

## **Приложение I**

**Списък с наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение и притежателите на лицензите за употреба в държавите членки**

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Притежатели на лиценза за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Международно непатентно наименование (INN)</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Животински видове</b>	<b>Начин на приложение</b>
Австрия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Австрия	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Австрия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Белгия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
България	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
България	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Хърватия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Кипър	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Чехия	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Чехия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Дания	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Естония	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Финландия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Франция	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Германия	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Германия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Германия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Гърция	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Гърция	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Унгария	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Унгария	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Исландия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Ирландия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Ирландия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Италия	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Италия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Латвия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Латвия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Литва	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Литва	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Нидерландия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Нидерландия	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Норвегия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Полша	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Полша	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Португалия	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Притежатели на лиценза за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Международно непатентно наименование (INN)</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Животински видове</b>	<b>Начин на приложение</b>
Португалия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Румъния	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Румъния	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Словакия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Словакия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Словения	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение



Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Швеция	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Обединено кралство	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	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение
Обединено кралство	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Азаперон (Azaperone)	40 mg/ml	инжекционен разтвор	прасета	интрамускулно приложение

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за промяна на кратката характеристика на продукта**

# **Цялостно обобщение на научната оценка на Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор за прасета и свързани с тях наименования, както и генеричните им лекарствени продукти (вж. Приложение I)**

## **1. Въведение**

Ветеринарномедицинските продукти Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор за прасета и свързани с него наименования и неговите генерични лекарствени продукти са инжекционни разтвори, съдържащи 40 mg азаперон на милилитър. Азаперон е невролептичен седатив, използван за лечение на агресивно поведение, контрол на агресията при свине, превенция на стреса, състояния в областта на акушерството, като премедикация при локална или обща анестезия и за палиативно лечение на ензоотична мускулна дистрофия при прасета.

Азаперон под формата на инжекционен разтвор се прилага на прасета чрез еднократна интрамускулна инжекция в препоръчителни дози, вариращи от 0,4 до 2 mg азаперон на килограм телесно тегло (тг).

Подадено е заявление съгласно член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, т.е. заявление за лиценз за употреба на генеричен лекарствен продукт по децентрализираната процедура за ветеринарномедицинския продукт Sedanol 40 mg/ml инжекционен разтвор за прасета, с референтна държава членка Германия (DE/V/0300/001/DC). Референтният продукт е Stresnil Injektionslösung für Schweine (наричан по-нататък „Stresnil“), който се предлага на пазара от Lilly Deutschland GmbH и е лицензиран за употреба в Германия от 1979 г.

След преглед на наличните данни относно остатъчните количества за референтния продукт Stresnil и тъй като в тъканта на мястото на инжектиране е имало остатъчни количества над установената МДГОВ в последния момент на клане (7 дни след приложението), Германия и някои други държави членки не са в състояние да потвърдят, че разрешеният карентен срок от 9 дни е безопасен за потребителите. В Германия не са предоставени други данни за изчерпване на остатъчните количества, за да се установи научно обоснован карентен срок.

Освен това Германия отбеляза, че при Stresnil и свързаните с него имена, както и посочените тук генерични лекарствени продукти, държавите членки на ЕС/ЕИП са установили различни карентни срокове за месо и вътрешни органи от прасета, т.е. между седем и осемнадесет дни.

Германия счете, че е в интерес на защитата на безопасността на потребителите в Съюза да се преразгледа адекватността на карентните срокове за месо и вътрешни органи от прасета и отнесе въпроса към Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP).

Затова на 17 септември 2019 г. Германия започна процедура съгласно член 35 от Директива 2001/82/ЕО за Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор за прасета и свързани с него имена и неговите генерични лекарствени продукти. От CVMP е поискано да преразгледа всички налични данни за елиминирането на остатъчни вещества и да препоръча карентни срокове за месо и вътрешни органи, получени от третирани прасета.

