

## **Anhang I**

**Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung, Wartezeit und Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung	Empfohlene Dosierung	Wartezeit
Belgien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Tschechische Republik	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Deutschland <sup>1</sup>	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate LA 5%	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Dänemark	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Estland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspension veistele	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage

<sup>1</sup> Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht erteilt

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung	Empfohlene Dosierung	Wartezeit
Spanien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspension inyectable para bovino	Barium selenate	Injektions- suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Frankreich	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 mg/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Injektions- suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Irland	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irland	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Injektions- suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Irland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektions- suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Litauen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Injektions- suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung	Empfohlene Dosierung	Wartezeit
Lettland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Polen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Rumänien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Slowakei	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage
Schwe-den	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Injektions-suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage

Mitglied- staat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehr- bringen	Name	INN	Darreichungs- form	Stärke	Tierarten	Art der Anwendung	Empfohlene Dosierung	Wartezeit
Großbri- tannien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektions- suspension	50 mg/ml	Rinder	Subkutane Injektion	1 ml pro 50 kg Körpergewicht	Essbare Gewebe: 31 Tage Milch: 0 Tage

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

# **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Formulierungen zur Injektion für alle Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen (siehe Anhang I)**

## **1. Einführung**

Bariumselenat wird in injizierbaren Depotformulierungen von Tierarzneimitteln zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung des Selenmangels bei Rindern und Schafen verwendet. Es wird als subkutane Injektion in einer Dosierung von 1 mg Selen/kg Körpergewicht (KG) verabreicht.

Selen ist sowohl für Tiere als auch für Menschen ein essenzielles Spurenelement. Wenn es im Überschuss aufgenommen wird, ist es jedoch hoch toxisch, wobei das Fenster zwischen lebensnotwendiger und toxischer Dosis sehr klein ist.

Am 14. September 2011 ging eine Mitteilung vom deutschen Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) ein über ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG betreffend alle lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Formulierungen zur Injektion für alle Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen. Deutschland verwies die Angelegenheit an den CVMP wegen schwerwiegender Bedenken die menschliche Gesundheit betreffend im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Rückständen an der Injektionsstelle nach Anwendung von lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimitteln zur Injektion.

Das Befassungsverfahren wurde am 15. September 2011 eingeleitet. Das Verfahren bezog drei Tierarzneimittel mit 18 Genehmigungen für das Inverkehrbringen ein, die national erteilt wurden oder für die Anträge im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens laufen. Das dezentralisierte Verfahren wurde während des Befassungsverfahrens abgeschlossen und die daraus hervorgegangenen nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden außer in Deutschland erteilt. Es sollte angemerkt werden, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für ein Tierarzneimittel, das zur Anwendung bei Schafen zugelassen wurde, während des Befassungsverfahrens vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen freiwillig zurückgezogen wurden. Dieses Tierarzneimittel wurde dementsprechend aus dem Befassungsverfahren ausgeschlossen. Die dem CVMP verfügbar gemachten Daten zu dem Tierarzneimittel wurden jedoch in dieser Beurteilung berücksichtigt. Daher gibt es nach Wissen des CVMP derzeit keine zugelassenen lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimittel zur Injektion zur Anwendung in der Zieltierart Schaf.

Die vollständige Auflistung aller Tierarzneimittel, die in dieses Befassungsverfahren aufgenommen wurden, ist im Anhang I oben aufgeführt.

## **2. Diskussion**

Die vom Befassungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel werden als einzelne subkutane Injektionen verabreicht und enthalten 177,48 mg Bariumselenat/ml Injektionssuspension, entsprechend 50 mg Selen. Rinder werden mit einer Dosierung von 1 mg Selen/kg KG behandelt, was Dosen von 2 ml bei Kälbern (d. h. 355 mg Bariumselenat, entsprechend 100 mg Selen) und bis zu 10 ml bei ausgewachsenen Rindern (d. h. 1 775 mg Bariumselenat, entsprechend 500 mg Selen) ergibt.

