

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Αυστρία	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Αυστρία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βέλγιο	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βουλγαρία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βουλγαρία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Κροατία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Κύπρος	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Δανία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Εσθονία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Φινλανδία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Γαλλία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ουγγαρία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ουγγαρία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισλανδία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λετονία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λετονία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λιθουανία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Νορβηγία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ρουμανία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ρουμανία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Σλοβακία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Σλοβακία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβενία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Σουηδία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Αζαπερόνη	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Stresnil 40 mg/ml ενέσιμου διαλύματος για χοίρους και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, καθώς και των γενόσημων προϊόντων του (βλ. παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Stresnil 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για χοίρους και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τα γενόσημα προϊόντα του είναι ενέσιμα διαλύματα που περιέχουν 40 mg αζαπερόνης ανά ml. Η αζαπερόνη είναι ένα νευροληπτικό καταπραϋντικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιθετικής συμπεριφοράς, τον έλεγχο της επιθετικότητας στις χοιρομητέρες, την πρόληψη του στρες, για μαιευτικές παθήσεις, ως προαναισθητικό σε τοπική ή γενική αναισθησία και ως κατευναστική θεραπεία για τη μυϊκή δυστροφία στους χοίρους.

Ως ενέσιμο διάλυμα η αζαπερόνη χορηγείται στους χοίρους σε μία ενδομυϊκή ένεση, με προτεινόμενες δόσεις από 0,4 έως 2 mg αζαπερόνης ανά κιλό βάρους σώματος (bw).

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Sedanol 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για χοίρους, υποβλήθηκε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, ήτοι αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε γενόσημο προϊόν, με κράτος μέλος αναφοράς τη Γερμανία (DE/V/0300/001/DC). Το προϊόν αναφοράς είναι το Stresnil Injektionslösung für Schweine (στο εξής αναγραφόμενο ως «Stresnil»), που διατίθεται στο εμπόριο από τη Lilly Deutschland GmbH και είναι εγκεκριμένο στη Γερμανία από το 1979.

Έχοντας ελέγξει τα διαθέσιμα δεδομένα καταλοίπων του προϊόντος αναφοράς «Stresnil», και δεδομένου ότι διαπιστώθηκαν κατάλοιπα στον ιστό στο σημείο έγχυσης μεγαλύτερων επιπέδων από τα αναγνωρισμένα ΑΟΚ κατά το τελικό χρονικό σημείο σφαγής (7 ημέρες μετά τη χορήγηση), η Γερμανία και κάποια άλλα κράτη μέλη δεν ήταν δυνατό να επιβεβαιώσουν ότι ο χρόνος αναμονής των 9 ημερών είναι ασφαλής για τον καταναλωτή. Δε διατέθηκαν άλλα δεδομένα απομάκρυνσης καταλοίπων στη Γερμανία ώστε να καθοριστεί επιστημονικά αιτιολογημένη ασφαλής περίοδος αναμονής.

Επιπλέον, η Γερμανία επισήμανε ότι, όσον αφορά το Stresnil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τα γενόσημα προϊόντα του, τα κράτη μέλη της ΕΕ/του ΕΟΧ έχουν καθιερώσει διαφορετικούς χρόνους αναμονής για το χοιρινό κρέας και τους εδώδιμους ιστούς, δηλ. μεταξύ επτά και δεκαοκτώ ημερών.

Η Γερμανία θεώρησε ότι για την προστασία της ασφάλειας των καταναλωτών στην Ένωση θα πρέπει να επανεξεταστεί η επάρκεια των χρόνων αναμονής για το χοιρινό κρέας και τους εδώδιμους ιστούς και παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP).

Συνεπώς, την 17η Σεπτεμβρίου 2019, η Γερμανία κίνησε διαδικασία βάσει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/EK, για το ενέσιμο διάλυμα Stresnil 40 mg/ml για χοίρους και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και για τα γενόσημα προϊόντα του. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απομάκρυνση καταλοίπων και να συστήσει χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από χοίρους που έχουν λάβει το σκεύασμα.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Παραχωρήθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση των εν λόγω προϊόντων, και τόσο η ποιοτική όσο και η ποσοτική σύνθεση της δραστικής ουσίας των προϊόντων υπό εξέταση είναι παρεμφερείς. Επιπλέον, η σύνθεση των εκδόχων μπορεί να θεωρηθεί ουσιαστικά όμοια.

