

## **Annexe I**

**Liste des noms, formes pharmaceutiques, concentrations des médicaments vétérinaires, espèces animales, voie d'administration, temps d'attente et titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans les États membres**

État membre (UE/EEE)	Demandeur / Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
Belgique	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Irlande	selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
République tchèque	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Allemagne <sup>1</sup>	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate LA 5%	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Danemark	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Estonie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour

<sup>1</sup> Autorisation de mise sur le marché non octroyée

État membre (UE/EEE)	Demandeur / Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
Espagne	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jours
France	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Irlande	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irlande	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 mg Se/kg de poids corporel correspondant à: Bovins (adultes) : 6-10 ml Bovins (jeunes) : 3-8 ml Veaux : 1-2 ml	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Irlande	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour

État membre (UE/EEE)	Demandeur / Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
Lituanie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Lettonie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Pologne	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Roumanie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Slovaquie	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour

État membre (UE/EEE)	Demandeur / Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Concentration	Espèces animales	Voie d'administration	Dose recommandée	Temps d'attente
Suède	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour
Royaume-Uni	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Irlande	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspension injectable	50 mg/ml	Bovins	Injection sous-cutanée	1 ml pour 50 kg de poids corporel	Viande et abats : 31 jours Lait : Zéro jour

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs du refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et de la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes**

# Résumé général de l'évaluation scientifique des formulations injectables à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum pour toutes les espèces productrices de denrées alimentaires (*voir annexe I*)

## 1. Introduction

Le sélénate de baryum est utilisé dans des médicaments vétérinaires injectables à libération lente pour un usage thérapeutique et prophylactique en présence de carences en sélénium chez les bovins et les ovins. Il est administré par injection sous-cutanée à une dose de 1 mg de sélénium/kg de poids corporel.

Le sélénium est un oligo-élément essentiel pour les animaux et pour les humains, mais il est hautement toxique s'il est pris en excès; la marge entre les doses vitales et toxiques est très faible.

Le 14 septembre 2011, l'Office fédéral de protection du consommateur et de sécurité alimentaire de l'Allemagne a soumis une notification pour une procédure de saisine en vertu de l'article 35 de la directive 2001/82/CE concernant toutes les formulations injectables à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum pour toutes les espèces productrices de denrées alimentaires. L'Allemagne a renvoyé l'affaire au CVMP en raison de risques graves pour la santé humaine liés à l'exposition aux résidus au site d'injection résultant de l'emploi de médicaments vétérinaires injectables contenant du sélénate de baryum à longue durée d'action.

La procédure de saisine a débuté le 15 septembre 2011. Elle concernait 3 médicaments vétérinaires avec 18 autorisations de mise sur le marché délivrées au niveau national ou faisant l'objet de demandes en cours dans le cadre d'une procédure décentralisée. La procédure décentralisée a pris fin pendant la procédure de saisine et les autorisations nationales de mise sur le marché résultantes ont été accordées, sauf en Allemagne. Il convient de noter que pendant la procédure de saisine, les autorisations de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire autorisé pour une utilisation chez les ovins ont été volontairement retirées par le titulaire des autorisations de mise sur le marché. Ce produit a été exclu de la procédure de saisine en conséquence, mais les données mises à la disposition du CVMP concernant le produit ont été prises en compte dans la présente évaluation. Ainsi, à la connaissance du CVMP, il n'y a actuellement aucun produit injectable à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum autorisé pour une utilisation chez les espèces cibles ovines.

La liste complète de tous les médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine figure à l'annexe I ci-dessus.

## 2. Discussion

Les médicaments vétérinaires concernés par la saisine sont administrés par injections sous-cutanées uniques et contiennent 177,48 mg de sélénate de baryum/ml de suspension injectable, équivalant à 50 mg de sélénium. Les bovins sont traités à la dose de 1 mg de sélénium/kg de poids corporel, ce qui correspond à des doses de 2 ml pour les veaux (c.-à-d. 355 mg de sélénate de baryum correspondant à 100 mg de sélénium) et jusqu'à 10 ml pour les bovins adultes (c.-à-d. 1 775 mg de sélénate de baryum correspondant à 500 mg de sélénium).

