

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der
Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Österreich	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Österreich	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Österreich	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Belgien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Bulgarien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Bulgarien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Kroatien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Zypern	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Tschechische Republik	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Tschechische Republik	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Dänemark	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Estland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Finnland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Frankreich	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Deutschland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Deutschland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Deutschland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Griechenland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Griechenland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Ungarn	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Ungarn	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Irland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Irland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
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	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Italien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Lettland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Lettland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Litauen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Litauen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Niederlande	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Niederlande	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Norwegen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Polen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
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	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Rumänien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Rumänien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Slowakei	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Slowakei	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Slowenien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
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	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Schweden	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Vereinigtes Königreich	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	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion
Vereinigtes Königreich	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Zur intramuskulären Injektion

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine und zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Das Tierarzneimittel Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika sind Injektionslösungen, die 40 mg Azaperon pro ml enthalten. Azaperon ist ein Neuroleptikum, das für die Behandlung von aggressivem Verhalten, für die Aggressionskontrolle bei Sauen, zur Vermeidung von Stress, für die Geburtshilfe, als Prämedikation bei der lokalen oder allgemeinen Anästhesie und für die Palliativbehandlung der enzootischen Muskeldystrophie bei Schweinen verwendet wird.

Azaperon als injizierbare Lösung wird Schweinen in Form einer einzigen intramuskulären Injektion verabreicht, wobei die empfohlenen Dosen von 0,4 bis 2 mg Azaperon pro kg Körpergewicht (KG) reichen.

Es wurde ein Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellt, d. h. ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Generikum gemäß dem dezentralisierten Verfahren für das Tierarzneimittel Sedan 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine, mit Deutschland als Referenzmitgliedstaat (DE/V/0300/001/DC). Das Referenztierarzneimittel ist Stresnil Injektionslösung für Schweine (im Folgenden „Stresnil“), das von der Lilly Deutschland GmbH in Verkehr gebracht wird und seit 1979 in Deutschland zugelassen ist.

Nach Prüfung der verfügbaren Daten zu Rückständen für das Referenztierarzneimittel „Stresnil“ und da die Rückstände im Injektionsstellengewebe über dem festgelegten MRL-Wert zum letzten Schlachtzeitpunkt (7 Tage nach der Verabreichung) lagen, konnte Deutschland und konnten einige andere Mitgliedstaaten nicht bestätigen, dass die genehmigte Wartezeit von 9 Tagen für den Verbraucher sicher ist. Deutschland wurden keine weiteren Daten zum Abbau von Rückständen zwecks Ermittlung einer wissenschaftlich begründeten sicheren Wartezeit zur Verfügung gestellt.

Deutschland wies außerdem darauf hin, dass die Mitgliedsstaaten der EU/des EWR für Stresnil und die zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika verschiedene Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schweinen, nämlich zwischen sieben und achtzehn Tage, festgelegt haben.

Deutschland war der Ansicht, dass es im Interesse des Schutzes der Verbrauchersicherheit in der Europäischen Union liegt, die Angemessenheit der Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schweinen zu prüfen, und befasste den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) mit der Angelegenheit.

Daher hat Deutschland am 17. September 2019 ein Verfahren nach Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine und zugehörige Bezeichnungen sowie deren Generika eingeleitet. Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen zu prüfen und Wartezeiten für von behandelten Schweinen stammende(s) Fleisch und Schlachtnebenprodukte zu empfehlen.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Informationen bezüglich der Zusammensetzung der betreffenden Tierarzneimittel wurden bereitgestellt, und die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Wirkstoffs der betroffenen Tierarzneimittel erwies sich als ähnlich. Ebenso kann die Zusammensetzung der Hilfsstoffe als im Wesentlichen ähnlich erachtet werden.

Da insgesamt die Formulierungen sehr ähnlich sind und die Tierarzneimittel in derselben Dosierung zu verabreichen sind, nahm der CVMP an, dass alle Produkte eine ähnliche Resorption von der Injektionsstelle aufweisen, und gelangte zu der Auffassung, dass für alle von diesem Befassungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel dieselbe Wartezeit gelten kann.

Abbau von Rückständen in Schweinen

Dem Ausschuss wurden vier Studien zur Untersuchung des Abbaus von Rückständen in Schweinen vorgelegt. Drei Studien wurden mit Stresnil 40 mg/ml durchgeführt, die alle den Vorschriften der guten Laborpraxis (GLP) entsprachen. Eine Studie wurde mit einer Lösung mit radioaktiv markiertem Azaperon durchgeführt.