## 2. Обсъждане на наличните данни

### Качествен и количествен състав

Предоставена е информацията относно състава на засегнатите продукти и качественият и количественият състав на активното вещество на засегнатите продукти са сходни. Освен това съставът на помощните вещества може да се счита за сходен по същество.

Като цяло лекарствените форми са много сходни и поради факта, че се прилагат в една и съща дозировка, CVMP счита, че всички продукти показват сходна абсорбция от мястото на инжектиране и стигна до заключението, че за ветеринарномедицинските продукти, засегнати от тази процедура по сезиране, може да се приложи общ карентен срок.

### Изчерпване на остатъчните вещества при прасета

Пред Комитета са представени четири проучвания за изчерпване на остатъчните вещества при прасета. Проведени са три проучвания със Stresnil 40 mg/ml, всички от които са съвместими с добрата лабораторна практика (ДЛП). Проведено е едно проучване с разтвор, съдържащ радиомаркиран азаперон.

Също така са предоставени някои данни от литературата, включително доклади за МДГОВ.

#### *Проучване 1*

Представено е съвместимо с ДЛП проучване на изчерпването на остатъчните количества при прасета, проведено през 2004 г., като са използвани тридесет животни (15 кастрирани мъжки и 15 женски), с телесно тегло при започване на проучването между 26,7 — 40,4 kg, които са разпределени в една от пет проучвани групи, всяка от които се състои от 6 животни. На животните е поставена еднократна интрамускулна инжекция Stresnil в максималната препоръчителна доза от 2 mg азаперон на килограм телесно тегло (тт). Използваните животни са по-малки от препоръчаните във VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)<sup>1</sup>, което не обхваща общата целева популация животни, резултатът от което е малки количества за инжектиране, вариращи от 1,3—2,0 ml.

Проби от тъканта (черен дроб, бъбреци, мускули, кожа/мазнини в нормални съотношения и място на инжектиране) са получени за анализ на дни 1, 3, 5, 7 и 14 след дозирането (n = 6 животни във всяка времева точка, еднакъв брой мъжки и женски). Теглото на пробите е в съответствие с препоръките на VICH GL 48<sup>1</sup>. Въпреки това са събирани само основни проби от мястото на инжектиране и не са събирани проби около него.

Остатъчните количества са количествено измерени посредством течна хроматография — тандемна масспектрометрия (LC-MS/MS), с граница на количествено определяне (LOQ) от 0,025 mg/kg за всички тъкани и за двете вещества, т.е. азаперон и азаперол. Концентрации на остатъчните количества над МДГОВ (100 µg/kg) са измервани само в кожата/мазнините (в естествени съотношения) на 1-ия ден след приложението, а на мястото на инжектиране — на 1-ия, 3-ия и 7-ия ден след приложение.

Следователно, като се има предвид, че е взета само основна проба за мястото на инжектиране и не е взета проба от мястото около него, и тъй като използваните животни са по-малки от препоръчаните във VICH GL48<sup>1</sup> **Error! Bookmark not defined.** (което не обхваща общата популация животни, за които е предназначен ВМП, което води до малки обеми на инжектиране (1,3—2,0 ml),

---

<sup>1</sup> 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](#)

Комитетът счита, че резултатите от проучването са свързани с някои неясноти, които не са определени допълнително, с потенциално въздействие върху определянето на карентния срок.

### *Проучване 2*

Предоставено е друго проучване на изчерпването на остатъчните количества, съвместимо с ДЛП, проведено през 1992 г. с разглеждания ветеринарномедицински продукт Stresnil.

В проучването са включени общо дванадесет кастрирани мъжки и дванадесет женски животни от порода белгийски ландрас. Двадесет прасета са разделени в 5 групи (с две мъжки и две женски във всяка) и получават интрамускулна инжекция с изследваната субстанция във врата (търговската лекарствена форма на Stresnil, съдържаща 40 mg азаперон на ml) в максималната препоръчителна доза от 2 mg азаперон на килограм тт (инжекционните обеми варират от 4 до 4,8 ml). Останалите четири животни не са получавали изпитваното вещество и са използвани като контрола (едно от тези животни е заклано през първия ден на проучването). Теглото на животните е между 86 и 96 kg за мъжките и между 79 и 86 kg за женските индивиди.