### **Hintergrund (Rückstandshöchstmenge)**

Im Jahr 1999 hatte der CVMP Bariumselenat bereits im Zusammenhang mit einem Antrag auf Festlegung von Rückstandshöchstmengen gemäß Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 bewertet. Im Jahr 2000 wurde Bariumselenat gemäß einer Empfehlung des CVMP in Anhang II zu Verordnung (EWG)

Nr. 2377/90 für Rinder und Schafe aufgenommen und ist nach Umsetzung von Verordnung (EG) Nr. 470/2009, die Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 ersetzt, in Tabelle 1 des Anhangs zu Verordnung (EU) Nr. 37/2010 für Rinder und Schafe als Substanz aufgeführt, für die eine festgelegte Rückstandshöchstmenge (MRL) nicht erforderlich ist. Diese Bewertung stützte sich auf einen geschätzten Wert von 0,6 mg Selen/Person pro Tag (10 µg/kg KG) für die zulässige tägliche Höchstdosis beim Menschen und die Annahme, dass die Bioverfügbarkeit von oral aufgenommenem Bariumselenat gering ist (obwohl keine quantitative Bestimmung durchgeführt wurde). Die zu Rückständen vorliegenden Daten wiesen darauf hin, dass praktisch keine Depletion des Bariumselenats an der Injektionsstelle stattfindet. Im zusammenfassenden MRL-Bericht wurde jedoch darauf hingewiesen, dass Maßnahmen getroffen werden sollten, um zu verhindern, dass Injektionsstellen verzehrt werden.

Die zulässige Höchstdosis für die Aufnahme von Selen wurde in der EU vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss (SCF) (im Jahr 2000) auf den niedrigeren Wert von 0,3 mg Selen/Person pro Tag (5 µg/kg KG) festgelegt und im Jahr 2006 vom Gremium für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien (NDA) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bestätigt. Darüber hinaus liegen mittlerweile umfangreichere Daten zur Beurteilung der oralen Bioverfügbarkeit von Selen aus Bariumselenat sowie seiner wahrscheinlichen Aufnahme- und Toxizitätspfade nach oraler Einnahme vor. Des Weiteren sind nun zusätzliche Daten über akute Selentoxizität, insbesondere beim Menschen, verfügbar.

#### **Daten zu Rückständen**

Nach der Injektion von Bariumselenat sind die Selen-Rückstände in Geweben, die nicht an der Injektionsstelle liegen, niedrig oder nicht nachweisbar oder liegen mindestens weit unter den Spiegeln, die zu toxikologischen Bedenken führen würden. Bezüglich der Injektionsstelle zeigen jedoch alle Rückstandsdepletionsstudien übereinstimmend, dass nach einer Behandlung mit Bariumselenat in der empfohlenen Dosierung praktisch keine Depletion der Rückstände stattfindet, sondern diese für lange Zeit an der Injektionsstelle verbleiben. Die bei Rindern an der Injektionsstelle wiedergefundene Menge an Rückständen betrug von Tag 30 bis Tag 119 nach der Injektion 77 % bis 99 % der injizierten Dosis.

In einer weiteren Rückstandsdepletionsstudie wurde ein Produkt mit einem Farbstoff verwendet, das spezifisch der Markierung der Injektionsstelle diente. Trotzdem variierten die Spiegel der Rückstände an der Injektionsstelle stark, was darauf hinweist, dass bei der Probenahme die tatsächliche Injektionsstelle nicht akkurat und konsistent festgestellt wurde. Die Studie zeigte auch, dass sogar ein Jahr nach der Behandlung noch hohe Mengen an Selen an der Injektionsstelle gefunden wurden (bis zu 53 229 mg/kg).

Trotz der niedrigen Rückstandsdepletionsrate wurde für die betroffenen Tierarzneimittel eine Wartezeit von 31 Tagen für essbare Gewebe von Rindern festgelegt (siehe Anhang I). Die wissenschaftliche Begründung für diese Wartezeit ist nicht bekannt, da in diesem Befassungsverfahren keine Tierarzneimittel-spezifischen Daten zur Rückstandsdepletion für die oben erwähnten Tierarzneimittel vorgelegt wurden.