Zusätzlich wurden einige Angaben aus der Fachliteratur einschließlich MRL-Berichte vorgelegt.

Studie 1

Vorgelegt wurde eine GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen in Schweinen, durchgeführt im Jahr 2004 an 30 Schweinen (15 kastrierte männliche Tiere und 15 weibliche Tiere) mit einem Körpergewicht zu Studienbeginn zwischen 26,7 und 40,4 kg, die einer von fünf Testgruppen mit jeweils 6 Tieren zugeteilt wurden. Den Tieren wurde die höchste empfohlene Dosis von 2 mg Azaperon pro kg KG in Form einer einzigen intramuskulären Injektion Stresnil verabreicht. Die verwendeten Tiere waren kleiner als in der VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹ empfohlen, weshalb die Tiere für die Zieltierpopulation nicht repräsentativ waren und sich geringe Injektionsmengen zwischen 1,3 und 2,0 ml ergaben.

Gewebeproben (Leber, Niere, Muskel, Haut/Fett in natürlichen Anteilen sowie Injektionsstelle) wurden 1, 3, 5, 7 und 14 Tag(e) nach der Verabreichung (n = 6 Tiere zu jedem Zeitpunkt, jeweils gleiche Anzahl männlicher und weiblicher Tiere) zur Analyse entnommen. Das Gewicht der Proben entsprach den Empfehlungen gemäß der VICH GL 48¹. Jedoch wurden nur Kernproben an der Injektionsstelle und keine aus dem umgebenden Gewebe entnommen.

Die Rückstände wurden mittels Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) bei einer Quantifizierungsgrenze (LOQ) von 0,025 mg/kg für alle Gewebe und beide Wirkstoffe, d. h. Azaperon und Azaperol, quantifiziert. Rückstandskonzentrationen über dem MRL-Wert (100 µg/kg) wurden nur in der Haut und im Fett (in natürlichen Anteilen) am Tag 1 nach der Verabreichung und in der Injektionsstelle am Tag 1, 3 und 7 nach der Verabreichung gemessen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nur eine Kernprobe von der Injektionsstelle und keine Probe aus dem umgebenden Gewebe entnommen wurde, und da die verwendeten Tiere kleiner waren, als in der VICH GL48 empfohlen¹ (weshalb die Tiere für die Zieltierpopulation nicht repräsentativ waren und sich geringe Injektionsmengen [1,3 bis 2,0 ml] ergaben), gelangte der Ausschuss zu der Ansicht, dass die Ergebnisse dieser Studie mit einigen nicht weiter definierten Unsicherheiten, die sich eventuell auf die Bestimmung der Wartezeit auswirken, behaftet sind.

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](#)

Studie 2

Eine weitere GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen wurde vorgelegt, die 1992 mit dem betreffenden Tierarzneimittel Stresnil durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden in diese Studie zwölf kastrierte männliche und zwölf weibliche Tiere der Rasse Landrace Belga (Belgische Landrasse) einbezogen. Zwanzig Schweine wurden in 5 Gruppen (mit jeweils zwei männlichen und zwei weiblichen Tieren) aufgeteilt und erhielten die Prüfsubstanz (kommerzielle Stresnil-Formulierung mit 40 mg Azaperon pro ml) in Form einer intramuskulären Injektion in den Nacken in der höchsten empfohlenen Dosis von 2 mg Azaperon pro kg KG (Injektionsmengen zwischen 4 und 4,8 ml). Die verbleibenden vier Tiere erhielten keinerlei Prüfsubstanz und dienten als Kontrollgruppe (eines der Tiere wurde am ersten Studientag geschlachtet). Das Gewicht der Tiere lag zwischen 86 und 96 kg bei den männlichen Tieren und zwischen 79 und 86 kg bei den weiblichen Tieren.

Gewebeproben (250 g Schinkenmuskel, 100 g subkutanen Fett, 100 g Haut, 100 g Bauchfett, die gesamte Leber, beide Nieren und die Injektionsstelle [10 cm im Durchmesser und 6 cm tief, 317–510 g]) wurden am Tag 1, 2, 3, 5 und 7 nach der Verabreichung entnommen. Die Proben wurden bis zur Analyse bei -20 °C gelagert.