Συνολικά, με βάση τις ομοιότητες των σκευασμάτων και το γεγονός ότι οι δοσολογίες είναι ίδιες, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση έκρινε πως όλα τα προϊόντα παρουσιάζουν όμοια απορρόφηση από το σημείο έγχυσης και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρόμοιος χρόνος αναμονής θα μπορούσε να εφαρμοστεί για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά αυτή η διαδικασία παραπομπής.

Απομάκρυνση καταλοίπων στους χοίρους

Στην επιτροπή υποβλήθηκαν τέσσερις μελέτες καταλοίπων σε χοίρους. Τρεις μελέτες διεξήχθησαν με το Stresnil 40 mg/ml, όλες σύμφωνα με τους κανονισμούς της ΟΕΠ. Μία μελέτη διεξήχθη με διάλυμα που περιείχε ραδιοσημασμένη αζαπερόνη.

Επιπλέον, υποβλήθηκαν ορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων και αναφορών ΑΟΚ.

Μελέτη 1

Υποβλήθηκε μία μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων σε χοίρους, σύμφωνη με την ΟΕΠ, η οποία διεξήχθη το 2004 σε τριάντα ζώα (15 ευνουχισμένα αρσενικά και 15 θηλυκά), βάρους σώματος από 26,7 έως 40,4 kg, τα οποία διαχωρίστηκαν σε πέντε ομάδες δοκιμών με 6 ζώα σε κάθε μία. Στα ζώα χορηγήθηκε μία ενδομυϊκή ένεση Stresnil με τη μέγιστη προτεινόμενη δόση των 2 mg αζαπερόνης ανά κιλό σωματικού βάρους (bw). Τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μικρότερα από εκείνα που προτείνονται στην οδηγία VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹ και δεν καλύπτουν το σύνολο του ζωικού πληθυσμού στόχου, με αποτέλεσμα τη χορήγηση μικρών όγκων έγχυσης από 1,3 έως 2,0 ml.

Συλλέχθηκαν δείγματα ιστών (ήπατος, νεφρών, μυός, δέρματος/λίπους σε φυσιολογικές αναλογίες και σημεία έγχυσης) για ανάλυση 1, 3, 5, 7 και 14 ημέρες μετά τη χορήγηση ($n = 6$ ζώα για κάθε χρονικό σημείο, ισάριθμα αρσενικά και θηλυκά ζώα). Το βάρος των δειγμάτων ήταν σύμφωνα με τις προδιαγραφές της VICH GL 48¹. Ωστόσο, συλλέχθηκαν μόνο δείγματα από το κεντρικό σημείο έγχυσης και όχι από παρακείμενες περιοχές.

Τα κατάλοιπα ποσοτικοποιήθηκαν με τη μέθοδο υγροχρωματογραφίας-διαδοχικής χρωματογραφίας μαζών (LC-MS/MS) με όριο ποσοτικού προσδιορισμού (LOQ) 0,025 mg/kg για όλους τους ιστούς και για τις δύο ουσίες, δηλ. αζαπερόνη και αζαπερόλη. Συγκεντρώσεις καταλοίπων μεγαλύτερες από το ΑΟΚ (100 µg/kg) βρέθηκαν μόνο στο δέρμα/λίπος (σε φυσιολογικές αναλογίες) την πρώτη μέρα μετά τη χορήγηση, και στα σημεία έγχυσης τις μέρες 1, 3 και 7 μετά τη χορήγηση.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη ότι συλλέχθηκε μόνο ένα δείγμα από το κεντρικό σημείο έγχυσης και όχι από τις παρακείμενες περιοχές, και επειδή τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μικρότερα από τα συνιστώμενα στην οδηγία VICH GL48¹ (μην καλύπτοντας το σύνολο των ζωικού πληθυσμού-στόχου, με αποτέλεσμα τη χορήγηση μικρών όγκων έγχυσης (1,3-2,0 ml)), η επιτροπή θεώρησε ότι τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υπόκεινται σε αόριστες αβεβαιότητες, με πιθανές επιπτώσεις στον καθορισμό του χρόνου αναμονής.

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](#)

Μελέτη 2

Υποβλήθηκε άλλη μία μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων σύμφωνα με την ΟΕΠ, η οποία διεξήχθη το 1992 για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Stresnil.