### Contexte (statut LMR)

En 1999, le CVMP a évalué le sélénate de baryum dans le cadre d'une demande de fixation de limites maximales de résidus en vertu du règlement (CEE) n° 2377/90. En 2000, à la suite de la recommandation du CVMP, le sélénate de baryum a été inclus dans l'Annexe II du règlement (CEE)

n° 2377/90 pour les espèces bovines et ovines et, à la suite de la mise en œuvre du règlement (CE) n° 470/2009 remplaçant le règlement (CE) n° 2377/90, il est inclus dans le tableau 1 de l'Annexe du règlement (CE) n° 37/2010 pour les espèces bovines et ovines, sans limite maximale de résidus (LMR) requise. Cette évaluation était basée sur un apport maximal tolérable quotidien estimé chez l'homme à 0,6 mg de sélénium/personne/jour (10 µg/kg de poids corporel) et l'hypothèse que la biodisponibilité orale de sélénium à partir du sélénate de baryum serait très faible (bien qu'aucune estimation quantitative n'ait été réalisée). Les données disponibles sur les résidus ont indiqué qu'il n'y a quasiment aucune déplétion du sélénate de baryum au site d'injection. Il a été noté dans le rapport de synthèse des LMR que des mesures doivent être mises en place pour éviter la consommation des sites d'injection.

L'apport maximal tolérable en sélénium a été fixé dans l'Union européenne par le comité scientifique de l'alimentation humaine (en 2000) à un niveau inférieur de 0,3 mg de sélénium/personne/jour (5 µg/kg de poids corporel) et a été confirmé en 2006 par le groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies (NDA) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). En outre, la base de données pour l'évaluation de la biodisponibilité orale du sélénium provenant du sélénate de baryum, son absorption probable et ses voies de toxicité après ingestion orale, est devenue plus complète et des données supplémentaires sur la toxicité aiguë du sélénium, en particulier chez l'homme, ont été produites.

### **Données sur les résidus**

Après injection de sélénate de baryum, les résidus de sélénium dans les tissus autres que le site d'injection sont faibles, indétectables ou du moins bien inférieurs à tout niveau posant un problème toxicologique. Toutefois, pour le site d'injection, toutes les études de déplétion des résidus montrent systématiquement qu'à la suite d'un traitement aux doses recommandées de sélénate de baryum, il n'y a pratiquement pas de déplétion des résidus, qui persistent au niveau du site d'injection pendant une période prolongée. Les résidus récupérés au site d'injection chez les bovins étaient de l'ordre de 77 à 99 % des doses injectées de 30 à 119 jours après l'injection.

Dans une autre étude de déplétion des résidus, un produit avec un colorant visant spécifiquement à marquer le site d'injection a été utilisé. Malgré cela, les niveaux de résidus au site d'injection variaient fortement, suggérant que l'échantillonnage n'avait pas permis d'identifier le vrai site d'injection de façon précise et cohérente. L'étude a également montré que même un an après le traitement, des quantités élevées de sélénium étaient retrouvées au site d'injection (jusqu'à 53,229 mg/kg).

Malgré le faible taux de déplétion des résidus, un temps d'attente de 31 jours pour la viande et les abats de bovins a été fixé pour les médicaments vétérinaires concernés (voir Annexe I). La logique scientifique de ce temps d'attente n'est pas connue, car aucune donnée de déplétion des résidus spécifique du produit pour les médicaments vétérinaires susmentionnés n'a été fournie dans cette procédure de saisine.

### **Toxicité**

Aucune DJA n'a été fixée pour le sélénate de baryum, mais deux limites supérieures tolérables différentes sont disponibles pour l'apport de sélénium en ce qui concerne la toxicité chronique. Dans le rapport de synthèse des LMR du CVMP, un chiffre de 0,6 mg de sélénium/personne/jour a été considéré à ce moment-là comme approprié. L'EFSA a par conséquent fixé l'apport maximal tolérable à 0,3 mg de sélénium/personne/jour sur la base d'une dose sans effet observé (NOEL) de 850 µg/jour pour la sélénose clinique dans une étude menée chez l'homme.