Ein validiertes HPLC-UV-Verfahren (243 nm) wurde verwendet und die validierte LOQ wurde für alle Gewebe mit 25 µg/kg für Azaperon und Azaperol angegeben.

Der Markerrückstand lag zwei Tage nach der Verabreichung in allen Geweben mit Ausnahme der Injektionsstelle unter dem MRL-Wert (100 µg/kg). In den Proben von der Injektionsstelle liegt zum letzten Probenahmezeitpunkt (7 Tage nach der Verabreichung) ein Wert immer noch über dem MRL-Wert.

Der Ausschuss war der Ansicht, dass auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass das Injektionsstellengewebe das die Wartezeit bestimmende Gewebe darstellt und eine Beschränkung der maximalen Injektionsmenge erforderlich ist. Da jedoch ein Wert im Injektionsstellengewebe zum letzten Probenahmezeitpunkt (7 Tage nach der Verabreichung) immer noch über dem MRL-Wert liegt, kann aus dieser Studie keine zuverlässige Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenprodukte abgeleitet werden.

Studie 3

In der dritten vorgelegten GLP-konformen Studie zum Abbau von Rückständen wurde die zugelassene Formulierung Stresnil sowie eine experimentelle Formulierung geprüft. Für dieses Befassungsverfahren wird nur der Abbau von Rückständen in Bezug auf das in Verkehr gebrachte Tierarzneimittel Stresnil als relevant erachtet, weshalb nur diese Ergebnisse in der Folge beschrieben werden. Die Studie wurde 1999 veröffentlicht und es wurden dreißig Tiere verwendet.

Für die Untersuchung der kommerziellen „Stresnil“-Formulierung wurden aus 30 Schweinen nur 12 ausgewählt (mit einem Gewicht zwischen 20 und 30 kg zum Zeitpunkt der Anlieferung). Zwölf kastrierte männliche Schweine der Rasse Landrace Belga (Belgische Landrasse) erhielten eine intramuskuläre Injektion der höchsten empfohlenen Dosis von 2 mg Azaperon pro kg KG (entspricht 1 ml Stresnil pro 20 kg KG) in den Nacken.

Gewebeproben (≈ 250 g Schinkenmuskel, 100 g Haut/Fett, die gesamte Leber, beide Nieren und die Injektionsstelle [ein Zylinder von 10 cm im Durchmesser und 6 cm Tiefe]) wurden am Tag 7, 14 und 21 nach der Verabreichung (n = 4 Schweine pro Zeitpunkt) entnommen und bis zur Analyse bei -18 °C oder darunter gelagert.

Die Proben wurden in Bezug auf Azaperon und seinen Metaboliten Azaperol unter Verwendung eines validierten HPLC-UV-Verfahrens analysiert, wobei die LOQ für beide Analyten und alle Matrizen bei 25 µg/kg lag.

Nur in einer Probe der Injektionsstelle wurden 7 Tage nach der Verabreichung über dem MRL-Wert (100 µg/kg) liegende Werte gefunden.

Die in diese Studie einbezogenen Tiere hatten ein sehr geringes Körpergewicht (den Tieren wurde deshalb nur eine sehr geringe Injektionsmenge verabreicht), weshalb die Tiere für die Zieltierpopulation nicht repräsentativ waren. Das Gewicht der Schweine zum Zeitpunkt der Verabreichung des Tierarzneimittels wird in der Studie nicht eindeutig angegeben (nur das Gewicht bei der Anlieferung, das zwischen 20 und 30 kg lag, wird angegeben), weshalb nicht klar ist, welche Mengen des Tierarzneimittels in die Injektionsstelle verabreicht wurden. Der genaue Zeitplan der Arbeiten, insbesondere in der Tierphase, wird in der Studie nicht beschrieben und es wurden keine Proben aus der Umgebung der Injektionsstelle entnommen.

Der CVMP kam zu dem Schluss, dass die oben angeführten Unsicherheiten bei der Bestimmung der Wartezeit berücksichtigt werden sollten.

Studie 4

In einer 1976 durchgeführten Studie mit radioaktiv markierten Substanzen wurde acht Schweinen (Körpergewicht zwischen 15 und 25 kg) 4 mg/kg ³H-Azaperon injiziert.

