

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Itävalta	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Itävalta	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Bulgaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Bulgaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Kroatia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kypros	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/ml ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Tšekki	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Tšekki	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Tanska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Viro	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Suomi	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Ranska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Saksa	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Saksa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Saksa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Kreikka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Kreikka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Unkari	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Unkari	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Islanti	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Irlanti	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Irlanti	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Italia	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Italia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Latvia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Latvia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Liettua	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Liettua	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulëms	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Alankomaat	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Alankomaat	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Norja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Puola	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Puola	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Portugali	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60- 66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Portugali	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Romania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Romania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Slovakia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Slovakia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Slovenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Ruotsi	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Atsaperoni	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Sika	Lihakseen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Stresnil 40 mg/ml injektioneste, liuos sekä sen muita kauppanimiä ja generisiä valmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Eläinlääkevalmiste Stresnil 40 mg/ml injektioneste, liuos sioille sekä sen muut kauppanimet ja generiset valmisteet ovat injektionesteitä, jotka sisältävät 40 mg atsaperonia millilitrassa. Atsaperoni on neuroleptinen sedatiivi, jota käytetään aggressiivisen käyttäytymisen hoitoon, emakoiden aggression hallintaan, stressin ehkäisyyn, obstetrisissa käyttöaiheissa, paikallis- tai yleisanestesian esilääkityksenä sekä palliatiivisena hoitona sikojen entsoottisen lihasdystrofian yhteydessä.

Liuosmuotoisena injektionesteenä atsaperonia annetaan sioille kertainjektiona lihakseen, ja suositeltu annos vaihtelee ja on 0,4–2 milligrammaa atsaperonia painokiloa kohti.

Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti eli se oli hajautetun menettelyn alainen geneerinen hakemus, jolla haettiin myyntilupaa eläinlääkevalmisteelle Sedanol 40 mg/ml (injektioneste, liuos sioille). Viitejäsenvaltiona oli Saksa (DE/V/0300/001/DC).

Vertailuvalmiste on Stresnil Injektionslösung für Schweine (jäljempänä "Stresnil"). Sitä markkinoi Lilly Deutschland GmbH, ja sillä on ollut myyntilupa Saksassa vuodesta 1979 alkaen.

Arvioituaan Stresnil-vertailuvalmisteesta saatavilla olevat tiedot lääkeainejäämistä ja todettuaan, että injektiokohdan kudoksessa oli vahvistettua MRL-arvoa enemmän jäämiä viimeisessä teurastuksen aikapisteessä (7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta), Saksa ja muutamat muut jäsenvaltiot eivät voineet vahvistaa, että hyväksytyt varoaika (9 päivää) on turvallinen kuluttajalle. Saksalle ei toimitettu muita lääkeainejäämätietoja, joiden avulla olisi voitu vahvistaa tieteellisesti perusteltu turvallinen varoaika.

Lisäksi Saksa totesi, että jäsenvaltiot EU:n/ETA-alueella ovat määrittäneet Stresnilille ja sen muille kauppanimille ja generisille valmisteille eri varoaikoja (7–18 päivää) sian lihalle ja sisäelimille.

Saksa katsoi, että unionin kuluttajaturvallisuuden suojaamisen kannalta sian lihan ja sisäelinten varoajien asianmukaisuus on syytä tarkistaa, ja siirsi asian eläinlääkekomitean käsiteltäväksi.

Niinpä Saksa aloitti 17. syyskuuta 2019 direktiivin 2001/82 /EY 35 artiklan mukaisen menettelyn Stresnil 40 mg/ml injektioneste, liuos sioille -lääkevalmisteesta ja sen muista kauppanimistä ja generisistä valmisteista. Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki saatavilla olevat tiedot jäämien poistumisesta ja suosittelemaan varoaikoja näillä valmisteilla hoidettujen sikojen lihalle ja sisäelimille.

2. Käytettävissä olevien tietojen tarkastelu

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Tietoja kyseessä olevien valmisteiden koostumuksesta toimitettiin, ja vaikuttavan aineen laadullisen ja määrällisen koostumuksen osalta nämä valmisteet ovat samankaltaisia. Myös apuaineiden koostumusta voidaan pitää suurelta osin samanlaisena.

Koska valmisteet ovat hyvin samankaltaisia ja koska myös niiden annostus on sama, eläinlääkekomitea katsoi, että kaikki valmisteet vaikuttavat imeytyvän samalla tavalla injektiokohdasta. Niinpä komitea totesi, että tähän lausunntomenettelyyn kuuluviin eläinlääkevalmisteisiin voidaan soveltaa samaa varoaikaa.

Jäämien poistumien sioilla

Eläinlääkekomitealle toimitettiin neljä sioilla tehtyä lääkeainejäämätutkimusta. Näistä tutkimuksista kolme oli tehty Stresnil 40 mg/ml -valmisteella, ja kaikissa tutkimuksissa oli noudatettu hyvää laboratorionkäytäntöä. Yksi tutkimus tehtiin liuksella, joka sisälsi radioleimattua atsaperonia.