Проби от тъканта (250 g мускул на бута, 100 g подкожни мазнини, 100 g кожа, 100 g сланина, целият черен дроб, двата бъбрека и мястото на инжектиране [10 cm в диаметър и 6 cm в дълбочина, 317—510 g] са взети на 1-ия, 2-ия, 3-ия, 5-ия и 7-ия ден след прилагане на дозата. Пробите са съхранявани при температура под -20 °C до анализа.

Използван е утвърден метод HPLC-UV (243 nm) и е докладвана валидирана граница на количествено определяне (LOQ) от 25 mg/kg за азаперон и азаперол за всички тъкани.

Маркерното остатъчно количество е под МДГОВ (100 µg/kg) два дни след приложението във всички тъкани с изключение на мястото на инжектиране. В пробите от мястото на инжектиране в последната времева точка на вземане на проби все още има една стойност над МДГОВ (7 дни след прилагането).

Комитетът счита, че въз основа на резултатите от това проучване може да се заключи, че тъканта на мястото на инжектиране представлява определящата карентния срок тъкан и че е необходимо ограничение на максималния обем за инжектиране. Тъй като обаче в тъканта на мястото на инжектиране все още има една стойност над МДГОВ в последната времева точка на вземане на проби (7 дни след приложението), от това проучване не може да се определи надежден карентен срок за месо и вътрешни органи.

### *Проучване 3*

В третото предоставено проучване на изчерпването на остатъчните количества, съвместимо с ДЛП, лицензираната лекарствена форма Stresnil е изследвана заедно с експериментална лекарствена форма. Единствено изчерпването на остатъчните количества на Stresnil, предлаган на пазара, се счита за подходящо за тази процедура по сезиране и следователно само тези резултати са описани по-долу. За проучването е съобщено през 1999 г. с използване на тридесет животни.

За проучването на търговската лекарствена форма на „Stresnil“ са избрани само 12 от 30 животни (с тегло между 20 и 30 kg при пристигане). Дванадесет кастрирани прасета от породата белгийски ландрас са получили интрамускулна инжекция във врата при максимална препоръчителна доза от 2 mg азаперон на kg телесна маса (което съответства на 1 ml Stresnil на 20 kg тт).

Проби от тъканта (≈250 g мускул от бута, 100 g кожа/мазнини, целият черен дроб, бъбреците и място на инжектиране [цилиндър 10 cm в диаметър и 6 cm в дълбочина]) са събрани на 7-ия, 14-

ия и 21-ия ден след дозирането (n = 4 прасета на времева точка) и се съхраняват при или под -18 °C до анализа.

Пробите са анализирани за азаперон и неговия метаболит азаперол чрез утвърдения метод HPLC-UV, а LOQ за двата анализа във всички матрици е 25 µg/kg.

Стойности над МДГОВ (100 µg/kg) са установени само в една проба от мястото на инжектиране 7 дни след приложение.

Животните, включени в това проучване, имат много ниско телесно тегло (т.е. прасетата са получили само нисък обем за инжектиране), което не обхваща целевата популация животни. Теглото на прасетата в момента на прилагане на продукта не е ясно описано в проучването (теглото се споменава само при пристигането, т.е. 20–30 kg) и следователно не е ясно какви реални количества от продукта са приложени на мястото на инжектиране. Точният график на работа, особено във фазата на животните, не е описан в проучването и не са събирани проби около мястото на инжектиране.

В заключение CVMP счита, че гореспоменатите неопределености трябва да се вземат предвид при определянето на карентния срок.

#### *Проучване 4*

В радиомаркирано проучване, проведено през 1976 г., осем прасета (телесно тегло 15 – 25 kg) са инжектирани с азаперон от 4 mg/kg <sup>3</sup>H.