Concernant la toxicité aiguë, il est fait référence à des études mesurant des valeurs de DL<sub>50</sub>. En principe, la DL<sub>50</sub> n'est pas acceptée comme critère d'évaluation à partir duquel sont effectués les calculs pour estimer la toxicité pertinente concernant les évaluations des risques pour le consommateur, la DL<sub>50</sub> étant reconnue comme un critère très sévère (pour lequel la moitié des

animaux inclus dans l'essai meurent). Pour la sécurité du consommateur, tous les effets indésirables, même légers, sont importants et la dose de référence à prendre en compte est par conséquent le niveau auquel aucun effet indésirable [NO(A)EL] ne peut être attendu. Cependant, dans le cas présent, aucune donnée sur la toxicité aiguë utilisant des critères aigus plus sensibles n'était disponible. Les DL<sub>50</sub> chez le rat et la souris pour le sélénate et le sélénite sont généralement de l'ordre de 1 à 10 mg/kg de poids corporel. Des données humaines apportent également des preuves d'effets aigus sévères du sélénium à des niveaux de dose orale de 5 mg à 22,3 mg de sélénium/kg (sous forme de sélénite de sodium ou de sélénate de sodium), avec, en partie, des issues fatales.

### **Biodisponibilité orale du sélénium à partir du sélénate de baryum**

Des données ont été fournies pour estimer la biodisponibilité orale du sélénium après ingestion de résidus de sélénate de baryum. Sur la base des données disponibles au moment de l'évaluation des LMR, il a été supposé que la fraction disponible serait très faible. Depuis, des données issues d'une étude *in vitro* simulant les conditions prévalant dans le tractus gastro-intestinal humain ont été présentées au CVMP. Cette étude indique qu'au moins 5 à 10 % du sélénium ingéré à partir du sélénate de baryum est biodisponible quand il est présent dans une matrice alimentaire normale. Ce chiffre est beaucoup plus élevé que ce qui était supposé lorsque la décision relative à la LMR a été prise.

Les résultats de l'étude *in vitro* sont étayés par des considérations théoriques fondées sur des propriétés physico-chimiques du sélénate de baryum, indiquant que des quantités importantes de sélénium pourraient être biodisponibles à partir de sélénate de baryum ingéré par voie orale, c'est-à-dire que l'ingestion de résidus provenant d'un site d'injection conduirait, par simple estimation théorique basée sur la constante de solubilité du produit, à une exposition biodisponible d'environ 15 mg de sélénium (soit 3 % de la dose de sélénium au site d'injection) pour chaque litre d'eau présent dans le tractus intestinal. Cette estimation inférieure n'a pas tenu compte du fait que dans des conditions de pH acide (acide gastrique) et en présence d'ions sulfates [apport moyen dans la nourriture de 500 mg/personne/jour (OMS, 2004)]<sup>2</sup>, la solubilité peut considérablement augmenter.

L'indication d'une biodisponibilité orale significative est également étayée par une étude *in vivo* menée chez des ovins (Archer and Judson, 1994)<sup>3</sup>. Cette étude a montré que le sélénate de baryum ingéré par voie orale (doses de 100 mg ou 250 mg par animal, similaires à celles présentes aux sites d'injection) est absorbé/biodisponible dans le tractus gastro-intestinal. Cependant, la conception de cette étude n'a pas permis d'estimer la fraction de sélénium biodisponible et ces données sont donc purement indicatives.

### **Caractérisation du risque**

Des comparaisons des doses biodisponibles estimées de sélénium après consommation d'un site d'injection montrent que les quantités de sélénium dépassent amplement les seuils toxicologiques. L'utilisation de la limite supérieure tolérable établie par l'EFSA de 0,3 mg de sélénium/personne/jour a mené à la conclusion que la fraction biodisponible de 5 % (25 mg) d'un site d'injection dépasserait la valeur de référence de plus de 80 fois. Étant donné que la DL<sub>50</sub> la plus faible est inférieure à dix fois l'exposition possible du consommateur, il est évident que même une partie d'un site d'injection pourrait induire une toxicité en cas d'ingestion.

### **Mesures de gestion des risques**

Aucune mesure adéquate d'atténuation des risques destinée à éviter que des résidus des sites d'injection entrent dans la chaîne alimentaire n'est actuellement en place.

---

<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.

