

## **Bilaga I**

**Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsväg, karenstid och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

Medlemssat i EU/EES	Sökande / Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt	Rekommenderad dos	Karenstid
Belgien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Tjeckiska republiken	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Tyskland <sup>1</sup>	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate LA 5%	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Danmark	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Estland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Tallaght Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar

<sup>1</sup> Godkännande för försäljning har inte beviljats

Medlemssat i EU/EES	Sökande / Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt	Rekommenderad dos	Karenstid
Spanien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Frankrike	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Irland	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Irland	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 mg Se/kg kroppsvikt motsvarande följande: Nötkreatur (vuxna): 6-10 ml Nötkreatur (ungdjur): 3-8 ml Kalvar: 1-2 ml	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Irland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar
Litauen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekciné suspensija galvijams	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar

Medlemssat i EU/EES	Sökande / Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringssätt	Rekommenderad dos	Karenstid
Lettland	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjölk: Noll dagar
Polen	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjölk: Noll dagar
Rumänien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjölk: Noll dagar
Slovakien	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjölk: Noll dagar
Sverige	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjölk: Noll dagar

<b>Medlemss tat i EU/EES</b>	<b>Sökande / Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Styrka</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administrering ssätt</b>	<b>Rekommender ad dos</b>	<b>Karenstid</b>
Förenade kungariket	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24, Irland	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Injektionsvätska, suspension	50 mg/ml	Nötkreatur	Subkutan injektion	1 ml per 50 kg kroppsvikt	Kött och inälvor: 31 dagar Mjök: Noll dagar

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning och till tillfälligt upphävande av de befintliga godkännandena för försäljning**

# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av långverkande beredningar för injektion innehållande bariumselenat för alla livsmedelsproducerande arter (se bilaga I)

## 1. Inledning

Bariumselenat har använts i veterinärmedicinska läkemedel med långsam frisättning för terapeutisk och profylaktisk användning mot selenbrist hos nötkreatur och får. Det administreras som en subkutan injektion med en dos på 1 mg selen/kg kroppsvikt.

Selen är ett essentiellt mikronäringsämne för både djur och människa, men är mycket giftigt om det intas i överskott och har en mycket liten säkerhetsmarginal mellan livsnödvändig och toxisk dos.

Den 14 september 2011 lämnade Tysklands federala myndighet för konsumentskydd och livsmedelssäkerhet in en begäran om skiljedomsförfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för alla långverkande injektionsberedningar som innehåller bariumselenat för alla livsmedelsproducerande arter. Tyskland hänsköt ärendet till CVMP på grund av allvarliga betänkligheter gällande människors hälsa i samband med exponering för restmängder på injektionsstället genom användning av långverkande injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande bariumselenat.

Skiljedomsförfarandet inleddes den 15 september 2011. I förfarandet ingick tre veterinärmedicinska läkemedel som hade 18 nationellt beviljade godkännanden för försäljning eller genomgick pågående ansökningar enligt ett decentraliserat förfarande. Det decentraliserade förfarandet slutfördes under skiljedomsförfarandet och de utfallande nationella godkännandena för försäljning har beviljats utom av Tyskland. Det bör noteras att godkännandena för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts för användning hos får frivilligt återkallades av innehavaren av godkännandet för försäljning under skiljedomsförfarandet. Denna produkt uteslöts därför ur skiljedomsförfarandet, men vid denna bedömning beaktades ändå de data som gjorts tillgängliga för CVMP om produkten. För närvarande finns det således, så vitt CVMP känner till, inga godkända långverkande injicerbara produkter som innehåller bariumselenat för användning hos målarten får.

Den fullständiga listan över alla veterinärmedicinska läkemedel som ingår i detta skiljedomsförfarande tillhandahålls i bilaga I ovan.

## 2. Diskussion

De veterinärmedicinska läkemedlen i hänskjutningen ges som enstaka subkutana injektioner och innehåller 177,48 mg bariumselenat/ml suspension för injektion, motsvarande 50 mg selen. Nötkreatur behandlas med en dos på 1 mg selen/kg kroppsvikt, vilket ger doser på 2 ml för kalvar (dvs. 355 mg bariumselenat motsvarande 100 mg selen) och upp till 10 ml för vuxna nötkreatur (dvs. 1 775 mg bariumselenat motsvarande 500 mg selen).