#### **Toxizität**

Es wurde keine zulässige Tagesdosis (ADI) für Bariumselenat festgelegt. Es sind jedoch zwei verschiedene zulässige Höchstdosen für die Aufnahme von Selen für eine chronische Toxizität verfügbar. Im zusammenfassenden MRL-Bericht des CVMP wurde damals ein Wert von 0,6 mg Selen/Person pro Tag als angemessen erachtet. Die EFSA legte daraufhin auf Grundlage eines *No Observed Effect Level* (NOEL) von 850 µg/Tag für klinische Selenose in einer Studie beim Menschen eine zulässige Höchstdosis von 0,3 mg Selen/Person pro Tag fest.

In Bezug auf akute Toxizität wird auf Studien, in denen die LD<sub>50</sub>-Werte gemessen wurden, Bezug genommen. Grundsätzlich ist LD<sub>50</sub> nicht als ein Endpunkt akzeptiert, auf Grundlage dessen Berechnungen zur Abschätzung der für eine Beurteilung des Verbraucherrisikos relevanten Toxizität vorgenommen werden, wobei bestätigt wird, dass die LD<sub>50</sub> ein sehr schwerwiegender Endpunkt ist (da die Hälfte der Testtiere stirbt). Bezüglich der Verbrauchersicherheit sind alle Nebenwirkungen, auch leichte, relevant und daher gilt die Referenzdosis als der Spiegel, bei dem keine Nebenwirkungen (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) zu erwarten sind. Allerdings waren in diesem Fall keine Daten zur akuten Toxizität unter Verwendung sensiblerer akuter Endpunkte verfügbar. Die LD<sub>50</sub> bei Ratten und Mäusen liegen für Selenat und Selenit typischerweise bei etwa 1 mg/kg KG bis 10 mg/kg KG. Auch Daten zum Menschen liefern Belege für schwerwiegende akute Wirkungen von Selen bei oralen Dosispiegeln von 5 mg bis 22,3 mg Selen/kg KG (als Natrium-Selenit oder Natrium-Selenat) mit teils tödlichem Ausgang.

### **Orale Bioverfügbarkeit des Selens in Bariumselenat**

Es wurden Daten zur Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit von Selen nach Aufnahme von Rückständen von Bariumselenat vorgelegt. Auf Grundlage der Daten, die zum Zeitpunkt der MRL-Bewertung verfügbar waren, wurde angenommen, dass die verfügbare Fraktion sehr niedrig ist. Dem CVMP wurden nun Daten aus einer *In-vitro*-Studie vorgelegt, welche die Bedingungen im menschlichen Magen-Darm-Trakt simulierte. Diese Studie weist darauf hin, dass mindestens 5 % bis 10 % des aufgenommenen Selens aus Bariumselenat bioverfügbar sind, wenn sie in einer normalen Nahrungsmittelmatrix vorliegen. Diese Zahl ist viel höher als zum Zeitpunkt der Verabschiedung des MRL-Beschlusses vermutet.

Die Befunde der *In-vitro*-Studie werden von theoretischen Überlegungen unterstützt, die auf den physikalisch-chemischen Eigenschaften von Bariumselenat beruhen, was darauf hinweist, dass aus oral zugeführtem Bariumselenat relevante Mengen von Selen bioverfügbar sind. Das heißt, die Aufnahme von Rückständen aus einer Injektionsstelle würde einfachen theoretischen Schätzungen auf der Grundlage der Löslichkeitsproduktkonstante zufolge zu einer Exposition gegenüber etwa 15 mg Selen (d. h. 3 % der Selendosis an der Injektionsstelle) pro Liter Wasser im Darmtrakt führen. Bei dieser vorsichtigen Schätzung wurde nicht berücksichtigt, dass die Löslichkeit bei saurem pH-Wert (Magensäure) und in Anwesenheit von Sulfationen (durchschnittliche Aufnahme über die Nahrung: 500 mg/Person pro Tag (WHO, 2004))<sup>2</sup> deutlich höher sein kann.

Der Hinweis auf eine signifikante orale Bioverfügbarkeit wurde auch von einer *In-vivo*-Studie an Schafen unterstützt (Archer und Judson, 1994)<sup>3</sup>. Die Studie zeigte, dass oral zugeführtes Bariumselenat (Dosen von 100 mg oder 250 mg pro Tier, ähnlich den Dosen, die an Injektionsstellen vorliegen) im Magen-Darm-Trakt resorbiert wurde bzw. bioverfügbar war. Das Studiendesign ließ jedoch keine Abschätzung der bioverfügbaren Selen-Fraktion zu und daher sind diese Daten nur unterstützend.

