

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkte van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg, wachttijd en houders van de vergunningen voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
België	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Tsjechische Republiek	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Duitsland ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate LA 5%	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Denemarken	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Estland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen

¹ Vergunning voor het in de handel brengen niet verleend

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Spanje	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Frankrijk	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Ierland	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Ierland	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 mg Se/kg lichaamsgewicht overeenkomend met: Runderen (volwassen): 6-10 ml Runderen (jong): 3-8 ml Kalveren: 1-2 ml	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Ierland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Litouwen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injecinė suspensija galvijams	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Letland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injecijām liellopiem	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Polen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Roemenië	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Slowakije	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injecná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd
Zweden	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen
Verenigd Koninkrijk	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ierland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Suspensie voor injectie	50 mg/ml	Rundvee	Subcutane injectie	1 ml per 50 kg lichaamsgewicht	(Orgaan)vlees: 31 dagen Melk: Nul dagen

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen en voor schorsing van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van bariumselenaat bevattende, langwerkende formuleringen voor injectie voor alle voedselproducerende soorten (zie bijlage I)

1. Inleiding

Bariumselenaat is gebruikt in injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met vertraagde afgifte voor therapeutisch en profylactisch gebruik bij seleniumtekorten bij runderen en schapen. Het wordt toegediend in de vorm van een subcutane injectie in een dosis van 1 mg selenium per kilogram lichaamsgewicht (lg).

Selenium is een essentiële micronutriënt voor zowel dieren als mensen, maar het is zeer toxisch als het in te grote hoeveelheden wordt ingenomen, en het heeft slechts een zeer kleine veiligheidsmarge tussen vitale en toxische doseringen.

Op 14 september 2011 heeft de Federale Dienst voor consumentenbescherming en voedselveiligheid van Duitsland een kennisgeving ingediend voor een verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor alle bariumselenaat bevattende, langwerkende formuleringen voor injectie voor alle voedselproducerende soorten. Duitsland verwees de zaak door naar het CVMP omdat het ernstig bezorgd was voor de gezondheid van de mens in verband met blootstelling aan residuen van bariumselenaat bevattende, langwerkende injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op de injectieplaats.

De verwijzingsprocedure startte op 15 september 2011. De procedure had betrekking op drie geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met 18 vergunningen voor het in de handel brengen die nationaal waren verleend of waarvoor aanvragen liepen in het kader van een gedecentraliseerde procedure. De gedecentraliseerde procedure werd afgerond tijdens de verwijzingsprocedure en de daaruit voortvloeiende nationale vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend, behalve in Duitsland. Er dient te worden opgemerkt dat tijdens de verwijzingsprocedure de vergunningen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat was toegelaten voor gebruik bij schapen, vrijwillig werden ingetrokken door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Dit geneesmiddel werd dienovereenkomstig uitgesloten van de verwijzingsprocedure, maar de gegevens over het middel die het CVMP beschikbaar werden gesteld, werden bij deze beoordeling in aanmerking genomen. Voor zover het CVMP weet, zijn er derhalve op dit moment geen goedgekeurde, bariumselenaat bevattende, langwerkende, injecteerbare geneesmiddelen voor gebruik bij de doeldiersoort schapen.

De volledige lijst van alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, staat vermeld in bovenstaande bijlage I.

2. Discussie

De geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop de verwijzing betrekking heeft, worden toegediend als één subcutane injectie en bevatten 177,48 mg bariumselenaat/ml suspensie voor injectie, wat overeenkomt met 50 mg selenium. Runderen worden behandeld met een dosis van 1 mg selenium/kg lg, wat doses geeft van 2 ml voor kalveren (d.w.z. 355 mg bariumselenaat, overeenkomend met 100 mg selenium) en maximaal 10 ml voor volwassen runderen (d.w.z. 1 775 mg bariumselenaat, overeenkomend met 500 mg selenium).