Le temps d'attente de 31 jours ne garantit pas une déplétion des résidus au site d'injection jusqu'à des niveaux sans risque, car les résidus de sélénate de baryum persistent au niveau des sites d'injection pendant de longues périodes et, s'ils étaient consommés, ils apporteraient du sélénium biodisponible par voie orale. Pour le moment, aucun temps d'attente approprié ne peut être défini pour ces médicaments vétérinaires.

Les sites d'injection non marqués ne sont pas clairement identifiables chez tous les animaux, surtout s'il s'écoule de longues périodes entre l'injection et l'abattage. Tant que les sites d'injection peuvent ne pas être visibles, les taux de résidus restent impropres à la consommation humaine. De plus, les données relatives à la déplétion des résidus, obtenues avec un produit contenant un colorant visant à marquer spécifiquement le site d'injection (oxyde de fer), n'ont pas permis d'identifier clairement les sites d'injection chez tous les animaux et de les enlever complètement.

Par conséquent, la suppression des sites d'injection dans les abattoirs n'est pas considérée comme une mesure de gestion des risques suffisante pour empêcher de manière fiable la consommation de tissus du site d'injection.

### 3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le sélénate de baryum joue un rôle important dans le traitement et la prévention de la dystrophie musculaire nutritionnelle (maladie du muscle blanc), des performances de reproduction et de la prise de poids insuffisantes dues à la carence en sélénium.

Parmi les produits disponibles, les produits injectables à longue durée d'action représentent une alternative pratique, mais il existe d'autres possibilités, parmi lesquelles:

- des injections contenant du sélénite de sodium ou de potassium, autorisées pour les chevaux, les bovins, les moutons et les porcs;
- des dispositifs intraruminaux à longue durée d'action contenant du sélénate de sodium, autorisés uniquement pour les bovins<sup>4</sup>;
- des compléments alimentaires.

En raison de leurs formulations, ces produits alternatifs pour le traitement et la prévention des maladies associées à la carence en sélénium sont moins pratiques pour certains cas nécessitant un traitement. Par conséquent, du point de vue des conditions d'élevage des animaux, il est regrettable de ne pas disposer de formulations injectables à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum.

Cependant, les informations disponibles indiquent que l'utilisation de médicaments vétérinaires contenant du sélénate de baryum administrés par voie sous-cutanée représente une menace importante pour la santé humaine, due à la persistance de résidus de sélénium au site d'injection. Les mesures d'atténuation du risque utilisées actuellement ne sont adaptées à la prévention des risques pour le consommateur, pour les raisons décrites ci-dessus.

Dans l'UE, la présence de résidus nocifs dans des denrées alimentaires à des concentrations supérieures au niveau considéré comme étant sans risque n'est pas acceptable. Les mesures d'atténuation des risques actuellement en place ne permettent pas de garantir la sécurité du consommateur de denrées alimentaires provenant d'animaux traités par des produits injectables à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum.

Lorsque le bénéfice pour la santé animale de la prévention et du traitement des carences en sélénium est mis en balance avec le risque pour la santé publique que représentent les résidus présents dans les

---

<sup>4</sup> Produits contenant également du cobalt et du cuivre.

denrées alimentaires, le rapport bénéfice/risque des médicaments vétérinaires injectables à longue durée d'action contenant du sélérate de baryum est jugé négatif.

Par conséquent, le CVMP a recommandé de suspendre les autorisations de mise sur le marché existantes de tous les médicaments vétérinaires injectables à longue durée d'action contenant du sélérate de baryum, jusqu'à ce que des données prouvant la sécurité du consommateur après utilisation de ces produits aient été fournies.

## 4. Procédure de réexamen

Suite à l'avis du CVMP du 10 avril 2013 relatif à la procédure de saisine, Cross Vetpharm Group Limited et Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) ont demandé un réexamen de cet avis du CVMP. Les motifs détaillés du réexamen ont été soumis le 10 juin 2013.

