

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Rakousko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Rakousko	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Rakousko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Belgie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Bulharsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Bulharsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Chorvatsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Kypr	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Česká republika	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Česká republika	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Estonsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Finsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Francie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Německo	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaperon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Německo	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Německo	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Řecko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Řecko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Maďarsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Maďarsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Irsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Irsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Itálie	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	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Itálie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Lotyšsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Lotyšsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Litva	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Litva	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Norsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Polsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Polsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Portugalsko	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	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Portugalsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Rumunsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Rumunsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Slovensko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Slovensko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Slovinsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Španělsko	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	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Švédsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Spojené království	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	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Spojené království	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a souvisejících názvů a jeho generik (viz příloha I)

1. Úvod

Veterinární léčivý přípravek Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a související názvy a jeho generika jsou injekční roztoky obsahující 40 mg azaperonu na ml. Azaperon je neuroleptické sedativum používané k léčbě agresivního chování, ke kontrole agresivity u prasnic, k předcházení stresu, při porodu, jako premedikace při místní nebo celkové anestezii a při paliativní léčbě enzootické svalové dystrofie u prasat.

Azaperon se jako injekční roztok podává prasatům jednou injekcí do svalu, přičemž doporučené dávky se pohybují v rozmezí od 0,4 do 2 mg azaperonu na kg tělesné hmotnosti.

Byla předložena žádost v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. žádost o registraci generik v rámci decentralizovaného postupu pro veterinární léčivý přípravek Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata, přičemž referenčním členským státem je Německo (DE/V/0300/001/DC). Referenčním přípravkem je Stresnil Injektionslösung für Schweine (dále jen „Stresnil“), uváděný na trh společností Lilly Deutschland GmbH a povolený v Německu od roku 1979.

Po přezkumu dostupných údajů o reziduích pro referenční přípravek „Stresnil“, a protože byla ve tkáni v okolí místa vpichu injekce zjištěna rezidua překračující maximální limity reziduí (MRL) v posledním časovém okamžiku provedení porážky (7 dnů po podání), nebyly Německo a některé jiné členské státy schopny potvrdit, že ochranná lhůta v délce 9 dnů je bezpečná pro spotřebitele. Německu nebyly poskytnuty žádné jiné údaje o depleci reziduí, aby bylo možné stanovit vědecky odůvodněnou bezpečnou ochrannou lhůtu.

Německo dále uvádí, že pro Stresnil a související názvy a jeho generické produkty stanovily členské státy v EU/EHS různé ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z prasat, tj. v rozmezí sedmi až osmnácti dnů.

Německo mělo za to, že je v zájmu ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii přezkoumat přiměřenost ochranných lhůt pro maso a vnitřnosti z prasat, a postoupilo tuto záležitost Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP).

Dne 17. září 2019 tudíž Německo zahájilo postup dle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro veterinární léčivý přípravek Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a související názvy a jeho generika. Výbor CVMP byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné údaje týkající se deplece reziduí a aby doporučil ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z léčených prasat.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Kvalitativní a kvantitativní složení

Byly předloženy informace o složení dotčených přípravků a kvalitativní a kvantitativní složení účinné látky dotčených přípravků je podobné. Také složení pomocných látek je možno považovat za v zásadě podobné.

Celkově s ohledem na to, že jsou přípravky velmi podobné a že mají být podávány ve stejných dávkách, měl výbor CVMP za to, že všechny přípravky vykazují podobnou absorpci v místě vpichu injekce, a dospěl k závěru, že je možné na veterinární léčivé přípravky, kterých tento postup přezkoumání se týká, použít shodnou ochrannou lhůtu.

Deplece reziduí u prasat

Výboru byly předloženy čtyři studie o depleci reziduí u prasat. Tři studie byly provedeny s přípravkem Stresnil 40 mg/ml a všechny byly v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP). Jedna studie byla provedena s roztokem obsahujícím radioaktivně značený azaperon.

Dále byly předloženy údaje z odborné literatury, včetně zpráv o MRL.