Achtergrond (MRL-status)

In 1999 beoordeelde het CVMP bariumselenaat in het kader van een aanvraag voor de vaststelling van maximale residuwaarden krachtens Verordening (EEG) nr. 2377/90. In 2000 werd bariumselenaat, conform de aanbeveling van het CVMP, opgenomen in bijlage II bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 voor runderen en schapen, en werd het, na de tenuitvoerlegging van Verordening (EG) nr. 470/2009 tot vervanging van Verordening (EEG) nr. 2377/90, opgenomen in tabel 1 van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 37/2010 voor runderen en schapen, zonder dat maximale residuwaarden (MRL) vereist waren. Deze beoordeling werd gebaseerd op een geschatte maximale verdraagbare dagelijkse inname bij de mens overeenkomend met 0,6 mg selenium/persoon/dag (10 µg/kg lg) en de aanname dat de orale biologische beschikbaarheid van selenium uit bariumselenaat zeer laag zou zijn (hoewel geen kwantitatieve schatting werd gemaakt). De beschikbare gegevens over residuen gaven aan dat er vrijwel geen depletie van bariumselenaat vanaf de injectieplaats is. In het samenvattend verslag over MRL's werd opgemerkt dat er maatregelen moesten worden genomen om consumptie van injectieplaatsen te vermijden.

De bovengrens voor de verdraagbare seleniuminname werd in de EU door het Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding (in 2000) vastgesteld op een lager niveau van 0,3 mg/persoon/dag (5 µg/kg lg) en dit niveau werd in 2006 bevestigd door het Panel voor dieetproducten, voeding en allergieën van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA). Bovendien is de gegevensbank voor de beoordeling van de orale biologische beschikbaarheid van selenium uit bariumselenaat en de waarschijnlijke opname- en toxiciteitsroutes ervan na orale inname volledig geworden en zijn er aanvullende gegevens beschikbaar gekomen over de acute toxiciteit van selenium, in het bijzonder bij mensen.

Gegevens over residuen

Na injectie van bariumselenaat zijn residuen van selenium in andere weefsels dan de injectieplaats laaggeconcentreerd, niet-detecteerbaar of ligt de concentratie ervan ten minste ruim onder waarden die toxicologisch gezien aanleiding geven tot bezorgdheid. Voor de injectieplaats tonen alle onderzoeken naar de depletie van residuen echter consistent aan dat, na behandeling met de aanbevolen doses bariumselenaat, er vrijwel geen depletie plaatsvindt van residuen, die gedurende langere tijd op de injectieplaats achterblijven. De residuen die 30 tot 119 dagen na injectie op de injectieplaats bij runderen werden aangetroffen, varieerden van 77% tot 99% van de geïnjecteerde doses.

In een ander onderzoek naar de depletie van residuen werd een geneesmiddel met een kleurstof gebruikt die specifiek tot doel had de injectieplaats te markeren. Desondanks varieerden de residuconcentraties op de injectieplaats sterk, wat erop duidt dat de werkelijke injectieplaats niet goed en consistent kon worden vastgesteld door middel van bemonstering. Uit het onderzoek bleek eveneens dat zelfs één jaar na behandeling grote hoeveelheden selenium werden aangetroffen op de injectieplaats (tot 53,229 mg/kg).

Ondanks de langzame depletie van residuen is voor (orgaan)vlees van rundvee een wachttijd van 31 dagen vastgesteld voor de betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (zie bijlage I). De wetenschappelijke grond voor deze wachttijd is niet bekend aangezien er geen productspecifieke residudepletiegegevens voor het bovengenoemde diergeneesmiddel werden overgelegd in deze verwijzingsprocedure.