Gewebeproben (Leber, Niere, Muskel, Haut, Fett und Injektionsstelle) wurden 2, 24, 48 und 72 Stunden nach der Verabreichung entnommen und einer Analyse bezüglich der Beschaffenheit des Rückstandes sowie bezüglich der gesamten radioaktiven Rückstände unterzogen.

Die an der Injektionsstelle entnommenen Proben waren ca. 2 x 2 x 10 cm groß. Die Proben wurden einer Verbrennung unterzogen und die Gesamtradioaktivität wurde in µg/g (ppm) sowie in Prozent der verabreichten Dosis bestimmt. Die höchsten Azaperon- und Azaperolkonzentrationen fanden sich an der Injektionsstelle und in der Leber.

Diese recht alte Studie entspricht nicht den aktuellen Leitlinien. Sie wurde mit einer radioaktiven Azaperon-Formulierung durchgeführt, und es wurden pro Zeitpunkt nur zwei Tiere geschlachtet. Darüber hinaus wurde die Prüfsubstanz in einer höheren als der empfohlenen Dosis verabreicht, wobei die Injektionsmenge aufgrund des geringen Körpergewichts der Tiere aber relativ gering war. Deshalb vertritt der CVMP die Ansicht, dass diese Studie für die Bestimmung der Wartezeit nicht relevant ist.

Bestimmung der Wartezeit

Im Großen und Ganzen kann auf Grundlage der vorgelegten Daten zum Abbau von Rückständen der Schluss gezogen werden, dass für die Berechnung der Wartezeit das Gewebe an der Injektionsstelle heranzuziehen ist. Der CVMP ist der Auffassung, dass der statistische Ansatz für die Schätzung der Wartezeit auf Grundlage der vorgelegten Studien nicht verwendet werden kann. Entsprechend der „CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues“ (Leitlinie des CVMP zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe)² sind Schlachtzeitpunkte, zu denen mehr als die Hälfte der Werte unter der LOQ liegen, aus der statistischen Auswertung zu löschen. Deshalb können die vorgelegten Datensätze nicht mittels des statistischen Ansatzes bewertet werden.

Der Ausschuss einigte sich auf die Verwendung des alternativen Ansatzes entsprechend der Leitlinie des CVMP zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe² bei gleichzeitiger Anwendung eines Sicherheitsaufschlags von rund 30 %, um allen Unsicherheiten in den vorgelegten Studien (z. B.

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

ausschließliche Entnahme von Kernproben, Tiere mit geringem Körpergewicht) Rechnung zu tragen. Der Sicherheitsaufschlag wird auch deshalb als notwendig erachtet, da die zulässige tägliche Aufnahmemenge (ADI) für Azaperon auf einem pharmakologischen (z. B. akuten) Endpunkt basiert. Mit diesem Ansatz ergäbe sich eine Wartezeit von 18 Tagen (erster Zeitpunkt, an dem alle Werte unter dem MRL-Wert liegen [Tag 14 + ca. 30 % Sicherheitsaufschlag]).

Zusätzlich wird eine Festlegung der maximalen Injektionsmenge pro Injektionsstelle vom CVMP als nötig erachtet. Der Zulassungsinhaber schlug eine Beschränkung auf 5 ml vor, obgleich in der Studie mit den größten Injektionsmengen (durchgeführt 1992) nur Mengen zwischen 4 und 4,8 ml verwendet wurden. Der CVMP gelangte zu der Ansicht, dass diese leichte Abweichung akzeptabel ist, da die Zeitspanne zwischen dem letzten Zeitpunkt, an dem Werte über dem MRL-Wert gemessen wurden (7 Tage nach der Verabreichung), und dem nächsten Schlachtzeitpunkt (14 Tage nach der Verabreichung) einen zusätzlichen Sicherheitsaufschlag darstellt.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen für das Tierarzneimittel Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika zu prüfen und angemessene Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schweinen zu empfehlen.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit der betroffenen Tierarzneimittel bei Schweinen wurde in diesem Befassungsverfahren nicht eigens untersucht, doch wird davon ausgegangen, dass die beurteilten Tierarzneimittel für die Sedierung von Schweinen wirksam sind. Die für die verschiedenen Indikationen empfohlenen Dosen reichen von 0,4 bis 2 mg Azaperon pro kg KG.