Στην έρευνα συμπεριελήφθησαν συνολικά δώδεκα ευνουχισμένοι αρσενικοί και δώδεκα θηλυκοί χοίροι της φυλής Belgian Landrace. Είκοσι χοίροι διαχωρίστηκαν σε 5 ομάδες (με δύο αρσενικούς και δύο θηλυκούς σε κάθε ομάδα) και έλαβαν ενδομυϊκή ένεση της υπό μελέτη ουσίας στον αυχένα (εμπορικό σκεύασμα Stresnil με 40 mg αζαπερόνης ανά ml) στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 2 mg αζαπερόνης ανά κιλό σωματικού βάρους (bw) (οι όγκοι έγχυσης κυμάνθηκαν από 4 έως 4,8 ml). Τα υπόλοιπα τέσσερα ζώα δεν έλαβαν καμία δραστική ουσία και χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες (ένα από αυτά τα ζώα σφαγιάστηκε την πρώτη μέρα της μελέτης). Το βάρος των ζώων κυμάνθηκε από 86 έως 96 kg για τα αρσενικά και από 79 έως 86 kg για τα θηλυκά.

Συλλέχθηκαν δείγματα ιστών (250 g από τον πλατύ μυ χοιρομερίου, 100 g υποδόριου λίπους, 100 g δέρματος, 100 g σιάλου, ολόκληρο το ήπαρ, οι δύο νεφροί, καθώς και το σημείο έγχυσης [διαμέτρου 10 cm και βάθους 6 cm, 317-510 g]) 1, 2, 3, 5 και 7 μέρες μετά τη χορήγηση. Τα δείγματα διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία χαμηλότερη των -20 °C μέχρι την ανάλυση.

Χρησιμοποιήθηκε πιστοποιημένη μέθοδος HPLC-UV (243 nm) και το πιστοποιημένο όριο ποσοτικού προσδιορισμού LOQ ανέρχεται στα 25 µg/kg για την αζαπερόνη και την αζαπερόλη για όλους τους ιστούς.

Το κατάλοιπο-δείκτης ήταν χαμηλότερο του ΑΟΚ (100 µg/kg) δύο μέρες μετά τη χορήγηση σε όλους τους ιστούς, με εξαίρεση το σημείο έγχυσης. Στα δείγματα από τα σημεία έγχυσης, μία τιμή εξακολουθούσε να είναι μεγαλύτερη του ΑΟΚ στο τελευταίο χρονικό σημείο δειγματοληψίας (7 ημέρες μετά τη χορήγηση).

Η επιτροπή έκρινε πως, με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, μπορεί να συναχθεί ότι ο ιστός στο σημείο έγχυσης αντιπροσωπεύει τον καθοριστικό ιστό για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής, και ότι είναι αναγκαίος ο περιορισμός του μέγιστου όγκου έγχυσης. Ωστόσο, δεδομένου ότι μεταξύ των δειγμάτων από το σημείο έγχυσης μία τιμή εξακολουθούσε να είναι μεγαλύτερη από το ΑΟΚ στο τελευταίο χρονικό σημείο δειγματοληψίας (7 ημέρες μετά τη χορήγηση), δεν μπορεί να υπολογιστεί αξιόπιστος χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς, από αυτή τη μελέτη.

Μελέτη 3

Στην τρίτη μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων που υποβλήθηκε και ήταν σύμφωνα με την ΟΕΠ, το εγκεκριμένο σκεύασμα Stresnil δοκιμάστηκε μαζί με ένα πειραματικό σκεύασμα. Μόνο η απομάκρυνση καταλοίπων του εμπορικά διαθέσιμου Stresnil θεωρείται σχετική για την παρούσα διαδικασία παραπομπής, και κατ' επέκταση μόνο τα συγκεκριμένα αποτελέσματα περιγράφονται παρακάτω. Η μελέτη δημοσιεύτηκε το 1999 και χρησιμοποίησε τριάντα ζώα.

Για τη μελέτη του εμπορικού σκευάσματος «Stresnil», μόνο 12 χοίροι επιλέχθηκαν από τα 30 ζώα (βάρους μεταξύ 20–30 kg κατά την έναρξη). Δώδεκα ευνουχισμένοι αρσενικοί χοίροι της φυλής Belgian Landrace έλαβαν ενδομυϊκή ένεση στον αυχένα, στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 2 mg αζαπερόνης ανά κιλό σωματικού βάρους (ανάλογη με 1 ml Stresnil ανά 20 κιλά σωματικού βάρους).