Toxiciteit

Er is geen ADI vastgesteld voor bariumselenaat, maar er zijn wel twee verschillende bovengrenzen voor de verdraagbare seleniuminname voor chronische toxiciteit beschikbaar. In het samenvattend verslag over MRL's van het CVMP werd een waarde van 0,6 mg selenium/persoon/dag op dat moment

passend geacht. De EFSA stelde vervolgens op grond van een dosis zonder waargenomen effect (*no observed effect level*, NOEL) van 850 µg/dag voor klinische selenose in een onderzoek bij mensen het maximale verdraagbare niveau vast op 0,3 mg selenium/persoon/dag.

Met betrekking tot acute toxiciteit wordt verwezen naar onderzoeken waarin LD₅₀-waarden werden bepaald. In principe wordt LD₅₀ niet geaccepteerd als eindpunt op basis waarvan schattingen worden gemaakt van de toxiciteit die relevant is voor beoordelingen van het risico voor de consument, in aanmerking nemende dat de LD₅₀ een zeer ernstig eindpunt is (waarbij de helft van de testdieren sterft). Voor de veiligheid van de consument zijn alle bijwerkingen, zelfs lichte, relevant en daarom wordt de referentiedosis beschouwd als het niveau waarbij geen bijwerkingen (NO(A)EL) kunnen worden verwacht. In dit geval waren er echter geen gegevens beschikbaar over acute toxiciteit waarbij gebruik is gemaakt van gevoeligere acute eindpunten. De LD₅₀ bij ratten en muizen ligt voor selenaat en seleniet doorgaans ongeveer tussen 1 mg/kg lg en 10 mg/kg lg. Ook gegevens bij mensen wijzen op ernstige acute effecten van selenium bij orale doses van 5 mg tot 22,3 mg selenium/kg (als natriumseleniet of natriumselenaat), met deels fatale afloop.

Orale biologische beschikbaarheid van selenium uit bariumselenaat

Er zijn gegevens overgelegd om een schatting te maken van de orale biologische beschikbaarheid van selenium na inname van residuen van bariumselenaat. Op grond van de gegevens die op het ogenblik van de MRL-beoordeling beschikbaar waren, werd aangenomen dat de beschikbare fractie erg laag zou zijn. Aan het CHMP zijn nu gegevens overgelegd van een in-vitro-onderzoek waarin de omstandigheden in het menselijke maag-darmkanaal werden gesimuleerd. Dit onderzoek duidt erop dat ten minste 5% tot 10% van het ingenomen selenium uit bariumselenaat biologisch beschikbaar is wanneer het aanwezig is in een normale voedingsmatrix. Dit is een veel hogere waarde dan wat werd aangenomen toen het besluit inzake de MRL's werd genomen.

De bevindingen van het in-vitro-onderzoek worden ondersteund door theoretische overwegingen op basis van de fysisch-chemische eigenschappen van bariumselenaat, wat erop wijst dat relevante hoeveelheden selenium biologisch beschikbaar kunnen zijn uit oraal ingenomen bariumselenaat, d.w.z. de inname van residuen uit een injectieplaats zou, door eenvoudige theoretische schatting op basis van het oplosbaarheidsproduct, leiden tot een biologisch beschikbare blootstelling van ongeveer 15 mg selenium (d.w.z. 3% van de seleniumdosis op de injectieplaats) in elke liter water in het maag-darmkanaal. In deze schatting van de ondergrens werd geen rekening gehouden met het feit dat de oplosbaarheid aanzienlijk kan toenemen onder zure pH-omstandigheden (maagzuur) en in aanwezigheid van sulfaationen (gemiddelde inname via voedsel van 500 mg/persoon/dag (WHO, 2004)).²

De aanwijzing voor significante orale biologische beschikbaarheid werd ook ondersteund door een in-vivo-onderzoek bij schapen (Archer en Judson, 1994)³. Dit onderzoek liet zien dat oraal ingenomen bariumselenaat werd geabsorbeerd/biologisch beschikbaar was in het maag-darmkanaal (dosis van 100 mg of 250 mg per dier, vergelijkbaar met de doses aanwezig op de injectieplaats). Op basis van de opzet van dit onderzoek is het echter niet mogelijk om een schatting te maken van de biologisch beschikbare seleniumfractie. Deze gegevens zijn daarom alleen ondersteunend.

