduktionsydelse og dårlig trivsel som følge af selenmangel.

Af de tilgængelige produkter er depotinjektionsvæsker et bekvemt valg, men der er andre muligheder, herunder:

- injektionsvæsker indeholdende natrium- eller kaliumselenit, der er godkendt til heste, kvæg, får og svin
- langtidsvirkende intraruminale indlæg med natriumselenat, der kun er godkendt til kvæg⁴
- fodertilskud

Disse alternative produkter til behandling og forebyggelse af selenmangelbetingede sygdomme er som følge af deres formulering mindre bekvemme i visse behandlingskrævende tilfælde. Fra et avlsmæssigt synspunkt er det derfor uheldigt at, der ikke rådes over depotinjektionsvæsker med bariumselenat.

De foreliggende oplysninger viser imidlertid, at subkutan indgift af veterinærlægemidler indeholdende bariumselenat medfører betydelig fare for menneskers sundhed på grund af persisterende selenrester på injektionsstedet. De nuværende risikonedsettende foranstaltninger er af ovennævnte grunde ikke egnede til at forhindre risiko for forbrugerne.

I EU tillades ikke skadelige restkoncentrationer i fødevarer over et niveau, der anses for sikkert. De nuværende risikonedsettende foranstaltninger er ikke egnede til at garantere forbrugersikkerheden af fødevarer fra dyr, der er behandlet med depotinjektionsvæsker indeholdende bariumselenat.

Når fordelene for dyrs sundhed ved forebyggelse og behandling af selenmangel afvejes mod risikoen for den offentlige sundhed som følge af restkoncentrationer i fødevarer, anses benefit/risk-forholdet for at være negativt for veterinære depotinjektionsvæsker indeholdende bariumselenat.

CVMP har derfor anbefalet suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser for alle veterinære depotinjektionsvæsker indeholdende bariumselenat, indtil der forelægges data, der dokumenterer forbrugersikkerheden efter anvendelse af produkterne.

4. Fornyet overvejelsesprocedure

Efter CVMP's udtalelse af 10. april 2013 om denne indbringelsesprocedure anmodede Cross Vetpharm Group Limited og Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) om fornyet overvejelse af CVMP's udtalelse. Den detaljerede begrundelse for den fornyede overvejelse blev forelagt den 10. juni 2013.

Begrundelsen for fornyet overvejelse af CVMP's udtalelse af 10. april 2013 rettede sig mod følgende:

- gyldigheden af konklusionen fra *in vitro*-biotilgængelighedsundersøgelsen om, at biotilgængelige rester af bariumselenat kunne udgøre 5-10 % af de samlede rester (højeste tal for laveste koncentrationer)

⁴ Produkterne indeholder desuden kobolt og kobber

- det forhold, at indtagelse af injektionssteder med bariumselenat sjældent vil ske, og at det acceptable daglige indtag (ADI) derfor har tvivlsom sundhedsmæssig relevans som vejledende værdi for forbrugersikkerheden, og at LD₅₀ ville være mere hensigtsmæssig
- risikoen begrænses af, at injektionerne gives subkutan, og desuden er accidental intramuskulær injektion meget usandsynlig
- konklusionerne om biotilgængeligheden hos får fra Archer and Judson (1994)³-undersøgelsen kan ikke umiddelbart ekstrapoleres til mennesker
- risiciene kan mindskes yderligere ved at dele dosen i to injektioner, indgivet på hver side af halsen; i praksis vil risiciene desuden mindskes ved, at embedsdyrlæger på slagterierne vil bemærke pletterne hidrørende fra injektionerne af bariumselenat og sørge for, at de pågældende vævsdele kasseres
- ordninger til lægemiddelovervågning må forventes at føre til opdagelse af alvorlige uønskede virkninger ved konsum af kød med restmængder af bariumselenat. Det forhold, at ingen sådanne hændelser er konstateret, støtter den konklusion, at injektionssteder med bariumselenat ikke er en trussel mod forbrugersikkerheden

CVMP's konklusion efter fornyet overvejelse

CVMP vurderede den detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse, og CVMP's konklusioner om hvert af ovenstående punkter er sammenfattet nedenfor:

- uanset at der blev rejst i en række betænkeligheder vedrørende *in vitro*-biotilgængelighedsundersøgelsen, godtog CVMP undersøgelsens samlede konklusion og anvendte værdien 5 % i sine beregninger af biotilgængelige restmængder. CVMP understregede dog, at konklusioner baseret på denne værdi burde tages med forbehold, da det ikke med sikkerhed kan vides, at den udledte biotilgængelighed giver mulighed for nøjagtig forudsigelse af biotilgængeligheden *in vivo*
- CVMP vedgik, at konsum af injektionssteder med bariumselenat må forventes at være sjælden. For stoffer, for hvilke der ikke er en maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer i muskel, anvendes ADI imidlertid sædvanligvis som referenceværdi ved vurdering af restkoncentrationer på injektionsstedet. Dette er i overensstemmelse med CVMP's retningslinjer for restmængder på injektionsstedet (EMA/CVMP/542/03)⁵. Mens ADI-værdien er baseret på gentagen eksponering, er den alternative tærskelværdi, der foreslås af indehaverne af markedsføringstilladelse (dvs. LD₅₀), desuden ikke hensigtsmæssig, da den repræsenterer den værdi, hvor der forventes 50 % mortalitet. Enhver sundhedsbaseret referenceværdi skal kunne afspejle ikke-alvorlige bivirkninger
- CVMP bemærkede, at retningslinjerne for restkoncentrationer på injektionsstedet gælder uafhængigt af, om injektionen gives subkutan eller intramuskulært
- CVMP konkluderede, at undersøgelsen ved Archer and Judson (1994)³ ikke kunne anvendes til bestemmelse af biotilgængelighed. Det kunne kun konstateres, at denne undersøgelse ikke modsiger *in vitro*-dataene. Biotilgængeligheden på 5 % anses således stadig for passende i forbindelse med restkoncentrationsberegninger
- hvad angår muligheden for at dele dosen i to injektioner og indgive én på hver side af halsen fandt CVMP, at problemerne vedrørende sikre mængder af biotilgængeligt selen ikke løses ved deling i to injektioner. For at sikre, at selenmængden på et enkelt injektionssted ikke er over det beregnede sikre niveau på 0,3 mg/person/dag, ville det maksimalt acceptable volumen for voksent kvæg været 0,12 ml, hvilket ville kræve mere end 80 injektioner til en fuld dosis. Vedrørende