Studie 1

Byla předložena jedna studie deplece reziduí u prasat provedená v souladu s GLP v roce 2004 za použití třiceti zvířat (15 kastrovaných samců a 15 samic), jejichž tělesná hmotnost se v době zahájení studie pohybovala mezi 26,7 a 40,4 kg a jež byla přidělena do jedné z pěti testovacích skupin, z nichž každá čítala 6 zvířat. Zvířatům byla podána jedna injekce přípravku Stresnil do svalu v maximální doporučené dávce 2 mg azaperonu na kg tělesné hmotnosti. Použitá zvířata byla menší, než se doporučuje v pokynech VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, což nezahrnuje celkovou cílovou populaci zvířat, a to pak mělo za následek malé objemy látky vpravované injekcí v rozmezí od 1,3 do 2,0 ml.

Vzorky tkání (játra, ledviny, svaly, kůže/tuk v přirozeném poměru a místo vpichu injekce) byly získávány pro analýzu po 1, 3, 5, 7 a 14 dnech po podání (n= 6 zvířat v každém časovém okamžiku, stejný počet samců i samic). Váhy vzorků byly přiděleny v souladu s doporučením uvedenými v pokynech VICH GL 48¹. Avšak kromě hlavních vzorků z místa vpichu injekce nebyly odebírány žádné vzorky z okolí.

Rezidua byla kvantifikována za pomoci metody kapalinové chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS), přičemž mezí kvantifikace (LOQ) byla hodnota 0,025 mg/kg pro všechny tkáně a obě látky, tj. azaperon a azaperol. Koncentrace reziduí překračující MRL (100 µg/kg) byly naměřeny pouze v kůži/tuku (v přirozeném poměru) první den po podání a v místě vpichu injekce první, třetí a sedmý den po podání.

Proto vzhledem k tomu, že byl odebrán pouze hlavní vzorek v místě vpichu injekce a nebyly odebrány vzorky v okolí, a protože použitá zvířata byla menší, než jaká jsou doporučena v pokynech VICH GL48¹ (což nezahrnuje celkovou cílovou populaci zvířat a má za následek menší objemy látky vpravované injekcí (1,3–2,0 ml)), se výbor domníval, že výsledky této studie jsou spojeny s určitými, blíže neupřesněnými nejistotami, které mohou mít dopad na stanovení ochranné lhůty.

Studie 2

Byla předložena jiná studie deplece reziduí provedená v souladu s GLP v roce 1992 a dotčeným veterinárním léčivým přípravkem zde byl Stresnil.

Celkem bylo do této studie zahrnuto dvanáct vykastrováných samců a dvanáct samic prasat plemene belgická landrace. Dvacet prasat bylo rozděleno do pěti skupin (vždy po dvou samcích a dvou samicích) a do svalu na krku jim byla jim podána injekce testované látky (komerční přípravek Stresnil obsahující 40 mg azaperonu na ml) v maximální doporučené dávce 2 mg azaperonu na kg tělesné hmotnosti (objemy látky vpravované injekcí se pohybovaly od 4 do 4,8 ml). Zbývajícím čtyřem zvířatům nebyla podána žádná testovaná látka a sloužila jako kontrolní vzorek (jedno z těchto zvířat bylo poraženo první den studie). Hmotnost zvířat činila 86–96 kg u samců a 79–86 kg u samic.

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](#)

Vzorky tkání (250 g kýty, 100 g podkožního tuku, 100 g kůže, 100 g sádla, celá játra, obě ledviny a místo vpichu injekce [10 cm v průměru a 6 cm do hloubky, 317–510 g] byly odebrány 1, 2, 3, 5 a 7 dnů po podání. Než byla provedena analýza, vzorky byly uloženy při teplotě pod $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Byla použita validovaná metoda HPLC-UV (243 nm) a validovaná mez kvantifikace byla udávána jako $25\text{ }\mu\text{g/kg}$ pro azaperon a azaperol ve všech tkáních.