### **Risikoabschätzung**

Vergleiche der geschätzten bioverfügbaren Dosen von Selen nach Verzehr einer Injektionsstelle zeigen, dass die Mengen an Selen die toxikologischen Grenzen weit überschreiten. Unter Verwendung der von der EFSA festgelegten zulässigen Höchstdosis von 0,3 mg Selen/Person pro Tag wird geschlussfolgert, dass die bioverfügbare Fraktion von 5 % (25 mg) einer Injektionsstelle den Referenzwert um mehr als das 80-Fache überschreitet. Angesichts dessen, dass die niedrigste LD<sub>50</sub> weniger als das 10-Fache der

---

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

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

möglichen Verbraucherexposition beträgt, ist es offensichtlich, dass auch eine Fraktion einer Injektionsstelle bei Verzehr zu Toxizität führen kann.

### **Risikomanagementmaßnahmen**

Angemessene Risikominderungsmaßnahmen zur Verhinderung, dass Rückstände an Injektionsstellen in die Lebensmittelkette gelangen, wurden bisher nicht eingeführt.

Eine Wartezeit von 31 Tagen kann die Depletion von Rückständen an Injektionsstellen auf sichere Konzentrationen nicht garantieren, da Bariumselenatrückstände über lange Zeiträume an der Injektionsstelle verbleiben und bei Aufnahme oral bioverfügbares Selen liefern würde. Derzeit können keine geeigneten Wartezeiten für diese Tierarzneimittel festgelegt werden.

Ungekennzeichnete Injektionsstellen sind nicht bei allen Tieren eindeutig zu erkennen, insbesondere wenn zwischen der Injektion und der Schlachtung viel Zeit vergeht. Auch wenn die Injektionsstellen nicht mehr sichtbar sind, stellen die verbliebenen Rückstände immer noch eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit dar. In zusätzlichen Daten, die mithilfe eines Produkts gewonnen wurden, das einen Farbstoff zur Markierung der Injektionsstelle (Eisenoxid) enthielt, waren die Injektionsstellen nicht bei allen Tieren eindeutig zu erkennen und konnten somit nicht vollständig entfernt werden.

Daher wird die Entfernung der Injektionsstellen in Schlachthäusern nicht als hinreichende Risikomanagementmaßnahme zur zuverlässigen Verhinderung des Verzehrs von Gewebe von Injektionsstellen erachtet.

## **3. Nutzen-Risiko-Bewertung**

Bariumselenat erfüllt eine wichtige Aufgabe bei der Behandlung und Prävention der nutritiven Muskeldystrophie (Weißmuskelkrankheit), mangelnder reproduktiver Leistungsfähigkeit und schlechten Gedeihens infolge von Selenmangel.

Unter den verfügbaren Tierarzneimitteln bilden lang wirkende Formulierungen zur Injektion eine geeignete Alternative, jedoch bestehen auch andere Möglichkeiten, wie etwa:

- Injektionslösungen, die Natrium- oder Kaliumselenit enthalten und für Pferde, Rinder, Schafe und Schweine zugelassen sind;
- lang wirkende intraruminale Systeme, die Natriumselenat enthalten und nur für Rinder zugelassen sind<sup>4</sup>;
- Futtersupplemente.

Aufgrund ihrer Formulierungen sind diese alternativen Tierarzneimittel zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen im Zusammenhang mit Selenmangel in einigen Fällen, in denen eine Behandlung erforderlich ist, weniger geeignet. Daher wäre es aus viehzüchterischer Perspektive bedauerlich, wenn die lang wirkende Bariumselenat enthaltende Formulierung zur Injektion nicht erhältlich wäre.

Die verfügbaren Daten zeigen jedoch, dass der Einsatz von Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimitteln, die subkutan injiziert werden, aufgrund der persistent vorhandenen Bariumselenat-Rückstände an der Injektionsstelle ein erhebliches Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt. Die derzeit angewandten Risikominderungsmaßnahmen sind aus den oben dargestellten Gründen nicht geeignet, eine Gefährdung der Verbraucher auszuschließen.

