

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Østrig	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Østrig	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Østrig	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Belgien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Bulgarien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Bulgarien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Kroatien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Cypern	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Estland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Finland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Frankrig	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Tyskland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Ungarn	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Ungarn	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Letland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Letland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Litauen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Litauen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Norge	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Portugal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60- 66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Rumænien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Rumænien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Slovakiet	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Slovakiet	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Slovenien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Spanien	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Sverige	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin	Intramuskulær anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt generiske produkter heraf (se bilag I)

1. Indledning

Veterinærlægemidlet Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt genetiske produkter heraf er injektionsvæsker, opløsning, der indeholder 40 mg azaperon pr. ml. Azaperon er et neuroleptisk sedativum, der anvendes til behandling af aggressiv adfærd, kontrol af aggression hos søer, forebyggelse af stress, obstetriske tilstande, som præmedicin ved lokalbedøvelse eller fuld narkose og til palliativ behandling af enzootisk muskeldystrofi hos svin.

Azaperon som injicerbar opløsning indgives til svin ved en enkelt intramuskulær injektion i de anbefalede doser på 0,4-2 mg azaperon pr. kg. legemsvægt.

Der blev indsendt en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure med Tyskland som referencemedlemsstat for veterinærlægemidlet Sedanol 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin (DE/V/0300/001/DC). Referencelægemidlet er Stresnil Injektionslösung für Schweine (herefter benævnt Stresnil), der markedsføres af Lilly Deutschland GmbH, og som har været godkendt i Tyskland siden 1979.

Efter gennemgang af de tilgængelige restkoncentrationsdata for referencelægemidlet Stresnil kunne Tyskland og en række andre medlemsstater ikke bekræfte, at den godkendte tilbageholdelsestid på 9 dage er sikker for forbrugerne, da der blev fundet restkoncentrationer ved injektionsstedet, som lå over den fastsatte MRL-værdi ved det seneste slagtetidspunkt (7 dage efter administration). Ingen restkoncentrationsdata blev gjort tilgængelige for Tyskland til fastslåelse af en videnskabeligt begrundet tilbageholdelsestid.

Desuden bemærkede Tyskland, at medlemsstaterne i EU/EØS, hvad angår Stresnil og relaterede navne samt generiske produkter heraf, har fastsat forskellige tilbageholdelsestider for kød og indmad fra svin, nemlig mellem 7 og 18 dage.

Tyskland mente, at det af hensyn til forbrugersikkerheden i EU ville være relevant at gennemgå tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra svin, og indbragte sagen for Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

Derfor indledte Tyskland den 17. september 2019 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt generiske produkter heraf. CVMP blev anmodet om at gennemgå alle foreliggende restkoncentrationsdata og anbefale tilbageholdelsestider for kød og indmad fra behandlede svin.

2. Vurdering af de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Der blev fremlagt data om sammensætningen af de omhandlede produkter, og den kvalitative og kvantitative sammensætning af det aktive stof i disse produkter er den samme. Sammensætningen af hjælpestofferne kan ligeledes i det væsentlige betragtes som værende den samme.

Da formuleringerne er meget ens, og da de skal administreres i den samme dosis, vurderer CVMP generelt, at der for alle produkterne sker den samme absorption fra injektionsstedet, og at den samme

tilbageholdelsestid kan anvendes for de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Restkoncentrationer hos svin

4 studier af restkoncentrationer hos svin blev fremlagt for udvalget. Der var gennemført 3 studier med Stresnil 40 mg/ml, der alle var i overensstemmelse med god laboratoriepraksis (GLP). Ét studie var gennemført med en opløsning indeholdende radioaktivt mærket azaperon.

Derudover blev der fremlagt nogle litteraturdata, herunder MRL-rapporter.

Studie 1

Der blev fremlagt et GLP-studie af restkoncentrationerne hos svin fra 2004, der omfattede 30 dyr (15 kastrerede hanner og 15 hunner) med en legemsvægt ved studiestart på 26,7-40,4 kg, som blev fordelt i 5 testgrupper (6 dyr i hver gruppe). Dyrene fik en enkelt intramuskulær injektion med Stresnil i den maksimale anbefalede dosis på 2 mg azaperon pr. kg legemsvægt. De anvendte dyr var mindre end anbefalet i VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, hvilket betød, at hele måldyrspopulationen ikke var dækket, og at der blev anvendt små injektionsvolumener på 1,3-2,0 ml.