Проби от тъканта (черен дроб, бъбреци, мускули, кожа, мазнини и място на инжектиране) са взети на 2-ия, 24-ия, 48-ия и 72-ия час след прилагането и са подложени на анализ „вид на остатъчните количества“, както и на анализ „общи радиоактивни остатъчни количества“.

Пробите на мястото на инжектиране са приблизително 2 x 2 x 10 cm. Пробите са подложени на горене и общата радиоактивност е определена като µg/g (ppm), както и процент от приложената доза. Тъканите с най-високи концентрации на азаперон и азаперол са мястото на инжектиране и черният дроб.

Това доста старо проучване не е в съответствие с настоящите указания. Проведено е с радиоактивна лекарствена форма на азаперон и само две животни са закрани на времева точка. Освен това тестовият продукт е приложен в по-висока доза от препоръчаната, но инжекционният обем е сравнително нисък поради ниското телесно тегло на животните. Следователно CVMP е на мнение, че това проучване не е от значение за определянето на карентния срок.

#### *Определяне на карентни срокове*

Като цяло, въз основа на всички предоставени данни относно изчерпването на остатъчните количества може да се заключи, че мястото на инжектиране е тъканта, която определя изчислението на карентния срок. CVMP стигна до заключението, че от предоставените проучвания статистическият подход не може да бъде използван за оценка на карентния срок. В съответствие с указанията на CVMP за определяне на карентни срокове за ядивни тъкани (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)<sup>2</sup> от статистическата оценка трябва да се изтрият сроковете за клане с повече от половината от стойностите под LOQ. По този начин предоставените набори от данни не могат да бъдат оценени посредством използване на статистическия подход.

Комитетът се съгласява да използва алтернативен подход в съответствие с насоките на CVMP за определяне на карентни срокове за ядивни тъкани<sup>2</sup>, заедно с ~30 % диапазон на безопасност, за да се вземат предвид всички неопределености в предоставените проучвания (например само

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

събрани основни проби, животни с ниско телесно тегло). Периодът на безопасност също се счита за необходим, тъй като допустимият дневен прием (ДДП) за азаперон се основава на фармакологична (напр. остра) крайна точка. Този подход ще доведе до карентен срок от 18 дни (първа времева точка, с всички стойности под МДГОВ (ден 14 + ~30 % диапазон на безопасност).

В допълнение CVMP счита, че е необходимо ограничение на максималния обем за инжектиране на едно място на инжектиране. Притежателят на лиценза за употреба (ПРУ) предлага ограничение до 5 ml, въпреки че проучването с най-високите обеми за инжектиране (проведено през 1992 г.) обхваща само обеми от 4–4,8 ml. CVMP счита, че това леко отклонение е приемливо, тъй като времето между последната времева точка със стойности над МДГОВ (7 дни след приложението) и последващия времеви момент на заколване (14 дни след приложението) осигурява допълнителен период на безопасност.

### **3. Оценка на съотношението полза/риск**

#### **Въведение**

От CVMP беше поискано да преразгледа всички налични данни за остатъчни вещества за ветеринарномедицинския продукт Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор за прасета и свързаните с него имена, както и техните генерични лекарствени продукти, и да препоръча подходящи карентни срокове за месо и вътрешни органи, получени от третирани прасета.

#### **Оценка на ползите**

Въпреки че ефикасността на съответните продукти при прасета не е специално оценена като част от това сезиране, оценяваните продукти се считат за ефективни при прасета заради седативните ефекти от тях. Препоръчителните дози за различните показания варират от 0,4 до 2 mg азаперон на килограм тт.

#### **Оценка на риска**

Качеството, целевата безопасност на животните, безопасността на потребителите и екологичният риск за съответните ветеринарномедицински продукти не са оценявани в тази процедура по сезиране. Освен това за генеричните лекарствени продукти не е оценена биоеквивалентността, тъй като това вече е направено в рамките на съответните процедури за разрешаване за употреба.