Risicokarakterisering

Uit vergelijkingen van geschatte biologisch beschikbare doses selenium na inname van een injectieplaats blijkt dat de hoeveelheden selenium ruim boven de toxicologische drempelwaarden liggen. Uit de door de EFSA vastgestelde bovengrens voor de verdraagbare inname van 0,3 mg

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

³ Archer, J.A. en Judson, G.J. (1994): Availability of Barium Selenate administered orally to sheep. Proc. Aust. Soc. Anim. Prod. 20, 441.

selenium/persoon/dag wordt geconcludeerd dat de biologisch beschikbare fractie van 5% (25 mg) van één injectieplaats meer dan tachtig keer groter zou zijn dan de referentiewaarde. Gezien het feit dat de laagste LD₅₀ minder dan tien keer zo klein is als de mogelijke blootstelling van de consument, ligt het voor de hand dat ook een fractie van een injectieplaats bij inname toxiciteit kan veroorzaken.

Risicobeheersmaatregelen

Er zijn momenteel geen adequate risicobeperkende maatregelen van kracht om te voorkomen dat residuen op de injectieplaats in de voedselketen terechtkomen.

De wachttijd van 31 dagen garandeert geen depletie van residuen vanaf de injectieplaats tot veilige niveaus, aangezien residuen van bariumselenaat langer op de injectieplaats achterblijven en bij inname oraal biologisch beschikbaar selenium zouden geven. Momenteel kunnen voor deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geen gepaste wachttijden worden vastgesteld.

Niet-gemarkeerde injectieplaatsen zijn niet bij alle dieren duidelijk identificeerbaar, vooral als er na de injectie lange tijd is verstreken tot de slacht. Ook al zijn de injectieplaatsen mogelijk niet zichtbaar, de residuconcentraties zijn niettemin niet veilig voor menselijke consumptie. Uit aanvullende residudepletiegegevens die waren verkregen met een geneesmiddel dat een kleurstof bevatte dat specifiek tot doel had de injectieplaats te markeren (ijzer(III)oxide), bleek dat de injectieplaatsen niet bij alle dieren duidelijk identificeerbaar waren en niet volledig konden worden verwijderd.

Verwijdering van de injectieplaatsen in het slachthuis wordt daarom niet als een toereikende risicobeheersmaatregel beschouwd om consumptie van weefsel van injectieplaatsen op betrouwbare wijze te voorkomen.

3. Baten-risicobeoordeling

Bariumselenaat vervult een waardevolle rol in de behandeling en preventie van nutritionele spierdystrofie (witte spierziekte), slecht voortplantingsvermogen en groeiachterstanden als gevolg van een seleniumtekort.

Van de beschikbare geneesmiddelen vormen langwerkende injecteerbare middelen een goed alternatief, maar er zijn andere mogelijkheden, zoals:

- natriumseleniet of kaliumselenaat bevattende injecties, goedgekeurd voor paarden, runderen, schapen en varkens;
- natriumselenaat bevattende, langwerkende, intraruminale hulpmiddelen, alleen goedgekeurd voor runderen;⁴
- voedingssupplementen.

Vanwege de formuleringen ervan zijn deze alternatieve geneesmiddelen voor de behandeling en preventie van ziekte als gevolg van een seleniumtekort minder geschikt voor sommige gevallen waarbij behandeling noodzakelijk is. Vanuit het oogpunt van de veehouderij is het daarom ongunstig als de bariumselenaat bevattende, langwerkende, injecteerbare middelen niet beschikbaar zijn.