### **Bakgrund (status för gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder)**

År 1999 bedömde CVMP bariumselenat i samband med en ansökan om fastställande av gränsvärden för högsta tillåtna restmängder enligt förordning (EEG) nr 2377/90. I enlighet med CVMP:s rekommendation togs bariumselenat år 2000 upp i bilaga II till förordning (EEG) nr 2377/90 för nötkreatur och får, och efter ikraftträdandet av förordning (EG) 470/2009, som ersatte förordning 2377/90, togs bariumselenat upp i tabell 1 i bilagan till förordning (EU) nr 37/2010 för nötkreatur och får, utan att det krävs något gränsvärde för högsta tillåtna restmängder. Denna bedömning byggde på ett uppskattat tolerabelt dagligt intag hos människa motsvarande 0,6 mg selen/person/dag (10 µg/kg

kroppsvikt) och antagandet att den orala biotillgängligheten av selen från bariumselenat skulle vara låg (dock utan att någon kvantitativ uppskattning gjordes). Tillgängliga data för restmängder tydde på att det i praktiken inte sker någon minskning av bariumselenat på injektionsstället. Det noterades i sammanfattningsrapporten över gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder att åtgärder bör finnas för att undvika konsumtion av injektionsställen.

Den övre gränsen för det tolerabla dagliga intaget av selen fastställdes i EU av den vetenskapliga kommittén för livsmedel (år 2000) till en lägre nivå på 0,3 mg selen/person/dag (5 µg/kg kroppsvikt), och gränsen godtogs år 2006 av panelen för dietprodukter, nutrition och allergier inom Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa). Dessutom har dataunderlaget för bedömningen av den orala biotillgängligheten av selen från bariumselenat och dess sannolika upptag och toxicitetsreaktionsvägar efter oralt intag blivit mer fullständigt, och ytterligare data för akut selentoxicitet, särskilt hos människor, blivit tillgängliga.

### **Data för restmängder**

Restmängderna av selen i alla andra vävnader än injektionsstället är låga efter en injektion av bariumselenat och kan inte spåras eller ligger åtminstone långt under alla toxikologiskt riskabla nivåer. Vad gäller injektionsstället visar dock alla studier av reduktion av restmängder konsekvent att det efter behandling med bariumselenat vid rekommenderade doser i princip inte sker någon minskning av restmängder, som kvarstår länge på injektionsstället. Återvunna restmängder från injektionsstället hos nötkreatur låg i intervallet 77 procent till 99 procent av de injicerade doserna 30 till 119 dagar efter injektion.

I en annan studie av reduktion av restmängder användes en produkt med ett färgämne som var specifikt avsedd att markera injektionsstället. Trots detta var restmängderna vid injektionsstället högst variabla, vilket tyder på att provtagningen hade misslyckats med att exakt och konsekvent fastställa rätt injektionsställe. Studien visade också att höga halter av selen på injektionsstället (upp till 53 229 mg/kg) påträffades t.o.m. ett år efter behandling.

Trots den långsamma reduktionen av restmängder har en 31 dagars karenstid upprättats för kött och inälvor från nötkreatur för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen (se bilaga I). Den vetenskapliga grunden för denna karenstid är inte känd eftersom inga produktspecifika data tillhandahölls för reduktion av restmängder för ovanstående veterinärmedicinska läkemedel i detta skiljedomsförfarande.

### **Toxicitet**

Inga ADI-värden har upprättats för bariumselenat, men det finns två olika övre gränser för tolerabelt intag av selen för kronisk toxicitet. I CVMP:s sammanfattningsrapport över gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder ansågs 0,6 mg selen/person/dag vara lämpligt vid den tidpunkten. Efsa upprättade därefter en tolerabel övre gräns på 0,3 mg selen/person/dag på grundval av ett NOEL-värde (nivån där ingen effekt observeras) på 850 µg/dag för klinisk selenosis i en studie på människa.