---

<sup>4</sup> Tierarzneimittel, die auch Kobalt und Kupfer enthalten;

In der EU ist das Vorhandensein schädlicher Rückstände in Lebensmitteln in Konzentrationen über den als sicher erachteten Spiegeln nicht zulässig. Die derzeit bestehenden Risikominderungsmaßnahmen sind nicht geeignet, um die Verbrauchersicherheit von Lebensmitteln sicherzustellen, die von Tieren stammen, die mit lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimitteln zur Injektion behandelt wurden.

Bei Abwägung des Nutzens für die Tiergesundheit zur Prävention und Behandlung von Selenmangel gegenüber dem Risiko für die öffentliche Gesundheit aufgrund von Rückständen in Lebensmitteln ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimitteln zur Injektion als negativ zu erachten.

Daher empfiehlt der CVMP, die bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller lang wirkenden Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimittel zur Injektion auszusetzen, bis Daten vorgelegt werden, welche die Verbrauchersicherheit nach Einsatz der Tierarzneimittel versichern.

## 4. Überprüfungsverfahren

Nach Vorlage des Gutachtens über dieses Befassungsverfahren durch den CVMP am 10. April 2013 beantragten Cross Vetpharm Group Limited und Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) eine Überprüfung dieses CVMP-Gutachtens. Die ausführliche Begründung für die Beantragung einer Überprüfung wurde am 10. Juni 2013 vorgelegt.

Die Begründung für die Beantragung einer Überprüfung des CVMP-Gutachtens vom 10. April 2013 konzentrierte sich auf die folgenden Argumente:

- Die Gültigkeit der Schlussfolgerung aus der *In-vitro*-Untersuchung zur Bioverfügbarkeit, dass der bioverfügbare Anteil von Bariumselenatrückständen 5-10 % der gesamten Rückstände ausmacht (der höhere Wert gilt für geringere Konzentrationen), ist fraglich.
- Der Verzehr von Bariumselenatinjektionsstellen ist ein seltenes Ereignis und die Anwendung der zulässigen Tagesdosis (ADI) als relevanter gesundheitsbezogener Richtwert bei der Bewertung von Bedenken in Bezug auf die Verbrauchersicherheit daher fraglich. Die berechnete LD<sub>50</sub> wäre ein besser geeigneter Wert.
- Das Risiko ist aufgrund der subkutanen Verabreichung der Injektionen begrenzt, und versehentliche intramuskuläre Injektionen sind sehr unwahrscheinlich.
- Die in der Studie von Archer und Judson (1994)<sup>3</sup> gezogenen Schlüsse zur Bioverfügbarkeit bei Schafen können nicht ohne Weiteres auf Menschen übertragen werden.
- Das Risiko kann weiter vermindert werden, indem die Gabe auf zwei Injektionen aufgeteilt wird, die in gegenüberliegende Seiten des Nackens injiziert werden. In der Praxis wird das Risiko auch dadurch gesenkt, dass die in Schlachthäusern arbeitenden amtlichen Veterinäre die durch die Bariumselenatinjektion verursachten Flecken sehen und sicherstellen können, dass die betreffenden Gewebebereiche entsorgt werden.
- Es ist zu erwarten, dass schwerwiegende Nebenwirkungen des Verzehrs von Fleisch, das Bariumselenatrückstände enthält, mithilfe von Pharmakovigilanzsystemen erkannt werden; die Tatsache, dass solche Ereignisse nicht beobachtet wurden, lässt den Schluss zu, dass Bariumselenatinjektionsstellen keine Bedrohung für die Sicherheit der Verbraucher darstellen.