Азаперон е оценен от CVMP<sup>3</sup> на по-ранен етап с цел определяне на МДГОВ. Допустимият дневен прием е получен от остра фармакологична недействаща доза (NOEL) от 0,08 mg/kg тт и фактор на безопасност 100, съответстващи на ДДП 0,8 µg/kg тт (еквивалентни на 48 µg за човек с тегло 60 kg). Тъй като този допустим дневен прием се определя въз основа на фармакологична активност, тя се отнася само за фармакологично активните компоненти (т.е. азаперон и метаболит азаперол).

Маркерното остатъчно количество е сумата от азаперон и азаперол. МДГОВ за сумата от азаперон и азаперол са 100 µg/kg във всички тъкани (мускули, кожа/мазнини, черен дроб и бъбреци). Теоретично тези МДГОВ ще доведат до дневен прием от 50 µg. Тъй като този прием е до голяма степен надценен (въз основа на най-лошия сценарий, че фармакологичната активност на азаперол е равна на тази на азаперон), той е съвместим с допустим дневен прием от 48 µg за човек с тегло 60 kg.

Установен е риск по отношение на продължителността на разрешените карентни срокове за прасета (месо и вътрешни органи). За някои ветеринарномедицински продукти настоящият карентен срок може да бъде недостатъчен, за да позволи остатъците от азаперон и азаперол да

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

паднат под установената МДГОВ в ядивни тъкани, като по този начин създават риск за потребителите след перорален прием на тъкан от мястото на инжектиране от прасета, третирани с тези продукти.

### **Управление на риска или мерки за намаляването му**

За да се гарантира безопасността на потребителите на храни и хранителни продукти от животни, третирани с тези ветеринарномедицински продукти, CVMP счита, че карентният срок за месо и вътрешни органи от прасета, третирани със Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор за прасета и свързани с него имена, както и генерични лекарствени продукти, следва да се измени.

Въз основа на данните относно изчерпването на остатъчните количества при прасета е получен карентен срок от 18 дни за свинско месо и вътрешни органи и ограничение на максималния обем за инжектиране до 5 ml на мястото на инжектиране за всички продукти. Този карентен срок и ограничението на максималния обем за инжектиране на мястото на инжектиране се считат за достатъчни, за да се гарантира безопасността на потребителите.

### **Оценка и заключения относно съотношението полза/риск**

Като взема предвид основанията за тази процедура по сезиране и наличните данни, CVMP стигна до заключението, че карентните срокове за месо и вътрешни органи, получени от прасета, третирани със засегнатите продукти, трябва да се изменят съгласно препоръчаното и е необходимо и ограничение на максималния обем за място на инжектиране, за да се гарантира безопасността на потребителите.

Цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицинските продукти Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор, свързаните с тях имена и генеричните им лекарствени продукти остава положително с препоръчаните изменения в продуктовата информация.

## **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

Като се има предвид, че

- въз основа на наличните данни за изчерпване на остатъчни количества CVMP счита, че карентните срокове за месо и вътрешни органи, получени от третирани прасета, трябва да бъдат изменени и също е необходимо ограничение на максималния обем на инжектиране на мястото на инжектиране, за да се гарантира сигурността на потребителите;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицинските продукти по тази процедура остава положително съгласно измененията в продуктовата информация;

CVMP е препоръчал изменение на лицензите за употреба за Stresnil 40 mg/ml инжекционен разтвор, свързаните тях имена и генеричните им лекарствени продукти, посочени в Приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в Приложение III.



## **Приложение III**

**Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

## **Кратка характеристика на продукта**

### **4.9 Доза и начин на приложение**

Не прилагайте повече от 5 ml на едно място на инжектиране.

### **4.11 Карентен срок/карентни срокове**

Месо и вътрешни органи: 18 дни.

## **Етикет**

<b>7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ</b>
---------------------------------------

Не прилагайте повече от 5 ml на едно място на инжектиране.

<b>8. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ</b>
--

Месо и вътрешни органи: 18 дни.

## **Листовка**

### **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Не прилагайте повече от 5 ml на едно място на инжектиране.

### **10. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

Месо и вътрешни органи: 18 дни.