Vad gäller akut toxicitet hänvisas till studier för mätning av LD<sub>50</sub>-värden. I princip accepteras inte LD<sub>50</sub> som ett effektmått från vilket beräkningar görs för att uppskatta toxicitet som är relevant för konsumentriskbedömningar, eftersom LD<sub>50</sub> är ett mycket allvarligt effektmått (där hälften av försöksdjuren dör). För konsumentssäkerheten är alla biverkningar, även lindriga sådana, av relevans, och därför är den sökta referensdosen den nivå där inga biverkningar kan förväntas (NO(A)EL – nivån där ingen skadlig effekt observeras). Men i detta fall fanns inga data om akut toxicitet där känsligare akuta effektmått hade använts. LD<sub>50</sub> för råttor och mus för selenat och selenit ligger vanligtvis i intervallet cirka 1 mg/kg kroppsvikt till 10 mg/kg kroppsvikt. Data från människa ger dessutom belägg för allvarliga akuta effekter av selen vid orala dosnivåer på 5 mg till 22,3 mg selen/kg (som natriumselenit eller natriumselenat), med delvis fatala utfall.



## Oral biotillgänglighet för selen från bariumselenat

Data har tillhandahållits för uppskattning av den orala biotillgängligheten av selen efter intag av restmängder av bariumselenat. Att döma av utvärderingen av de tillgängliga uppgifterna vid tiden för utvärderingen av gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder verkade den tillgängliga fraktionen vara mycket låg. CVMP har nu fått tillgång till data från en *in vitro*-studie med simulerade betingelser som dem i människans mag-tarmkanal. Denna studie visar att minst 5-10 procent av intaget selen från bariumselenat är biotillgängligt när det föreligger i en normal födomatris. Detta värde är mycket högre än vad som verkade vara fallet när beslutet om gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder fattades.

Fynden från *in vitro*-studien får stöd av teoretiska beräkningar baserade på fysikalisk-kemiska egenskaper hos bariumselenat, som ger vid handen att relevanta mängder selen kan vara biotillgängliga från oralt intaget bariumselenat. Detta innebär att intaget av restmängder från ett injektionsställe skulle, enligt en enkel teoretisk uppskattning baserad på löslighetskonstanten, leda till en biotillgänglig exponering på cirka 15 mg selen (dvs. 3 procent av selendosen vid injektionsstället) i varje liter vatten i tarmkanalen. Denna uppskattning av minimivärdet tar ingen hänsyn till att lösligheten kan öka betydligt vid surt pH och i närvaro av sulfatjoner (ett genomsnittligt dagligt intag i föda på 500 mg/person/dag (WHO, 2004))<sup>2</sup>.

Indikationen på en signifikant oral biotillgänglighet fick även stöd av en *in vivo*-studie på får (Archer och Judson, 1994)<sup>3</sup>. Denna studie visade att oralt intaget bariumselenat (doser på 100 mg eller 250 mg per djur motsvarande dem som förelåg på injektionsställena) absorberades/var biotillgängligt i mag-tarmkanalen. Utformningen av denna studie tillät dock inte en uppskattning av den biotillgängliga fraktionen av selen, varför dessa data endast är understödande.

## Riskkaraktärisering

Jämförelser av uppskattade biotillgängliga doser av selen efter intag av ett injektionsställe visar att mängderna selen kraftigt överskrider de toxikologiska tröskelvärdena. Med hjälp av den övre nivån för tolerabelt intag som Efsa fastställt till 0,3 mg selen/person/dag dras slutsatsen att den biotillgängliga fraktionen på 5 procent (25 mg) på ett enda injektionsställe skulle överskrida referensvärdet mer än 80 gånger. Med tanke på att det lägsta LD<sub>50</sub> är knappt 10 gånger den möjliga konsumentexponeringen, är det tydligt att också en fraktion av ett injektionsställe kan orsaka toxicitet vid intag.

## Riskhanteringsåtgärder

I dagsläget tillämpas inga adekvata riskreducerande åtgärder för att undvika att restmängder på injektionsställena kommer in i näringskedjan.