### Schlussfolgerungen des CVMP nach der Überprüfung

Der CVMP bewertete die ausführliche Begründung für die Überprüfung. Die Schlussfolgerungen des CVMP in Bezug auf die obigen einzelnen Punkte sind nachstehend zusammengefasst:

- Es wurden zwar einige Bedenken bezüglich der *In-vitro*-Studie zur Bioverfügbarkeit vorgebracht, der CVMP schloss sich jedoch dem Ergebnis der Studie insgesamt an und verwendete bei seinen Berechnungen zu bioverfügbaren Rückständen einen Wert von 5 %. Der CVMP hob jedoch hervor, dass die auf diesem Wert basierenden Schlussfolgerungen mit Vorsicht behandelt werden sollten, da nicht sicher ist, wie genau dieser für die Bioverfügbarkeit *in vitro* abgeleitete Wert die Bioverfügbarkeit *in vivo* wiedergibt.
- Der CVMP stimmte der Einschätzung zu, dass der Verzehr von Bariumselenatinjektionsstellen wahrscheinlich ein seltenes Ereignis ist. Jedoch wird in Übereinstimmung mit der CVMP-Leitlinie zu Rückständen an Injektionsstellen (EMA/CVMP/542/03)<sup>5</sup> bei Substanzen, für die es keine festgelegte Rückstandshöchstmenge für Muskeln gibt, bei der Bewertung von Rückständen an Injektionsstellen normalerweise der ADI-Wert als Referenzwert verwendet. Zwar ist es richtig, dass der ADI-Wert für wiederholte Exposition gilt, jedoch ist die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Alternative, d. h. die LD<sub>50</sub>, ungeeignet, da diese den Wert repräsentiert, bei dem mit 50 % Mortalität zu rechnen ist. Jeder gesundheitsrelevante Referenzwert muss nicht schwerwiegende Nebenwirkungen widerspiegeln können.
- Der CVMP merkte an, dass die Leitlinie zu Rückständen an Injektionsstellen unabhängig davon angewendet wird, ob die Injektion subkutan oder intramuskulär erfolgt.
- Der CVMP kam zu dem Schluss, dass die Arbeit von Archer und Judson (1994)<sup>3</sup> nicht zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit herangezogen werden kann. Sie kann nur insofern berücksichtigt werden, als die in dieser Studie erarbeiteten Daten den *In-vitro*-Daten nicht widersprechen. Daher ist eine Bioverfügbarkeit von 5 % immer noch als für die Berechnung von Rückstandsmengen geeignet anzusehen.
- Im Hinblick auf die Möglichkeit, die Dosis auf zwei Gaben aufzuteilen und diese auf gegenüberliegenden Seiten des Nackens zu injizieren, war der CVMP der Auffassung, dass die Probleme im Zusammenhang mit bioverfügbarem Selen durch die Aufteilung auf zwei Injektionen nicht zu lösen sind. Um sicherzustellen, dass der Selenspiegel bei einer einzelnen Injektion die geschätzte sichere Konzentration von 0,3 mg Selen/Person pro Tag nicht überschreitet, wäre das maximale akzeptable Volumen für ausgewachsene Rinder 0,12 ml und es wären 80 Injektionen für eine volle Dosis erforderlich. Bezüglich des Kommentars, dass Bariumselenatinjektionsstellen im Schlachthaus entfernt und verworfen werden, vertrat der CVMP die Ansicht, dass dies zwar der Fall sein mag, wenn eine Injektionsstelle gut sichtbar ist, d. h. zu einem frühen Zeitpunkt. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass alle fraglichen Injektionsstellen nach Monaten oder möglicherweise Jahren der Verabreichung erkannt werden, weshalb die Entfernung der Injektionsstelle nicht als effektive Risikominderungsmaßnahme anzusehen ist.
- Der CVMP stimmte der Argumentation zu, dass eine Erkennung sehr schwerer Fälle von Vergiftungen infolge der Verwendung von Bariumselenat enthaltenden Tierarzneimitteln durch Pharmakovigilanzsysteme zu erwarten ist. Bei der Bewertung von Bedenken im Hinblick auf die Verbrauchersicherheit müssen jedoch alle denkbaren Nebenwirkungen (und nicht nur die schwersten) berücksichtigt werden, auch solche, die durch Pharmakovigilanzsysteme möglicherweise nicht erfasst werden. Generell kann sich, so wie auch in diesem Fall, der Umgang mit Bedenken hinsichtlich der Verbrauchersicherheit im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln nicht allein am Fehlen von Pharmakovigilanzdaten orientieren.