Les motifs du réexamen de l'avis du CVMP du 10 avril 2013 se fondaient sur les arguments suivants:

- la validité de la conclusion, basée sur l'étude *in vitro* de biodisponibilité, selon laquelle des résidus biodisponibles de sélérate de baryum constitueraient 5 à 10 % des résidus totaux (le chiffre le plus élevé pour les concentrations les plus faibles);
- le fait que la consommation de sites d'injection de sélérate de baryum sera un événement rare et que par conséquent l'utilisation de la dose journalière admissible (DJA) comme valeur limite pour la santé pertinente pour l'évaluation des problèmes de sécurité du consommateur est discutable et qu'une valeur plus appropriée serait la DL<sub>50</sub> calculée;
- le fait que les injections soient administrées par voie sous-cutanée limite le risque et il est très peu probable qu'une injection soit réalisée de façon accidentelle par voie intramusculaire;
- les risques pourraient être encore réduits en divisant la dose en deux injections administrées de chaque côté du cou; dans la pratique, les risques seront également réduits étant donné que les vétérinaires officiels travaillant à l'abattoir verront les taches résultant des injections de sélérate de baryum et veilleront à ce que les zones de tissus concernées soient retirées et mises au rebut;
- on s'attend à ce que les systèmes de pharmacovigilance détectent les événements indésirables graves qui résultent de la consommation de viande contenant des résidus de sélérate de baryum; le fait que de tels événements n'aient pas été détectés corroborent la conclusion que les sites d'injection du sélérate de baryum ne constituent pas une menace pour la sécurité du consommateur.

### Conclusion du CVMP après le réexamen

Le CVMP a évalué les motifs détaillés de réexamen et les conclusions du CVMP par rapport à chacun des points ci-dessus sont résumées ci-après:

- bien qu'un certain nombre de préoccupations relatives à l'étude de biodisponibilité *in vitro* aient été soulevées, le CVMP a accepté la conclusion générale de l'étude et a utilisé un chiffre de 5 % dans ses calculs de résidus biodisponibles. Toutefois, le CVMP a souligné que les conclusions fondées sur cette valeur doivent être traitées avec prudence, car il ne peut y avoir de certitude en ce qui concerne l'exactitude du chiffre de biodisponibilité dérivé pour prédire la biodisponibilité *in vivo*;
- le CVMP a reconnu que la consommation de sites d'injection de sélérate de baryum est susceptible d'être un événement rare. Toutefois, conformément à la directive du CVMP sur les résidus au site d'injection (EMEA/CVMP/542/03)<sup>5</sup>, pour les substances pour lesquelles il n'existe pas de LMR

<sup>5</sup> CVMP guideline on injection site residues (EMEA/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)

concernant le muscle, la valeur de référence utilisée dans l'évaluation des résidus au site d'injection est normalement la DJA. En outre, s'il est vrai que la DJA est fondée sur une exposition répétée, l'alternative proposée par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (c.-à-d. la DL<sub>50</sub>) n'est pas appropriée, car elle représente la valeur à laquelle une mortalité de 50 % est attendue. Toute valeur de référence pour la santé doit être en mesure de représenter des effets indésirables non graves;

- le CVMP a noté que la directive sur les résidus au site d'injection s'applique de la même manière, que l'injection soit administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire;
- le CVMP a conclu que l'étude de Archer et Judson (1994)<sup>2</sup> ne pouvait pas être utilisée pour déterminer la biodisponibilité. Il a seulement été constaté que les données obtenues dans cette étude ne contredisent pas les données *in vitro*. Ainsi, une biodisponibilité de 5 % est encore considérée comme appropriée pour une utilisation dans les calculs de résidus;
- en ce qui concerne la possibilité de diviser la dose en deux injections et d'en administrer une de chaque côté du cou, le CVMP a considéré que les problèmes liés aux résidus de sélénium biodisponibles ne sont pas résolus en divisant la dose en deux injections. Afin de s'assurer que le résidu de sélénium au niveau d'un seul site d'injection ne dépasse pas le niveau considéré comme sûr de 0,3 mg/personne/jour, le volume maximum acceptable pour des bovins adultes serait de 0,12 ml, et plus de 80 injections seraient nécessaires pour une dose complète. En ce qui concerne les commentaires sur le fait que les sites d'injection du sélénate de baryum seront retirés et jetés à l'abattoir, le CVMP a estimé que cela se produirait en effet dans les cas où les sites d'injection sont encore détectables, c'est-à-dire peu de temps après les injections. On ne peut cependant pas s'attendre à ce que les sites d'injection soient identifiables des mois ou peut-être des années après l'administration. Par conséquent, la mise au rebut du site d'injection n'est pas considérée comme étant une mesure d'atténuation des risques pleinement efficace;
- le CVMP a reconnu qu'il est probable que les systèmes de pharmacovigilance puissent détecter des cas d'intoxication extrêmement graves résultant de l'utilisation de médicaments vétérinaires contenant du sélénate de baryum. Cependant, l'évaluation des préoccupations en matière de sécurité du consommateur doit tenir compte de tous les effets indésirables possibles (et pas seulement des plus graves) et ces derniers sont peu susceptibles d'être détectés par les systèmes de pharmacovigilance. En règle générale, comme dans le cas présent, l'absence de données de pharmacovigilance ne peut être considérée comme une preuve de l'absence d'effet indésirable chez les consommateurs.