Den 31 dagar långa karenstiden garanterar inte att restmängderna på injektionsstället minskar till säkra nivåer eftersom restmängder av bariumselenat kvarstår länge på injektionsställena vid intag och skulle tillhandahålla oralt biotillgängligt selen. För närvarande kan inga lämpliga karenstider fastställas för dessa veterinärmedicinska läkemedel.

Omarkerade injektionsställena är inte tydligt identifierbara på alla djur, särskilt om långa tider förlöper mellan injektion och slakt. Eftersom injektionsställena kanske inte syns är restmängder fortfarande osäkert som människoföda. Enligt uppgifter om reduktion av restmängder skapade med en produkt som innehöll ett färgämne som var specifikt avsedd att markera injektionsstället (järnoxid), var inte injektionsställena tydligt identifierbara på alla djur och kunde inte fullständigt avlägsnas.

<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.

Därför anses inte avlägsnande av injektionsställena på slakteriet vara en tillräcklig riskhanteringsåtgärd som säkert förhindrar konsumtion av vävnad från injektionsställena.

### 3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Bariumselenat fyller en viktig funktion vid behandling och förebyggande av nutritionell muskeldystrofi (vitmuskelsjukdom), dålig reproduktion och dålig tillväxt på grund av selenbrist.

Av de tillgängliga produkterna är långverkande injicerbara läkemedel ett praktiskt alternativ, även om det också finns andra möjligheter:

- injektioner innehållande natrium- eller kaliumselenit, godkända för hästar, nötkreatur, får och svin;
- långverkande intraruminalinlägg innehållande natriumselenat, endast godkända för nötkreatur<sup>4</sup>;
- kosttillskott.

Till följd av beredningarna är dessa alternativa produkter för behandling och förebyggande av sjukdomar förknippade med selenbrist mindre lämpliga för vissa fall där det krävs behandling. Ur ett djurhållningsperspektiv är det därför mindre lyckat om de långverkande injicerbara produkterna som innehåller bariumselenat inte finns tillgängliga.

Enligt den tillgängliga informationen innebär dock användningen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller bariumselenat och administreras subkutant ett påtagligt hot mot människors hälsa till följd av kvarstående restmängder av selen på injektionsstället. Av de ovan angivna skälen är dagens riskreducerande åtgärder inte lämpliga för att förebygga risken för konsumenter.

I EU är skadliga restmängder i livsmedel inte tillåtna vid koncentrationer som överskrider de halter som anses som säkra. De riskreducerande åtgärder som tillämpas idag är olämpliga för att garantera konsumenternas säkerhet när det gäller livsmedel som härrör från djur som behandlats med långverkande injicerbara produkter innehållande bariumselenat.

Vid vägning av nyttan för djurhälsan till följd av förebyggande och behandling av selenbrist mot risken för folkhälsan av restmängder i livsmedel anses nytta-riskförhållandet för långverkande injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande bariumselenat vara negativt.

Därför har CVMP rekommenderat att godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs för alla långverkande injicerbara veterinärmedicinska läkemedel som innehåller bariumselenat tills dess att data tillhandahålls som säkerställer säkerheten för konsumenterna efter användning av produkterna.

### 4. Omprövningsförfarande

Efter CVMP:s yttrande av den 10 april 2013 angående detta hänskjutningsförfarande begärde Cross Vetpharm Group Limited och Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) en omprövning av CVMP-yttrandet. De detaljerade skälen till omprövning lämnades den 10 juni 2013.

Skälen för omprövningen av CVMP:s yttrande av den 10 april 2013 byggde på följande argument:

- Slutsatsens giltighet, baserat på biotillgänglighetsstudien *in vitro*, att de biotillgängliga restmängderna av bariumselenat skulle utgöra 5-10 procent av de totala restmängderna (den högre siffran för lägre koncentrationer).