Indikátorové reziduum bylo nižší než MRL ($100\text{ }\mu\text{g/kg}$) dva dny po podání ve všech tkáních, s výjimkou místa vpichu injekce. Ve vzorcích místa vpichu injekce je stále jedna hodnota nad MRL v posledním časovém okamžiku pro odběr vzorků (7 dnů po podání).

Výbor dospěl k závěru, že na základě výsledků této studie je možné vyvodit, že tkáň v místě vpichu injekce je rozhodující tkáň pro určení ochranné lhůty a že je zapotřebí omezení maximálního objemu látky vpravované injekcí. Jelikož však je v místě tkáně, do které byla aplikována injekce, stále jedna hodnota překračující MRL v nejpozdějším časovém okamžiku pro odběr (7 dnů po podání), není možné na základě této studie určit spolehlivou ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti.

Studie 3

Ve třetí předložené studii deplece reziduí, která je v souladu s GLP, byl testován schválený přípravek Stresnil spolu s jistým experimentálním přípravkem. Pro účely tohoto postupu přezkoumání se za relevantní považuje pouze deplece reziduí u přípravku Stresnil v registrovaném složení, a proto jsou níže popsány pouze tyto výsledky. Studie byla oznámena v roce 1999 a bylo při ní použito třicet zvířat.

Ke studii komerčního přípravku „Stresnil“ bylo vybráno pouze 12 prasat ze 30 (která v okamžiku příjezdu vážila mezi 20–30 kg). Dvanácti kastrovaným samcům prasat plemene belgická landrace byla podána injekce do svalu na krku v maximální doporučené dávce ve výši 2 mg azaperonu na kg tělesné hmotnosti (což odpovídá 1 ml přípravku Stresnil na 20 kg tělesné hmotnosti).

Vzorky tkání ($\approx 250\text{ g}$ kýty, 100 g kůže/tuku, celá játra, obě ledviny a místo vpichu injekce [válec o průměru 10 cm a hloubce 6 cm]) byly odebrány 7, 14 a 21 dnů po podání ($n =$ čtyři prasata v každém okamžiku odebírání vzorků) a než byla provedena analýza, byly uloženy při teplotě $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo nižší.

Ve vzorcích byla analyzována přítomnost azaperonu a jeho metabolitu azaperolu za pomoci validované metody HPLC-UV a mez kvantifikace byla pro obě analyzované látky napříč všemi maticemi $25\text{ }\mu\text{g/kg}$.

Hodnoty překračující MRL ($100\text{ }\mu\text{g/kg}$) byly zjištěny pouze v jednom vzorku místa vpichu injekce, a to 7 dnů po podání.

Zvířata použitá v této studii měla velmi nízkou tělesnou hmotnost (tj. prasata proto obdržela pouze nízký objem látky vpravované injekcí), což nezahrnuje cílovou populaci zvířat. Hmotnost prasat v okamžiku podání přípravku nebyla ve studii jasně popsána (hmotnost je uvedena pouze v okamžiku příjezdu, tj. 20–30 kg), a proto není jasné, jaké skutečné objemy přípravku byly do místa vpichu injekce vpraveny. Přesný harmonogram prací, zejména ve fázi týkající se zvířat, není ve studii popsán a nebyly odebrány žádné vzorky z okolí místa vpichu injekce.

Závěrem se tedy výbor CVMP domníval, že výše uvedené nejistoty by měly být vzaty v potaz při určování ochranné lhůty.

Studie 4

Ve studii používající radioaktivně značenou látku, která byla provedena v roce 1976, byly osmi prasatům (tělesná hmotnost 15–25 kg) injekčně podány 4 mg/kg ^3H azaperonu.

Vzorky tkání (játra, ledviny, svaly, kůže, tuk a místo vpichu injekce) byly odebrány v intervalech 2, 24, 48 a 72 hodin po podání a byly podrobeny analýze „povahy reziduí“, jakož i analýze „celkových radioaktivních reziduí“.