Après avoir examiné tous les documents soumis par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, le CVMP a conclu qu'il n'existait pas de motifs scientifiques suffisants pour modifier les conclusions générales du 10 avril 2013, selon lesquelles le rapport bénéfice/risque pour les produits concernés est négatif et ces médicaments vétérinaires pourraient représenter une menace importante pour la santé humaine, en raison de résidus persistants au niveau du site d'injection.

Sur la base de la limite supérieure tolérable revue à la baisse (0,3 mg/personne/jour) pour la consommation de sélénium, des nouvelles informations sur la biodisponibilité des résidus et des données de toxicité supplémentaires chez l'homme, un examen de l'avis sur les LMR pour le sélénate de baryum est recommandé afin de protéger la santé humaine, conformément à l'article 11 du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009.

## **Motifs du refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et de la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes**

Considérant que

- le CVMP a estimé que toutes les études de déplétion des résidus montrent invariablement que, suite à un traitement aux doses recommandées, le sélénate de baryum persiste aux sites d'injection pendant de longues périodes après le traitement et il n'y a pratiquement aucune diminution des résidus au site d'injection, ce qui entraîne des niveaux élevés de sélénate de baryum au site d'injection;
- le CVMP a jugé que, sur la base de nouvelles informations issues d'une étude *in vitro* simulant les conditions prévalant dans le tractus gastro-intestinal humain, au moins 5 % du sélénium ingéré à partir du sélénate de baryum est biodisponible quand il est présent dans une matrice alimentaire normale;
- le CVMP a considéré qu'aucune mesure de gestion des risques destinée à éviter la présence de résidus au site d'injection n'était actuellement en place et n'avait pu être identifiée au cours de cette procédure, en raison d'un manque d'informations et de données suffisantes pour l'évaluation de ces mesures;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les formulations injectables à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum pour toutes les espèces productrices de denrées alimentaires est négatif, étant donné que les produits pourraient représenter une menace importante pour la santé humaine,

le CVMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes pour les formulations injectables à longue durée d'action contenant du sélénate de baryum pour toutes les espèces productrices de denrées alimentaires (voir Annexe I).

La condition pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché est décrite à l'annexe III.

## Annexe III

### Condition pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par un État membre de référence, doivent s'assurer que la condition ci-dessous soit remplie par les titulaires des autorisations de mise sur le marché.

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent fournir des données et proposer des mesures qui assureront la sécurité du consommateur suite à l'utilisation des produits, et en particulier:

1. des mesures appropriées d'atténuation des risques doivent être proposées et étayées par des données scientifiques pertinentes montrant que les résidus de sélénium dans les tissus comestibles des animaux traités, y compris le site d'injection, dépassant la valeur de l'apport maximal tolérable de 0,3 mg/personne/jour n'entrent pas dans la chaîne alimentaire.

Il convient de noter que si le marquage des sites d'injection via l'utilisation d'un colorant est proposé, des données appropriées doivent être fournies pour confirmer que le pigment persiste visiblement au site d'injection pendant une période justifiée. Cela implique que le colorant ait le même comportement de distribution et le même temps de séjour que le sélénate de baryum. Comme des études précédentes l'ont indiqué, le sélénate de baryum persiste au site d'injection pendant une longue période. La pertinence de la période couverte doit être justifiée et il convient de fournir des conseils sur l'identification et l'élimination de la zone du site d'injection contaminée.