---

<sup>4</sup> Produkterna innehåller även kobolt och koppar

- Det faktum att intag av injektionsställen för bariumselenat är sällsynt och att användningen av acceptabelt dagligt intag (ADI) som relevant hälsobaserat vägledande värde vid utvärdering av konsumentssäkerheten därför är tveksamt och att ett lämpligare värde skulle vara beräknat LD<sub>50</sub>.
- Det faktum att injektionerna ges subkutant begränsar risken och att oavsiktlig intramuskulär injektion dessutom är mycket osannolik.
- Slutsatserna om biotillgängligheten hos får som dras från en studie gjord av Archer och Judson (1994)<sup>3</sup> kan inte med lätthet extrapoleras till människa.
- Riskerna skulle kunna ytterligare reduceras genom att dosen delas upp på två injektioner på vardera sidan om halsen. I praktiken reduceras riskerna även genom att officiella veterinärer på slakterierna upptäcker spåren efter bariumselenatinjektioner och ser till att de relevanta vävnadsområdena kasseras.
- Systemen för säkerhetsövervakning skulle förväntas upptäcka allvarliga oönskade händelser som uppstått till följd av att kött konsumerats som innehåller restmängder av bariumselenat. Det faktum att inga sådana händelser har upptäckts ger stöd för slutsatsen att injektionsställen för bariumselenat inte utgör något hot mot konsumentssäkerheten.

### CMVP:s slutsats efter omprövning

CVMP bedömde de detaljerade skälen för omprövning och CVMP:s slutsatser för var och en av listpunkterna ovan är följande:

- Ett antal frågor har framförts när det gäller *in vitro*-studien av biotillgänglighet, men CVMP godtar studiens övergripande slutsats och använde värdet 5 procent i sina beräkningar av biotillgängliga restmängder. CVMP betonade dock att slutsatser som bygger på detta värde bör användas med försiktighet eftersom precisionen hos det utvunna biotillgänglighetsvärdet kan vara osäker vid förutsägelser av biotillgängligheten *in vivo*.
- CVMP erkänner att konsumtion av injektionsställen för bariumselenat sannolikt bara förekommer i sällsynta fall. Enligt CVMP:s riktlinje för restmängder på injektionsställen (EMEA/CVMP/542/03)<sup>5</sup>, som gäller för ämnen som saknar gränsvärde för högsta tillåtna restmängder för muskelvävnad, är det referensvärde som ska användas för att bedöma restmängder på injektionsstället vanligtvis ADI. Vidare bygger ADI visserligen på upprepad exponering, men det alternativa tröskelvärdet som innehavarna av godkännande för försäljning föreslår (dvs. LD<sub>50</sub>) är inte lämpligt eftersom det representerar ett värde vid vilket 50 procent dödlighet förväntas. Hälsobaserade referensvärden måste kunna återspegla icke-allvarliga oönskade händelser.
- CVMP noterade att riktlinjen om restmängder vid injektionsställen även gäller oberoende av om injektionen ges subkutant eller intramuskulärt.
- CVMP drog slutsatsen att Archer och Judson-studien från 1994<sup>3</sup> inte kunde användas för att fastställa biotillgänglighet. Det enda som kan sägas om studien är att den inte motsäger *in vitro*-data. Därmed anses det fortfarande lämpligt att använda värdet 5 procent biotillgänglighet för beräkning av restmängder.
- När det gäller möjligheten att dela upp dosen på två injektioner och administrera dessa på vardera sidan om halsen ansåg CVMP att problemen i samband med säkra nivåer av biotillgängliga restmängder av selen inte löses genom uppdelning i två injektioner. För att säkerställa att selenhalten i ett enda injektionsställe inte överskrider den uppskattade säkra halten av 0,3 mg selen/person/dag, skulle den högsta tillåtna volymen för vuxna nötkreatur behöva vara 0,12 ml,

<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)

och över 80 injektioner skulle behöva ges för en full dos. När det gäller synpunkterna om att injektionsställen för bariumselenat kommer att tas bort och kasseras på slakteriet ansåg CVMP att detta faktiskt skulle inträffa i de fall då injektionsställena fortfarande går att upptäcka, dvs. vid tidiga tidpunkter. Emellertid kan man inte förvänta sig att injektionsställen går att upptäcka flera månader eller kanske år efter att ha administrerats. Av denna anledning anses inte borttagning av injektionsstället utgöra en fullständig effektiv riskreducerande åtgärd.