Vzorky z místa vpichu injekce měly rozměry 2 x 2 x 10 cm. Vzorky byly spáleny a celková radioaktivita byla stanovena jako µg/g (ppm), jakož i procentní podíl z podané dávky. Tkáněmi s největší koncentrací azaperonu a azaperolu byly místo vpichu injekce a játra.

Tato poměrně stará studie není v souladu se současnými pokyny. Byla provedena za použití radioaktivního přípravku azaperonu a v každém časovém okamžiku byla poražena pouze dvě zvířata. Kromě toho byla testovaná látka podávána ve větší dávce, než jaká je doporučená dávka, ale objem injekčně podávané látky byl poměrně nízký kvůli nízké tělesné hmotnosti uvedených zvířat. Proto výbor CVMP zastává názor, že tato studie není relevantní pro určení ochranné lhůty.

Určení ochranné lhůty

Celkově je z veškerých poskytnutých údajů o depleci reziduí možné vyvodit, že místo vpichu injekce je rozhodující tkáň pro výpočet ochranné lhůty. Výbor CVMP dospěl z předložených studií k závěru, že není možné použít k odhadu ochranné lhůty statistický přístup. V souladu s pokyny výboru CVMP pro určení ochranných lhůt pro jedlé tkáně (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² by měly být časové intervaly porážky, u kterých je více než polovina hodnot pod mezí kvantifikace, ze statistického hodnocení vypuštěny. Proto není možné zhodnotit předložené soubory dat za pomoci statistického přístupu.

Výbor souhlasil s použitím alternativního přístupu, a to v souladu s pokyny výboru CVMP k určení ochranných lhůt pro jedlé tkáně², společně s ~30% bezpečnostním rozmezím za účelem zohlednění veškerých nejistot v předložených studiích (např. odebrání pouze hlavních vzorků, nízká tělesná hmotnost zvířat). Bezpečnostní rozmezí se považuje za nezbytné také proto, že přijatelný denní příjem (ADI) pro azaperon je založen na farmakologickém (tj. akutním) cílovém ukazateli. Výsledkem bude ochranná lhůta v délce 18 dnů (první okamžik, kdy jsou všechny hodnoty nižší než MRL (den 14 + ~30% bezpečnostní rozmezí)).

Navíc výbor CVMP považuje za nezbytné omezení maximálního objemu injekčně vpravované látky na jedno místo vpichu injekce. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl omezení na 5 ml, ačkoliv studie s nejvyššími objemy injekčně vpravované látky (provedená v roce 1992) zahrnuje pouze objemy v rozmezí 4–4,8 ml. Výbor CVMP měl za to, že toto drobné odchýlení je přijatelné, protože doba mezi posledním okamžikem, kdy jsou hodnoty vyšší než MRL (7 dnů po podání), a následujícím okamžikem porážky (14 dnů po podání) představuje další bezpečnostní rozmezí.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Výbor CVMP byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné údaje týkající se deplece reziduí pro veterinární léčivý přípravek Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a související názvy a jejich generika a aby doporučil vhodné ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z léčených prasat.

Vyhodnocení přínosů

Přestože účinnost dotčených přípravků u prasat nebyla v rámci tohoto přezkoumání specificky posuzována, hodnocené přípravky jsou u prasat považovány za účinné kvůli jejich sedativním účinkům. Doporučené dávky pro jednotlivé indikace se pohybují v rozmezí od 0,4 do 2 mg azaperonu na kg tělesné hmotnosti.

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

Vyhodnocení rizik

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyly hodnoceny kvalita, bezpečnost pro cílové druhy zvířat, bezpečnost pro uživatele a riziko pro životní prostředí dotčených veterinárních léčivých přípravků. Dále nebyla u generických léčivých přípravků hodnocena bioekvivalence, protože toto hodnocení již bylo provedeno v rámci příslušných postupů registrace.