De beschikbare informatie duidt er echter op dat het gebruik van bariumselenaat bevattende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die subcutaan worden toegediend, een aanzienlijk gevaar voor de gezondheid van de mens vormt vanwege persistente seleniumresiduen op de injectieplaats. De risicobeperkende maatregelen die momenteel worden toegepast, zijn om bovengenoemde redenen niet geschikt om risico's voor consumenten te voorkomen.

⁴ De geneesmiddelen bevatten tevens kobalt en koper.

In de EU is het niet toegestaan dat schadelijke residuen in voedsel aanwezig zijn in concentraties boven het als veilig beschouwde niveau. De risicobeperkende maatregelen die momenteel van kracht zijn, zijn niet geschikt om de consumentenveiligheid te garanderen van voedsel dat afkomstig is van dieren die zijn behandeld met bariumselenaat bevattende, langwerkende, injecteerbare middelen.

Wanneer het voordeel voor de diergezondheid van de preventie en behandeling van seleniumtekorten wordt afgewogen tegen het risico voor de volksgezondheid via residuen in voedsel, wordt de baten-risicoverhouding voor bariumselenaat bevattende, langwerkende, injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik beschouwd als negatief.

Het CVMP heeft daarom aanbevolen de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen van alle bariumselenaat bevattende, langwerkende, injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te schorsen tot gegevens worden overgelegd die de consumentenveiligheid na gebruik van de middelen garanderen.

4. Heronderzoeksprocedure

Na het CVMP-advies over deze verwijzingsprocedure van 10 april 2013, verzochten Cross Vetpharm Group Limited en Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) om een heronderzoek van het CVMP-advies. De gedetailleerde redenen voor heronderzoek werden op 10 juni 2013 ingediend.

De redenen voor heronderzoek van het CVMP-advies van 10 april 2013 richtten zich op de volgende argumenten:

- de geldigheid van de conclusie, gebaseerd op het in-vitro-onderzoek naar de biologische beschikbaarheid, dat biologisch beschikbare residuen van bariumselenaat 5% tot 10% van de totale residuen zouden uitmaken (het hogere cijfer voor lagere concentraties);
- het feit dat inname van injectieplaatsen van bariumselenaat een zeldzaam voorval zal zijn en dat derhalve het gebruik van de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) als de relevante gezondheidskundige referentiewaarde in de beoordeling van zorgen in verband met de consumentenveiligheid aanvechtbaar is en dat de berekende LD₅₀ een geschiktere waarde zou zijn;
- het feit dat injecties subcutaan worden toegediend beperkt het risico, en bovendien is onbedoelde intramusculaire injectie zeer onwaarschijnlijk;
- conclusies over de biologische beschikbaarheid bij schapen die in het onderzoek van Archer en Johnson (1994)³ werden getrokken, kunnen niet gemakkelijk worden geëxtrapoleerd naar mensen;
- risico's zouden verder kunnen worden beperkt door de dosis te verdelen in twee injecties die aan weerszijden van de nek worden toegediend; in de praktijk zullen risico's ook worden beperkt als officiële dierenartsen die bij de slachthuizen werkzaam zijn, vlekken detecteren die het gevolg zijn van bariumselenaatinjecties, en erop toezien dat de betrokken weefselgebieden worden verwijderd;
- men zou verwachten dat geneesmiddelenbewakingssystemen ernstige bijwerkingen als gevolg van consumptie van bariumselenaatresiduen bevattend vlees detecteren; het feit dat dergelijke voorvallen niet zijn opgemerkt, ondersteunt de conclusie dat injectieplaatsen van bariumselenaat geen gevaar voor de consumentenveiligheid vormen.