Συλλέχθηκαν δείγματα ιστών (~ 250 g μυός χοιρομερίου, 100 g δέρματος/λίπους, ολόκληρο το ήπαρ, δύο νεφροί και το σημείο έγχυσης [κύλινδρος διαμέτρου 10 cm και βάθους 6 cm]) 7, 14 και 21 ημέρες μετά την έγχυση (n = 4 χοίροι ανά χρονικό σημείο), και αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των -18 °C μέχρι την ανάλυση.

Τα δείγματα αναλύθηκαν για την αζαπερόνη και τον μεταβολίτη της, αζαπερόλη, με χρήση πιστοποιημένης μεθόδου HPLC-UV και το όριο ποσοτικού προσδιορισμού LOQ και για τις δύο προσδιοριζόμενες ουσίες σε όλους τους πίνακες δειγματοληψίας ήταν 25 µg/kg.

Τιμές μεγαλύτερες του ΑΟΚ (100 µg/kg) βρέθηκαν μόνο σε ένα δείγμα από σημείο έγχυσης στις 7 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν πολύ χαμηλό σωματικό βάρος (δηλ. οι χοίροι έλαβαν μόνο μικρούς όγκους έγχυσης), κάτι που δεν καλύπτει τον ζωικό πληθυσμό-στόχο. Τα βάρη των χοίρων κατά τη χορήγηση του προϊόντος δεν περιγράφονται με σαφήνεια στη μελέτη (αναφέρονται μόνο τα βάρη κατά την παραλαβή, δηλ. 20–30 kg) και συνεπώς δεν είναι σαφές ποιοι είναι οι πραγματικοί όγκοι χορήγησης του προϊόντος στο σημείο έγχυσης. Το ακριβές χρονοδιάγραμμα των πειραμάτων, ειδικά όσον αφορά στη φάση ανάπτυξης των ζώων, δεν περιγράφεται σε αυτή την έρευνα και δεν υπάρχουν δείγματα ιστού παρακείμενα του σημείου έγχυσης.

Συμπερασματικά, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση έκρινε ότι οι ανωτέρω αβεβαιότητες πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.

Μελέτη 4

Σε μία μελέτη με ραδιοσήμανση που διεξήχθη το 1976, οκτώ χοίροι (σωματικού βάρους 15–25 kg) έλαβαν ένεση με 4 mg/kg ³H αζαπερόνης.

Συλλέχθηκαν δείγματα ιστών (ήπατος, νεφρού, μυός, δέρματος, λίπους και σημείου έγχυσης) στις 2, 24, 48 και 72 ώρες μετά τη χορήγηση, τα οποία υποβλήθηκαν σε ανάλυση για προσδιορισμό του είδους των καταλοίπων, καθώς και ανάλυση του συνόλου ραδιενεργών καταλοίπων.

Τα δείγματα από τα σημεία ένεσης ήταν περίπου 2 x 2 x 10 cm. Τα δείγματα υποβλήθηκαν σε καύση και η συνολική ραδιενέργεια υπολογίστηκε σε µg/g (ppm) καθώς και ως ποσοστό της χορηγηθείσας δόσης. Οι ιστοί με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις σε αζαπερόνη και αζαπερόλη ήταν το σημείο έγχυσης και το ήπαρ.

Αυτή η έρευνα είναι σχετικά παλαιά και δεν ακολουθεί τις τρέχουσες ερευνητικές κατευθυντήριες γραμμές. Διεξήχθη με χρήση ενός ραδιενεργού σκευάσματος αζαπερόνης, και μόνο δύο ζώα χρησιμοποιήθηκαν για κάθε χρονικό σημείο. Επιπλέον, το σκεύασμα προς έλεγχο χορηγήθηκε σε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη, αλλά ο όγκος έγχυσης ήταν συγκριτικά μικρός, λόγω του μικρού σωματικού βάρους των ζώων. Συνεπώς, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση είναι της άποψης ότι η συγκεκριμένη έρευνα δεν είναι κατάλληλη για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.