Vævsprøver (lever, nyre, muskel, hud/fedt i naturlige proportioner og injektionssted) blev indsamlet til analyse 1, 3, 5, 7 og 14 dage efter administration (n = 6 dyr pr. gang, samme antal hanner og hunner). Prøvernes vægt var i overensstemmelse med anbefalingerne i VICH GL 48¹. Der blev dog kun indsamlet prøver fra selve injektionsstedet og ikke fra det omgivende væv.

Restkoncentrationerne blev kvantificeret ved hjælp af væskekromatografi-tandemmassespektrometri (LC-MS/MS) med en kvantificeringsgrænse på 0,025 mg/kg for alle væv og begge stoffer, dvs. azaperon og azaperol. Restkoncentrationer over MRL (100 µg/kg) blev kun målt i hud/fedt (i naturlige proportioner) på dag 1 efter administration og ved injektionsstedet på dag 1, 3 og 7 efter administration.

Da der kun blev taget prøver fra selve injektionsstedet og ikke fra det omgivende væv, og da de anvendte dyr var mindre end anbefalet i VICH GL48¹ (hvilket betød, at hele måldyrspopulationen ikke var omfattet, og at der blev anvendt små injektionsvolumener på (1,3-2,0 ml)), vurderer udvalget derfor, at resultaterne af dette studie er forbundet med en række ikke nærmere definerede usikkerheder, der potentielt kan have betydning for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden.

Studie 2

Der blev også fremlagt et andet GLP-studie af restkoncentrationer for det omhandlede veterinærlægemiddel Stresnil (fra 1992).

Dette studie omfattede i alt 12 kastrerede hanner og 12 hunner af belgisk landrace. 20 svin blev fordelt i 5 grupper (2 hanner og 2 hunner i hver gruppe) og fik en intramuskulær injektion af teststoffet i nakken (kommerciel Stresnil-formulering indeholdende 40 mg azaperon pr. ml) i den maksimale anbefalede dosis på 2 mg azaperon pr. kg legemsvægt (injektionsvolumen på 4-4,8 ml). De resterende 4 dyr fik ikke indgivet noget teststof og fungerede som kontroller (et af disse dyr blev slagtet på studiets første dag). Dyrenes vægt var 86-96 kg for hanner og 79-86 kg for hunner.

Vævsprøver (250 g skinkemuskel, 100 g subkutant fedt, 100 g hud, 100 g spæk, hele leveren, begge nyrer og injektionsstedet [snit, der var 10 cm i diameter og 6 cm dybt, 317-510 g]) blev indsamlet 1, 2, 3, 5 og 7 dage efter administration. Prøverne blev opbevaret ved under -20 °C, indtil de skulle analyseres.

¹ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) – [link](#)

Der blev anvendt en valideret HPLC-UV-metode (243 nm), og den validerede kvantificeringsgrænse blev rapporteret til at være 25 µg/kg for azaperon og azaperol for alle væv.

Restmarkøren var under MRL (100 µg/kg) 2 dage efter administration i alle væv, bortset fra injektionsstedet. I prøverne fra injektionsstedet var der stadig én værdi over MRL på det seneste prøveindsamlingstidspunkt (7 dage efter administration).

På baggrund af resultaterne af dette studie mener udvalget, at det kan konkluderes, at væv fra injektionsstedet er det afgørende væv for fastsættelse af tilbageholdelsestiden, og at det er nødvendigt at fastsætte en grænse for det maksimale injektionsvolumen. Da der i væv fra injektionsstedet stadig var én værdi over MRL på det seneste prøveindsamlingstidspunkt (7 dage efter administration), kan der ikke fastsættes en pålidelig tilbageholdelsestid for kød og indmad på baggrund af dette studie.

Studie 3

I det tredje GLP-studie af restkoncentrationer blev den godkendte Stresnil-formulering testet sammen med en eksperimentel formulering. Det er kun restkoncentrationer af det godkendte Stresnil-produkt, der vurderes at være relevante for denne indbringelsesprocedure, og derfor vil kun de resultater blive beskrevet nedenfor. Studiet blev offentliggjort i 1999 og omfattede 30 dyr.

Hvad angår studiet med den kommercielle Stresnil-formulering, blev kun 12 svin udvalgt ud af 30 dyr (med en vægt på 20-30 kg ved ankomsten). 12 kastrerede hanner af belgisk landrace fik en intramuskulær injektion i nakken i den maksimale anbefalede dosis på 2 mg azaperon pr. kg legemsvægt (svarende til 1 ml Stresnil pr. 20 kg legemsvægt).