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

kommentarerne om, at injektionsstederne for det aktive stof ville blive skåret fra og kasseret på slagteriet, fandt CVMP, at dette givet ville ske i de tilfælde, hvor injektionsstederne stadig kan lokaliseres, dvs. på et tidligt tidspunkt. Injektionsstederne kan imidlertid ikke forventes at kunne lokaliseres flere måneder eller eventuelt år efter administrationen. Afskæring af injektionsstedet anses derfor ikke at for en fuldt effektiv risikonedsettende foranstaltning

- CVMP vedgik, at ordningerne til lægemiddelovervågning kan forventes at føre til opdagelse af ekstremt alvorlige tilfælde af forgiftning efter anvendelse af veterinærlægemidler indeholdende bariumselenat. Vurdering af forbrugersikkerhedsmæssige betænkeligheder skal imidlertid omfatte alle mulige bivirkninger (ikke kun de sværeste), hvilket ikke kan forventes af ordninger til lægemiddelovervågning. Fravær af lægemiddelovervågningsdata kan hverken i almindelighed eller i dette tilfælde tages som udtryk for fravær af alle uønskede virkninger hos forbrugerne

Efter gennemgang af den samlede dokumentation fra indehaverne af markedsføringstilladelse konkluderede CVMP, at der ikke var tilstrækkelige videnskabelige grunde til at revidere de samlede konklusioner af 10. april 2013 om, at benefit/risk-forholdet for de berørte lægemidler er negativt, og at sådanne veterinærlægemidler kan udgøre en betydelig trussel mod menneskers sundhed på grund af persisterende rester på injektionsstedet.

På grundlag af den reducerede maksimale tolerable grænseværdi (0,3 mg/person/dag) for selen-indtag, de nye oplysninger om biotilgængeligheden af rester og supplerende toksicitetsdata hos mennesker anbefales en revision af udtalelsen om maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer for bariumselenat for at beskytte menneskers sundhed i overensstemmelse med artikel 11 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 af 6. maj 2009.

Begrundelse for afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse og suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP tog i betragtning, at alle restkoncentrationsundersøgelser samstemmende viser, at bariumselenat persisterer på injektionsstedet længe efter behandling med de anbefalede doser, og at der praktisk talt ingen depletering finder sted fra injektionsstedet, hvilket resulterer i høje bariumselenat-koncentrationer på injektionsstedet,
- CVMP tog i betragtning, at de nye oplysninger fra en *in vitro*-undersøgelse med simulering af betingelserne i den menneskelige mave-tarmkanal viser, at mindst 5 % af den indtagne mængde selen fra bariumselenat er biotilgængeligt, når det er til stede i en normal fødevarematrix,
- CVMP tog i betragtning, at der på nuværende tidspunkt ikke findes risikostyringsforanstaltninger med henblik på undgåelse af rester på injektionsstedet, og at der ikke kunne udpeges sådanne foranstaltninger på grund af manglende oplysninger og utilstrækkelige data til at vurdere dem,
- CVMP fandt, at benefit/risk-forholdet for depotinjektionspræparater indeholdende bariumselenat er negativt til alle arter bestemt til levnedsmiddelproduktion, da produkterne kunne udgøre en betydelig trussel mod menneskers sundhed,

anbefalede CVMP afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse og suspendering af markedsføringstilladelserne for depotinjektionsformuleringer indeholdende bariumselenat til alle arter bestemt til levnedsmiddelproduktion (se bilag I).

Betingelsen for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne er beskrevet i bilag III.

Bilag III

Betingelse for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af en referencemedlemsstat, sikrer, at følgende betingelse opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelse:

Indehaverne af markedsføringstilladelse forelægger data og forslag til foranstaltninger, der giver sikkerhed for forbrugerne efter anvendelse af lægemidlerne, herunder:

1. Der skal foreslås passende risikonedbringende foranstaltninger, som underbygges med tilbørlig videnskabelig dokumentation for, at der i fødekæden ikke indgår restmængder af selen i spiseligt væv fra behandlede dyr, herunder injektionsstedet, som indebærer overskridelse af det maksimale tolerable indtag på 0,3 mg/person/dag.

Det bemærkes, at hvis injektionsstedet påtænkes markeret med farve, skal der forelægges passende dokumentation for, at pigmentet forbliver synligt på injektionsstedet i en relevant periode. Dette indebærer, at farvestoffet har samme fordelingsegenskaber og opholdstid som bariumselenat. Som det fremgik af tidligere undersøgelser, persisterer bariumselenat på injektionsstedet i lang tid. Hensigtsmæssigheden af den omfattede periode skal begrundes, og der skal gives vejledning i identifikation og fjernelse af de kontaminerede områder omkring injektionsstedet.