De conclusies van het CVMP na het heronderzoek

Het CVMP beoordeelde de gedetailleerde redenen voor heronderzoek, en de conclusies van het CVMP met betrekking tot elk van bovenstaande punten worden hieronder samengevat:

- hoewel een aantal punten van zorg in verband met het in-vitro-onderzoek naar de biologische beschikbaarheid werden opgeworpen, aanvaardde het CVMP de algemene conclusie van het onderzoek en gebruikte het een cijfer van 5% in zijn berekeningen van de biologisch beschikbare residuen. Het CVMP haalde echter naar voren dat voorzichtig moest worden omgegaan met conclusies op basis van deze waarde, omdat er geen zekerheid kan zijn over de nauwkeurigheid van het afgeleide cijfer van de biologische beschikbaarheid voor het voorspellen van de biologische beschikbaarheid *in vivo*;
- het CVMP erkende dat consumptie van injectieplaatsen van bariumsenaat waarschijnlijk een zeldzaam voorval zal zijn. Overeenkomstig het richtsnoer van het CVMP inzake residuen op de injectieplaats (EMA/CVMP/542/03)⁵, is de in de beoordeling van residuen op de injectieplaats gebruikte referentiewaarde voor stoffen waarvoor geen MRL voor spieren is, echter normaal de ADI. De ADI is weliswaar gebaseerd op herhaalde blootstelling, maar de door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen voorgestelde alternatieve drempelwaarde (d.w.z. de LD₅₀) is niet geschikt, omdat deze de waarde vertegenwoordigt waarbij een mortaliteit van 50% wordt verwacht. Elke gezondheidskundige referentiewaarde moet niet-ernstige bijwerkingen kunnen weerspiegelen;
- het CVMP merkte op dat het richtsnoer inzake residuen op de injectieplaats op dezelfde manier van toepassing is, ongeacht of de injectie subcutaan dan wel intramusculair wordt toegediend;
- het CVMP concludeerde dat het onderzoek van Archer en Judson (1994)³ niet kon worden gebruikt om de biologische beschikbaarheid vast te stellen. Er kon alleen worden vastgesteld dat de in dit onderzoek verkregen gegevens niet in strijd zijn met de in-vitrogegevens. Het cijfer van 5% biologische beschikbaarheid wordt derhalve nog steeds geschikt geacht voor gebruik in berekeningen van residuen;
- wat betreft de mogelijkheid om de dosis te verdelen in twee injecties en deze aan weerszijden van de nek toe te dienen, was het CVMP van oordeel dat de problemen in verband met veilige niveaus van biologisch beschikbare seleniumresiduen niet worden opgelost door de dosis te verdelen over twee injecties. Om te waarborgen dat het niveau van selenium op één injectieplaats niet hoger is dan het geschatte veilige niveau van 0,3 mg/persoon/dag, zou het maximale aanvaardbare volume voor volwassen runderen 0,12 ml moeten zijn en zouden meer dan tachtig injecties nodig zijn voor een volledige dosis. Wat betreft de opmerkingen dat injectieplaatsen van bariumsenaat in het slachthuis zullen worden afgesneden en verwijderd, was het CVMP van mening dat dit inderdaad zal gebeuren in gevallen waarin de injectieplaatsen nog op te sporen zijn, d.w.z. kort na de injectie. Er kan echter niet worden verwacht dat de injectieplaatsen maanden of mogelijk jaren na de toediening nog identificeerbaar zijn. Het afsnijden van de injectieplaats wordt dus niet als een volledig effectieve risicobeperkende maatregel beschouwd;
- het CVMP erkende dat van geneesmiddelenbewakingssystemen mag worden verwacht dat zij zeer ernstige gevallen van vergiftiging als gevolg van het gebruik van bariumsenaat bevattende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik detecteren. In de beoordeling van zorgen in verband met de consumentenveiligheid moet echter worden gekeken naar alle mogelijke bijwerkingen (niet alleen de ernstigste), en deze zullen waarschijnlijk niet allemaal door geneesmiddelenbewakingssystemen worden gedetecteerd. In het algemeen kan het ontbreken van gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking, net als in dit geval, niet worden gebruikt als onderbouwing voor het ontbreken van bijwerkingen bij consumenten.