Καθορισμός χρόνου αναμονής

Συνολικά, από όλα τα δεδομένα απομάκρυνσης καταλοίπων, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το σημείο έγχυσης αποτελεί τον καθοριστικό ιστό για τον υπολογισμό του χρόνου αναμονής. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση συμπέρανε ότι η στατιστική προσέγγιση δεν επαρκεί για την πρόβλεψη του χρόνου αναμονής, με βάση τις μελέτες που υποβλήθηκαν. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για βρώσιμους ιστούς (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², τα χρονικά σημεία σφαγής για τα οποία περισσότερες από τις μισές τιμές περιεκτικότητας είναι μικρότερες του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού LOQ δεν θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη στατιστική αξιολόγηση. Με αυτή την παραδοχή, τα διαθέσιμα σύνολα δεδομένων δε μπορούν να αξιολογηθούν στατιστικά.

Η επιτροπή συμφώνησε στη χρήση της εναλλακτικής προσέγγισης, σε συμφωνία με την κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων

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

αναμονής για βρώσιμους ιστούς², παράλληλα με ένα διάστημα ασφαλείας ~30%, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις αβεβαιότητες στις διαθέσιμες μελέτες (όπως λ.χ. η συλλογή μόνο δειγμάτων από το σημείο ένεσης και το μικρό σωματικό βάρος των ζώων). Ο υπολογισμός του διαστήματος ασφαλείας θεωρείται επίσης αναγκαίος δεδομένου ότι η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) για την αζαπερόνη βασίζεται σε φαρμακολογικά (π.χ. οξεία) καταληκτικά σημεία. Αυτή η προσέγγιση θα κατέληγε σε χρόνο αναμονής 18 ημερών (το πρώτο χρονικό σημείο με όλες τις τιμές χαμηλότερες του ΑΟΚ (ημέρα 14 + ~30% διάστημα ασφαλείας)).

Επιπλέον, ο περιορισμός του μέγιστου όγκου έγχυσης ανά ένεση θεωρείται αναγκαίος από την Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση. Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας πρότεινε τον περιορισμό στα 5 ml, παρότι η μελέτη με τους μέγιστους όγκους έγχυσης (που διεξήχθη το 1992) καλύπτει όγκους μόνο 4–4,8 ml. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση θεώρησε αυτή τη μέθοδο υπολογισμού αποδεκτή, διότι το χρονικό εύρος μεταξύ του τελευταίου χρονικού σημείου με τιμές μεγαλύτερες του ΑΟΚ (7 ημέρες μετά τη χορήγηση) και το επόμενο χρονικό σημείο σφαγής (14 ημέρες μετά τη χορήγηση) παρέχει ένα επιπλέον διάστημα ασφαλείας.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα των καταλοίπων του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος Stresnil 40 mg/ml σε μορφή ενέσιμου διαλύματος για χοίρους και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, καθώς και των γενόσημων προϊόντων του, και να συστήσει κατάλληλους χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από χοίρους που έλαβαν το σκεύασμα.

Αξιολόγηση οφέλους

Αν και στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν αξιολογήθηκε ειδικά η αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση προϊόντων σε χοίρους, τα υπό αξιολόγηση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται αποτελεσματικά στους χοίρους όσον αφορά στην καταπραϋντική δράση τους. Οι προτεινόμενες δόσεις για τις διαφορετικές ενδείξεις ποικίλλουν από τα 0,4 έως και 2 mg αζαπερόνης ανά κιλό βάρους σώματος.

Αξιολόγηση κινδύνου

Στην παρούσα διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκαν η ποιότητα, η ασφάλεια των ζώων-στόχων, η ασφάλεια των χρηστών και ο περιβαλλοντικός κίνδυνος που ενέχουν τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα. Επιπλέον, για τα γενόσημα προϊόντα, δεν αξιολογήθηκε η βιοϊσοδυναμία, δεδομένου ότι αυτό είχε ήδη πραγματοποιηθεί κατά τις αντίστοιχες διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Η αζαπερόνη είχε ήδη αξιολογηθεί από την Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση³ προκειμένου να καθοριστούν τα ΑΟΚ. Η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη προέκυψε από βραχυχρόνια δόση σε επίπεδο που δεν παρατηρούνται παρενέργειες (NOEL) των 0,08 mg/kg βάρους σώματος και με συντελεστή ασφαλείας 100, το οποίο αντιστοιχεί σε αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη 0,8 μg/kg βάρους σώματος (που ισοδυναμεί με 48 μg για ένα άτομο 60 κιλών). Δεδομένου ότι αυτή η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη έχει οριστεί με βάση τη φαρμακολογική δραστηριότητα, ισχύει μόνον για τα φαρμακολογικά δραστικά συστατικά (δηλ. την αζαπερόνη και τον μεταβολίτη της αζαπερόλης).