Risikobeurteilung

Die Qualität, die Sicherheit bei den Zieltierarten, die Anwendersicherheit und das Umweltrisiko für die betroffenen Tierarzneimittel wurden in diesem Befassungsverfahren nicht untersucht. Außerdem wurde die Bioäquivalenz in Bezug auf Generika nicht bewertet, da dies bereits im Rahmen der entsprechenden Genehmigungsverfahren für das Inverkehrbringen erfolgt ist.

Azaperon wurde bereits durch den CVMP³ zum Zwecke der Ermittlung von MRL-Werten bewertet. Die ADI wurde unter Zugrundelegung einer akuten pharmakologischen Dosis ohne Wirkungen (NOEL) von 0,08 mg/kg KG und einem Sicherheitsfaktor von 100 ermittelt, woraus sich eine ADI von 0,8 µg/kg KG (entspricht 48 µg für eine Person von 60 kg) ergibt. Da diese ADI unter Bezugnahme auf die pharmakologische Wirksamkeit festgelegt wurde, gilt sie nur für pharmakologisch wirksame Bestandteile (d. h. Azaperon und den Metaboliten Azaperol).

Der Markerrückstand ergibt sich aus der Summe von Azaperon und Azaperol. Die MRL-Werte für die Summe aus Azaperon und Azaperol betragen für alle Gewebe (Muskel, Haut/Fett, Leber und Niere) 100 µg/kg. Aus diesen MRL-Werten ergibt sich theoretisch eine tägliche Aufnahme von 50 µg. Da diese tägliche Aufnahme weitaus zu hoch gegriffen ist (basiert auf dem Worst-Case-Szenario, dass die pharmakologische Wirksamkeit von Azaperol jener von Azaperon entspricht), entspricht sie einer ADI von 48 µg für eine Person von 60 kg.

Es wurde ein Risiko hinsichtlich der Länge der genehmigten Wartezeiten für Schweine (Fleisch und Schlachtnebenprodukte) identifiziert. Für manche Tierarzneimittel ist die genehmigte Wartezeit

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

möglicherweise nicht ausreichend, damit die Rückstände der Summe aus Azaperon und Azaperol unter den entsprechenden MRL-Wert in essbaren Geweben fallen können, was ein Risiko für Verbraucher nach der oralen Aufnahme von Injektionsstellengewebe von mit diesen Tierarzneimitteln behandelten Schweinen darstellt.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Um die Sicherheit der Verbraucher von Lebensmitteln und Lebensmittelprodukten, die von mit diesen Tierarzneimitteln behandelten Tieren stammen, zu gewährleisten, kam der CVMP zu der Ansicht, dass die Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenprodukten von mit Stresnil 40 mg/ml Injektionslösungen für Schweine und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika behandelte Schweine geändert werden sollte.

Auf der Grundlage von Daten zum Abbau von Rückständen in Schweinen wurde eine Wartezeit von 18 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schweinen und eine Begrenzung der maximalen Injektionsmenge auf 5 ml pro Injektionsstelle für alle Tierarzneimittel abgeleitet. Diese Wartezeit und diese maximale Injektionsmenge pro Injektionsstelle erscheinen zur Gewährleistung der Verbrauchersicherheit als angemessen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Nach Prüfung der Gründe für dieses Befassungsverfahren und der verfügbaren Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von mit den betreffenden Tierarzneimitteln behandelten Schweinen wie empfohlen geändert werden sollten und außerdem eine Festlegung der maximalen Injektionsmenge pro Injektionsstelle zur Gewährleistung der Verbrauchersicherheit erforderlich ist.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Tierarzneimittel Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika bleibt vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation positiv.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schweinen geändert werden sollten und außerdem eine Festlegung der maximalen Injektionsmenge pro Injektionsstelle zur Gewährleistung der Verbrauchersicherheit erforderlich ist.
- Der CVMP erachtete das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation insgesamt weiterhin als positiv.

Der CVMP empfahl die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine und zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.

Anhang III

**Änderungen der betreffenden Abschnitte der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der
Etikettierung und der Packungsbeilage**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Nicht mehr als 5 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 18 Tage.

Etikettierung

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
--

Nicht mehr als 5 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

8. WARTEZEIT(EN)

Essbare Gewebe: 18 Tage.

Packungsbeilage

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Nicht mehr als 5 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

10. WARTEZEIT(EN)

Essbare Gewebe: 18 Tage.