Nach Prüfung aller von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Unterlagen gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass keine ausreichenden wissenschaftlichen Gründe

---

<sup>5</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf)

vorliegen, sein Gutachten vom 10. April 2013 zu revidieren, in dem die Schlussfolgerung vertreten wurde, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betreffenden Tierarzneimittel negativ ist und dass diese aufgrund der persistent vorhandenen Bariumselenat-Rückstände an der Injektionsstelle ein erhebliches Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen können.

Auf der Grundlage der niedrigeren zulässigen Höchstdosis (0,3 mg/Person pro Tag) für die Aufnahme von Selen, der neuen Daten zur Bioverfügbarkeit von Rückständen und der zusätzlichen Daten zur Toxizität beim Menschen wird zum Schutz der menschlichen Gesundheit in Übereinstimmung mit Artikel 11 der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 eine Überprüfung des Gutachtens zu Rückstandshöchstmengen für Bariumselenat empfohlen.

## **Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP kam zu der Auffassung, dass alle Rückstandsdepletionsstudien übereinstimmend zeigen, dass nach Behandlung mit Bariumselenat in der empfohlenen Dosierung Rückstände über längere Zeiträume nach der Behandlung an der Injektionsstelle verbleiben und dass praktisch keine Depletion dieser Rückstände an der Injektionsstelle stattfindet, was zu einem hohen Gehalt von Bariumselenat an der Injektionsstelle führt.
- Der CVMP war der Auffassung, dass auf Grundlage der neuen Informationen aus einer *In-vitro*-Studie, welche die Bedingungen im menschlichen Magen-Darm-Trakt simulierte, mindestens 5 % des aufgenommenen Selens aus Bariumselenat bioverfügbar sind, wenn sie in einer normalen Nahrungsmittelmatrix vorliegen.
- Der CVMP stellte fest, dass bislang keine Risikomanagementmaßnahmen zur Vermeidung von Rückständen an Injektionsstellen eingeführt wurden und auch in diesem Verfahren aufgrund des Mangels an Informationen und ausreichenden Daten zur Evaluation solcher Maßnahmen nicht ermittelt werden konnten.
- Der CVMP vertrat die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für lang wirkende Bariumselenat enthaltende Formulierungen zur Injektion für alle der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten negativ ist, da diese Präparate ein erhebliches Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen können –

empfiehlt der CVMP die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen für lang wirkende Bariumselenat enthaltende Formulierungen zur Injektion für alle der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten (siehe Anhang I).

Die Auflage für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ist in Anhang III dargelegt.

## Anhang III

### **Auflage für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Die zuständigen nationalen Behörden, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, stellen sicher, dass die folgende Auflage von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen erfüllt wird:

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schlagen Maßnahmen vor, gestützt durch entsprechende, gleichzeitig eingereichte Daten, die die Verbrauchersicherheit bei Verwendung der betreffenden Tierarzneimittel gewährleisten, insbesondere:

1. Es müssen geeignete Risikominderungsmaßnahmen vorgeschlagen und deren Wirksamkeit durch geeignete wissenschaftliche Daten belegt werden, aus denen hervorgeht, dass Selenrückstände in essbaren Geweben behandelter Tiere, einschließlich der Injektionsstellen, die die zulässige Höchstdosis für die Aufnahme von 0,3 mg/Person pro Tag überschreiten, nicht in die Lebensmittelkette gelangen.

Folgendes ist zu beachten: Für den Fall, dass die Anfärbung von Injektionsstellen mit einem Farbstoff vorgeschlagen wird, müssen geeignete Daten vorgelegt werden, die bestätigen, dass das Pigment über einen ausreichenden Zeitraum an der Injektionsstelle sichtbar vorhanden bleibt. Dies schließt ein, dass der Farbstoff dasselbe Verteilungsverhalten und dieselbe Verweilzeit aufweist wie Bariumselenat. Wie frühere Studien zeigen, verbleibt Bariumselenat für lange Zeit an der Injektionsstelle. Die Eignung des abgedeckten Zeitraums muss gerechtfertigt werden und es müssen Vorschläge zur Erkennung und Entfernung der kontaminierten Injektionsstelle vorgelegt werden.