Vævsprøver (≈ 250 g skinkemuskel, 100 g hud/fedt, hele leveren, begge nyrer og injektionsstedet [cylindersnit, der var 10 cm i diameter og 6 cm dybt]) blev indsamlet 7, 14 og 21 dage efter administration (n = 4 svin pr. tidspunkt) og opbevaret ved højst -18 °C, indtil de skulle analyseres.

Prøverne blev analyseret for azaperon og dets metabolit azaperol under anvendelse af en valideret HPLC-UV-metode, idet kvantificeringsgrænsen for begge analytter i alle matrixer var 25 µg/kg.

Værdier over MRL (100 µg/kg) blev kun fundet i én prøve fra injektionsstedet 7 dage efter administration.

Dyrene i dette studie havde en meget lav legemsvægt (hvorfor svinene kun fik et lavt injektionsvolumen), hvilket ikke dækker mål dyrspopulationen. Svinenes vægt på tidspunktet for administration af produktet er ikke klart beskrevet i studiet (kun vægten ved ankomsten nævnes (20-30 kg)), og derfor er det ikke klart, hvilke volumener af produktet der egentlig blev indgivet ved injektionsstedet. I studiet er der ikke angivet nogen nøjagtig tidsplan for arbejdet, navnlig hvad angår dyreforsøgsfasen, og der er ikke indsamlet prøver fra det omgivende væv ved injektionsstedet.

CVMP konkluderer derfor, at der bør tages hensyn til ovennævnte usikkerheder ved fastsættelse af tilbageholdelsestiden.

Studie 4

I et studie fra 1976 med radioaktivt mærket azaperon fik 8 svin (med en legemsvægt på 15-25 kg) injiceret 4 mg/kg ³H-azaperon.

Vævsprøver (lever, nyre, muskel, hud, fedt og injektionssted) blev indsamlet 2, 24, 48 og 72 timer efter administration og underkastet en analyse til bestemmelse af restkoncentrationernes art og en analyse til bestemmelse af samlet radioaktiv restkoncentration.

Prøverne fra injektionsstedet var ca. 2x2x10 cm. Prøverne blev underkastet forbrænding, og samlet radioaktivitet blev fastlagt som µg/g (ppm) og som procent af den administrerede dosis. De væv, der havde de højeste koncentrationer af azaperon og azaperol, var injektionssted og lever.

Dette noget ældre studie opfylder ikke de gældende retningslinjer. Det blev gennemført med en radioaktiv formulering af azaperon, og kun 2 dyr blev slagtet pr. tidspunkt. Desuden blev det testede produkt administreret i en højere dosis end anbefalet, idet injektionsvolumenet imidlertid var relativt lavt som følge af dyrenes lave legemsvægt. Derfor vurderer CVMP, at dette studie ikke er relevant i forbindelse med fastsættelse af tilbageholdelsestiden.

Bestemmelse af tilbageholdelsestiden

Ud fra de fremlagte restkoncentrationsdata kan det generelt konkluderes, at injektionsstedet er det væv, der er afgørende for fastsættelse af tilbageholdelsestiden. CVMP vurderer, at der ikke kan benyttes en statistisk tilgang ved beregning af en tilbageholdelsestid på grundlag af de fremlagte studier. I henhold til CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² bør slagtetidspunkter med over halvdelen af værdierne under kvantificeringsgrænsen slettes fra den statistiske evaluering. Dermed kan de fremlagte datasæt ikke evalueres ved den statistiske tilgang.

Udvalget accepterer anvendelse af den alternative tilgang i overensstemmelse med CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv² sammen med en sikkerhedsmargin på ~30 %, så der tages hensyn til alle usikkerhederne i de fremlagte studier (f.eks. kun prøver fra selve injektionsstedet, dyr med lav legemsvægt). Sikkerhedsmarginen vurderes også at være nødvendig, fordi det acceptable daglige indtag (ADI) for azaperon er baseret på et farmakologisk (f.eks. akut) endepunkt. Denne tilgang vil give en tilbageholdelsestid på 18 dage (første tidspunkt med alle værdier under MRL (dag 14 + en sikkerhedsmargin på ~30 %)).

Derudover vurderer CVMP, at en begrænsning af det maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted er nødvendigt. Indehaveren af markedsføringstilladelse har foreslået en begrænsning til 5 ml, selvom studiet med de højeste injektionsvolumener (der blev gennemført i 1992) kun dækker volumener på 4-4,8 ml. CVMP vurderer, at denne lille afledning er acceptabel, fordi tidsrummet mellem det seneste tidspunkt med værdier over MRL (7 dage efter administration) og det efterfølgende slagtetidspunkt (14 dage efter administration) giver en ekstra sikkerhedsmargin.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev anmodet om at gennemgå alle foreliggende restkoncentrationsdata for veterinærlægemidlet Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt generiske produkter heraf og anbefale passende tilbageholdelsestider for kød og indmad fra behandlede svin.