Το κατάλοιπο-δείκτης είναι το σύνολο αζαπερόνης και αζαπερόλης. Τα ΑΟΚ για το σύνολο αζαπερόνης και αζαπερόλης είναι 100 μg/kg σε όλους τους ιστούς (μυς, δέρμα/λίπος, ήπαρ και νεφροί). Αυτά τα

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

ΑΟΚ θεωρητικά καταλήγουν σε ημερήσια πρόσληψη 50 µg. Δεδομένου ότι αυτή η πρόσληψη αποτελεί σε μεγάλο βαθμό υπερεκτίμηση (βασισμένη στη χειρότερη περίπτωση κατά την οποία η δραστηριότητα της αζαπερόλης είναι ίση με αυτήν της αζαπερόνης), είναι συμβατή με την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη των 48 µg για ένα άτομο 60 κιλών.

Προσδιορίστηκε κίνδυνος σχετικά με τη διάρκεια των εγκεκριμένων χρόνων αναμονής για το χοιρινό κρέας και τους εδώδιμους ιστούς. Για ορισμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο εγκεκριμένος χρόνος αναμονής ενδέχεται να είναι ανεπαρκής και να μην επιτρέπει στα κατάλοιπα αζαπερόνης και αζαπερόλης να μειωθούν κάτω από την καθορισμένη αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη για τους εδώδιμους ιστούς, γεγονός που συνεπάγεται κίνδυνο για τους καταναλωτές μετά την κατανάλωση ιστού κρέατος από το σημείο έγχυσης των χοίρων που έχουν λάβει τα εν λόγω προϊόντα.

Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου

Για τη διαφύλαξη της ασφάλειας όσων καταναλώνουν τρόφιμα και είδη διατροφής που παράγονται από ζώα τα οποία έχουν λάβει τα εν λόγω κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση έκρινε ότι ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς των χοίρων που έχουν λάβει ενέσιμο διάλυμα Stresnil 40 mg/ml για χοίρους και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τα γενόσημα προϊόντα του, θα πρέπει να τροποποιηθεί.

Με βάση τα δεδομένα απομάκρυνσης καταλοίπων, προκύπτει χρόνος αναμονής 18 ημερών για το χοιρινό κρέας και τους εδώδιμους ιστούς, καθώς και περιορισμός του μέγιστου όγκου έγχυσης στα 5 ml ανά σημείο έγχυσης, για όλα τα προϊόντα. Αυτός ο χρόνος αναμονής και ο περιορισμός του μέγιστου όγκου έγχυσης ανά σημείο έγχυσης θεωρούνται επαρκή για τη διαφύλαξη της ασφάλειας του καταναλωτή.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους για αυτή τη διαδικασία παραπομπής και τα διαθέσιμα δεδομένα, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση συμπέρανε ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που παράγονται από χοίρους οι οποίοι έχουν λάβει τα υπό εξέταση προϊόντα θα πρέπει να τροποποιηθούν σύμφωνα με τις συστάσεις. Έκρινε επίσης ότι ο περιορισμός του μέγιστου όγκου έγχυσης ανά σημείο έγχυσης είναι επίσης αναγκαίος για την ασφάλεια των καταναλωτών.

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος Stresnil 40 mg/ml σε μορφή ενέσιμου διαλύματος για χοίρους και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, καθώς και των γενόσημων προϊόντων του παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι

- με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα απομάκρυνσης καταλοίπων, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προκύπτουν από χοίρους που έχουν λάβει το προϊόν θα πρέπει να τροποποιηθούν, και ότι ο περιορισμός του μέγιστου όγκου έγχυσης ανά σημείο έγχυσης είναι επίσης αναγκαίος ώστε να διαφυλάσσεται η ασφάλεια των καταναλωτών·
- η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα της παρούσας διαδικασίας παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος·

η CVMP συνιστά την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για το Stresnil 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για χοίρους και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τα γενόσημα προϊόντα του, όπως αναφέρεται στο παράρτημα I. Οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 5 ml ανά σημείο ένεσης.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 18 ημέρες.

Επισήμανση

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 5 ml ανά σημείο ένεσης.

8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 18 ημέρες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 5 ml ανά σημείο ένεσης.

10. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 18 ημέρες.