Výbor CVMP hodnotil azaperon již v minulosti³ s cílem stanovit MRL. ADI byl odvozen z úrovně, při které nedochází k nepříznivým akutním farmakologickým účinkům (NOEL), ve výši 0,08 mg/kg tělesné hmotnosti a z bezpečnostního faktoru 100, který odpovídá ADI 0,8 µg/kg tělesné váhy (rovnocenné 48 µg u osoby o hmotnosti 60 kg). Jelikož je tento ADI stanoven jako základ farmakologické účinnosti, týká se pouze farmakologicky účinných složek (tj. azaperonu a jeho metabolitu azaperolu).

Indikátorové reziduum je součet azaperonu a azaperolu. MRL pro součet azaperonu a azaperolu činí 100 µg/kg ve všech tkáních (svalovina, kůže/tuk, játra a ledviny). Z těchto MRL teoreticky vyplývá denní příjem 50 µg. Protože je tento příjem z velké části nadhodnocen (na základě nejhoršího scénáře, že farmakologická účinnost azaperolu je rovna účinnosti azaperonu), je slučitelný s ADI ve výši 48 µg pro osobu o hmotnosti 60 kg.

Bylo identifikováno riziko týkající se délky schválených ochranných lhůt pro maso a vnitřnosti z prasat. U některých veterinárních léčivých přípravků může být schválená ochranná lhůta nedostatečná na to, aby umožnila pokles součtu reziduí azaperonu a azaperolu pod příslušné hodnoty MRL v jedlých tkáních, čímž představuje riziko pro spotřebitele po perorálním požití tkáně z místa vpichu injekce z prasat léčených těmito přípravky.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

V zájmu zajištění bezpečnosti konzumentů potravin a potravinových výrobků odvozených ze zvířat ošetřených těmito veterinárními léčivými přípravky se výbor CVMP domníval, že je třeba změnit ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti z prasat ošetřených přípravkem Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a souvisejícími názvy a jeho generiky.

Na základě údajů o depleci reziduí u prasat byla pro všechny přípravky odvozena ochranná lhůta pro maso a vnitřnosti z prasat v délce 18 dnů a omezení maximálního objemu injekčně vpravované látky na 5 ml na jedno místo vpichu injekce. Tato ochranná lhůta a omezení maximálního objemu injekčně vpravené látky na jedno místo vpichu injekce se považují za dostatečné k zajištění bezpečnosti spotřebitele.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Po zvážení důvodů tohoto postupu přezkoumání a dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že v zájmu zaručení bezpečnosti spotřebitelů je třeba změnit v souladu s doporučením ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti odvozené z prasat ošetřených dotčenými přípravky a rovněž je nutné omezení maximálního objemu injekčně vpravované látky na jedno místo vpichu injekce.

Celkový poměr přínosů a rizik pro veterinární léčivý přípravek Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a související názvy a jejich generika zůstává příznivý pod podmínkou provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

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

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- na základě dostupných údajů o depleci reziduí měl výbor CVMP za to, že ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z léčených prasat je třeba pozměnit a rovněž je zapotřebí omezení maximálního objemu injekčně vpravené látky na jedno místo vpichu injekce, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u veterinárních léčivých přípravků zahrnutých do tohoto postupu i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravky Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata a související názvy a jejich generika uvedené v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

**Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku,
označení na obalu a příbalové informace**

Souhrn údajů o přípravku

4.9 Podávané množství a způsob podání

Nepodávat více než 5 ml na místo vpichu injekce.

4.11 Ochranné lhůty

Maso a vnitřnosti: 18 dnů.

Označení na obalu

7. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nepodávat více než 5 ml na místo vpichu injekce.

8. OCHRANNÉ LHŮTY

Maso a vnitřnosti: 18 dnů.

Příbalová informace

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA A ZPŮSOB PODÁNÍ

Nepodávat více než 5 ml na místo vpichu injekce.

10. OCHRANNÉ LHŮTY

Maso a vnitřnosti: 18 dnů.