- CVMP vidgick att systemen för säkerhetsövervakning kan förväntas spåra mycket allvarliga fall av förgiftning till följd av användning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller bariumselenat. Vid utvärderingen av konsumentssäkerhetsfrågor måste dock alla möjliga oönskade effekter beaktas (och inte bara de allvarligaste), och det är inte sannolikt att mindre allvarliga effekter upptäcks av systemen för säkerhetsövervakning. Generellt, och även i detta fall, kan inte avsaknaden av säkerhetsövervakningsdata användas som grund för avsaknaden av eventuella biverkningar hos konsumenterna.

Efter att ha granskat den dokumentation som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning drog CVMP slutsatsen att det inte fanns tillräckliga vetenskapliga skäl för att ändra de övergripande slutsatserna av den 10 april 2013, dvs. att nytta-riskförhållandet för de berörda produkterna är negativt och att sådana veterinärmedicinska läkemedel skulle kunna innebära ett påtagligt hot mot människors hälsa genom kvarstående restmängder av selen på injektionsstället.

Baserat på den sänkta övre tolerabla gränsen (0,3 mg/person/dag) för selenintag, den nya informationen om biotillgängligheten av restmängder och ytterligare toxicitetsdata från människa rekommenderas en översyn av yttrandet om gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder av bariumselenat för att skydda människors hälsa, i enlighet med artikel 11 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 av den 6 maj 2009.

## **Skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning och till tillfälligt upphävande av de befintliga godkännandena för försäljning**

Skälen är följande:

- CVMP ansåg att alla studier av reduktion av restmängder konsekvent visar att bariumselenat kvarstår länge på injektionsställena efter behandling vid rekommenderade doser och att i princip ingen minskning av restmängder sker vid injektionsstället, vilket ger höga halter av bariumselenat på injektionsstället.
- CVMP fann att den nya informationen från en *in vitro*-studie med simulerade betingelser som dem i människans mag-tarmkanal visade att minst 5 procent av intaget selen från bariumselenat är biotillgängligt när det föreligger i en normal födomatris.
- CVMP ansåg att riskhanteringsåtgärderna för att undvika restmängder på injektionsställen inte finns i dagsläget och inte kunde identifieras i detta förfarande på grund av bristande information och otillräckliga data för att utvärdera sådana åtgärder.
- CVMP ansåg att nytta-riskförhållandet för långverkande läkemedelsberedningar för injektion som innehåller bariumselenat för alla livsmedelsproducerande arter är negativt, eftersom produkterna skulle kunna innebära ett påtagligt hot mot människors hälsa.

CVMP har rekommenderat avslag på ansökan om godkännande för försäljning och tillfälligt upphävande av de befintliga godkännandena för försäljning av långverkande läkemedelsberedningar för injektion som innehåller bariumselenat för alla livsmedelsproducerande arter (se bilaga I).

Villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning beskrivs i bilaga III.

## Bilaga III

### Villkor för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning

Nationella behöriga myndigheter ska under samordning av en referensmedlemsstat se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

Innehavarna av godkännande för försäljning ska tillhandahålla data och föreslå åtgärder som garanterar konsumentssäkerheten efter användning av produkterna, särskilt följande:

1. Lämpliga riskreducerande åtgärder måste föreslås och stödjas av lämpliga vetenskapliga data som visar att restmängder av selen i ätlig vävnad från behandlade djur, inklusive injektionsstället, som överstiger det övre tolerabla värdet för intag på 0,3 mg/person/dag inte kommer in i näringskedjan.

Det bör noteras att om färgning av injektionsställena med ett färgämne föreslås, måste lämpliga data tillhandahållas som bekräftar att pigmentet förblir synligt på injektionsstället under en försvarbar tidsperiod. Detta innebär att färgämnet måste ha samma distributionsbeteende och residens-tid som bariumselenat. Som tidigare studier visat kvarstår bariumselenat på injektionsstället under lång tid. Lämpligheten av den täckta tidsperioden behöver motiveras och råd måste ges om hur det kontaminerade injektionsområdet ska identifieras och avlägsnas.