Vurdering af fordele

De omhandlede produkters virkning hos svin er ikke blevet specifikt vurderet som led i denne indbringelsesprocedure, men de anses for at være effektive hos svin til opnåelse af sedativ effekt. De anbefalede doser i de forskellige indikationer ligger mellem 0,4 og 2 mg azaperon pr. kg legemsvægt.

Vurdering af risici

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed eller miljørisiko for de omhandlede veterinærlægemidler. For generiske produkter er bioækvivalensen desuden ikke vurderet, fordi dette allerede er gjort i de respektive godkendelsesprocedurer.

² CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev. 1) – [link](#)

Azaperon er tidligere blevet vurderet af CVMP³ med henblik på fastsættelse af MRL-værdier. Det acceptable daglige indtag er udledt af et akut farmakologisk niveau uden observeret effekt (NOEL) på 0,08 mg/kg legemsvægt og en sikkerhedsfaktor på 100, svarende til et acceptabelt dagligt indtag på 0,8 µg/kg legemsvægt (svarende til 48 µg for en person på 60 kg). Da det acceptable daglige indtag er fastsat på basis af farmakologisk aktivitet, gælder det kun farmakologisk aktive komponenter (dvs. azaperon og dets metabolit azaperol).

Restmarkøren er summen af azaperon og azaperol. MRL-værdierne for summen af azaperon og azaperol er 100 µg/kg i alle væv (muskulatur, hud/fedt, lever og nyre). Disse MRL-værdier vil i teorien give et dagligt indtag på 50 µg. Da dette indtag er temmelig overvurderet (baseret på det værste tænkelige scenarie, hvor azaperols farmakologiske aktivitet er den samme som azaperons farmakologiske aktivitet), er det foreneligt med et acceptabelt dagligt indtag på 48 µg for en person på 60 kg.

Der er identificeret en risiko med hensyn til længden af de godkendte tilbageholdelsestider for kød og indmad fra svin. For nogle veterinærlægemidler kan den godkendte tilbageholdelsestid være for kort til, at restkoncentrationer af summen af azaperon og azaperol falder til under de respektive MRL-værdier i spiselige væv, hvilket udgør en risiko for forbrugere, der spiser kød fra injektionsstedet hos svin, der er behandlet med disse produkter.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Af hensyn til sikkerheden for forbrugere, der indtager fødevarer og fødevareprodukter fra dyr, som er behandlet med disse veterinærlægemidler, vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiden for kød og indmad fra svin, der er behandlet med Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt generiske produkter heraf, bør justeres.

Baseret på restkoncentrationsdata hos svin er der for alle produkter udledt en tilbageholdelsestid for kød og indmad fra svin på 18 dage, ligesom der er udledt en begrænsning af det maksimale injektionsvolumen til 5 ml pr. injektionssted. Denne tilbageholdelsestid og denne begrænsning af det maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted vurderes at være tilstrækkeligt til at sikre forbrugersikkerheden.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Efter at have gennemgået begrundelserne for denne indbringelsesprocedure og de tilgængelige data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra svin, der er behandlet med de omhandlede produkter, bør justeres som anbefalet, idet en begrænsning af det maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted også er nødvendigt af hensyn til forbrugersikkerheden.

Det samlede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlerne Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt generiske produkter heraf er fortsat positivt, forudsat at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra behandlede svin bør justeres, idet en begrænsning af det maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted også er nødvendigt af hensyn til forbrugersikkerheden.

³ EMA MRL Summary report for azaperone (EMA/MRL/300/97-FINAL) – [link](#)

- CVMP vurderer, at det overordnede benefit/risk-forhold for de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne procedure, fortsat er positivt, forudsat at der indføres ændringer i produktinformationen.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelse for Stresnil 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til svin og relaterede navne samt generiske produkter heraf, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

**Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet,
etiketteringen og indlægssedlen**

Produktresumé

4.9 Dosering og administrationsvej

Der må højst indgives 5 ml pr. injektionssted.

4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Kød og indmad: 18 dage.

Etikettering

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Der må højst indgives 5 ml pr. injektionssted.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Kød og indmad: 18 dage.

Indlægsseddel

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Der må højst indgives 5 ml pr. injektionssted.

10. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Kød og indmad: 18 dage.