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

Na bestudering van alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende documentatie concludeerde het CVMP dat er niet voldoende wetenschappelijke redenen waren voor wijziging van zijn algehele conclusies van 10 april 2013 dat de baten-risicoverhouding voor de betrokken middelen negatief is en dat zulke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een aanzienlijk gevaar voor de gezondheid van de mens zouden kunnen vormen vanwege persistente seleniumresiduen op de injectieplaats.

Op basis van de lagere bovengrens (0,3 mg/persoon/dag) voor de verdraagbare seleniuminname, de nieuwe informatie over de biologische beschikbaarheid van residuen en aanvullende gegevens over de toxiciteit bij mensen, wordt een beoordeling van het MRL-advies voor bariumselenaat aanbevolen om de gezondheid van de mens te beschermen, overeenkomstig artikel 11 van Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009.

Redenen voor weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen en voor schorsing van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het CVMP oordeelde dat alle onderzoeken naar de depletie van residuen consistent laten zien dat bariumselenaat, na behandeling in de aanbevolen doses, lange tijd op de injectieplaats achterblijft en er vrijwel geen depletie van residuen vanaf de injectieplaats plaatsvindt, wat leidt tot hoge bariumselenaatconcentraties op de injectieplaats;
- het CVMP oordeelde dat, op grond van de nieuwe informatie van een in-vitro-onderzoek waarin de omstandigheden in het menselijke maag-darmkanaal werden gesimuleerd, ten minste 5% van het ingenomen selenium uit bariumselenaat biologisch beschikbaar is wanneer het aanwezig is in een normale voedingsmatrix;
- het CVMP oordeelde dat er momenteel geen risicobeheersmaatregelen van kracht zijn om residuen op de injectieplaats te vermijden en dat zulke maatregelen in deze procedure niet konden worden geïdentificeerd vanwege een gebrek aan informatie en onvoldoende gegevens om deze maatregelen te beoordelen;
- het CVMP oordeelde dat de baten-risicoverhouding voor de bariumselenaat bevattende, langwerkende formuleringen voor injectie voor alle voedselproducerende soorten negatief is, aangezien de middelen een aanzienlijk gevaar voor de gezondheid van de mens zouden kunnen vormen,

heeft het CVMP de aanbeveling gedaan tot weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen en schorsing van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen van bariumselenaat bevattende, langwerkende formuleringen voor injectie voor alle voedselproducerende soorten (zie bijlage I).

De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen wordt uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde instanties dienen onder coördinatie van een rapporterende lidstaat erop toe te zien dat de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen aan de volgende voorwaarde voldoen:

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten gegevens verstrekken en maatregelen voorstellen die de consumentenveiligheid na gebruik van de middelen waarborgen, en in het bijzonder:

1. moeten er geschikte risicobeperkende maatregelen worden voorgesteld en deze moeten worden ondersteund door passende wetenschappelijke gegevens die aantonen dat seleniumresiduen in eetbare weefsels van behandelde dieren, met inbegrip van de injectieplaatsen, die de bovengrens voor de verdraagbare inname van 0,3 mg/persoon/dag te boven gaan, niet in de voedselketen terechtkomen.

Er zij opgemerkt dat, indien het kleuren van injectieplaatsen door het gebruik van een kleurstof wordt voorgesteld, geschikte gegevens moeten worden verstrekt die bevestigen dat het pigment gedurende een verantwoorde tijd zichtbaar blijft op de injectieplaats. Dit betekent dat de kleurstof hetzelfde verdelingsgedrag en dezelfde verblijftijd heeft als bariumselenaat. Zoals eerdere onderzoeken aangaven, blijft bariumselenaat lange tijd op de injectieplaats aanwezig. De gepastheid van de bestreken tijdsperiode moet worden onderbouwd en er moet advies worden gegeven met betrekking tot de identificatie en verwijdering van het verontreinigde gebied van de injectieplaats.