Lisäksi komitealle toimitettiin jonkin verran kirjallisuudesta saatua tietoa ja MRL-raportteja.

Tutkimus 1

Yksi toimitetuista tutkimuksista oli sioilla tehty hyvän laboratorionkäytännön mukainen tutkimus. Se tehtiin vuonna 2004, ja siinä käytettiin 30:tä eläintä (15 kastroitua urosta ja 15 naarasta).

Tutkimuksen alkaessa eläinten paino oli 26,7–40,4 kg, ja eläimet jaettiin viiteen testiryhmään, jossa kussakin oli kuusi eläintä. Eläimille annettiin suurin suositeltu annos, 2 mg atsaperonia painokiloa kohti, Stresniliä kertainjektiona lihakseen. Tutkimuksessa käytetyt eläimet olivat VICH GL48 -ohjeessa (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹ suositeltua pienempiä, jolloin kohde-eläinten kokonaispopulaatiota koskeva vaatimus ei täyty, sillä injektio-tilavuudet olivat pieniä, 1,3–2,0 ml.

Kudosnäytteet (maksat, munuaiset, lihas sekä iho- ja rasvakudos luonnollisessa suhteessa ja injektio-kohta) otettiin analysoitavaksi 1, 3, 5, 7 ja 14 päivää lääkkeen antamisen jälkeen (n = 6 eläintä kussakin aikapisteessä, yhtä paljon uroksia ja naaraita). Näytteiden painot olivat VICH GL 48 -suosituksen mukaiset¹. Näytteitä otettiin kuitenkin vain injektio-kohtaan keskeltä eikä ympäröivistä kudoksista.

Jäämät kvantifioitiin käyttämällä nestekromatografia-tandem-massaspektrometria (LC-MS/MS) -menetelmää, ja kaikkien kudosten ja kummankin aineen (atsaperonin ja atsaperolin) määrittämissä raja-arvo (LOQ) oli 0,025 mg/kg. MRL-arvoja (100 µg/kg) suurempia jäämäpitoisuuksia mitattiin vain iho- ja rasvakudoksesta (ihon ja rasvan suhde oli luonnollinen) päivänä 1 lääkkeen antamisen jälkeen ja injektio-kohtaan näytteestä päivinä 1, 3 ja 7 lääkkeen antamisen jälkeen.

Kun otetaan huomioon, että näytteitä otettiin vain injektio-kohtaan keskeltä eikä sitä ympäröivistä kudoksista ja että käytetyt eläimet olivat VICH GL 48 -ohjeissa¹ suositeltua pienempiä (jolloin kohde-eläinten kokonaispopulaatiota koskeva vaatimus ei täyty, sillä injektio-tilavuudet olivat pieniä (1,3–2,0 ml)), komitea katsoi, että tutkimuksen tuloksiin liittyy joitakin tarkemmin määrittelemättömiä epäselvyyksiä, jotka voivat vaikuttaa varoajan määrittämiseen.

Tutkimus 2

Komitealle toimitettiin toinenkin hyvän laboratorionkäytännön mukainen lääkeainejäämätutkimus, joka oli tehty vuonna 1992 tähän menettelyyn kuuluvalla eläinlääkkeellä (Stresnil).

Tähän tutkimukseen otettiin 12 kastroitua urosta ja 12 naarasta, joiden rotu oli Belgian Landrace. Näistä sioista 20 jaettiin viiteen ryhmään (kussakin kaksi urosta ja kaksi naarasta). Sioille annettiin suurin suositeltu annos (2 mg atsaperonia painokiloa kohti) testiainetta (kaupallinen Stresnil-valmiste, joka sisälsi 40 mg atsaperonia millilitrassa) injektiona niskalihakseen (injektio-tilavuus oli 4–4,8 ml). Muut neljä eläintä eivät saaneet testiainetta, vaan ne olivat kontrollieläimiä (yksi näistä eläimistä teurastettiin ensimmäisenä tutkimuspäivänä). Urosten paino oli 86–96 kg ja naaraiden paino 79–86 kg.

Kudosnäytteet (250 g reisilihasta, 100 g ihonalaista rasvaa, 100 g ihoa, 100 g silavaa, koko maksa, molemmat munuaiset ja injektio-kohta [halkaisija 10 cm, paksuus 6 cm ja paino 317–510 g]) otettiin 1,

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](#)

2, 3, 5 ja 7 päivää lääkkeen antamisen jälkeen. Näytteitä säilytettiin alle -20 °C:n lämpötilassa analysointiin saakka.

Analyysissa käytettiin validoitua HPLC-UV (243 nm) -menetelmää, ja atsaperonin ja atsaperolin vahvistetun määrittysrajan ilmoitettiin olevan 25 µg/kg kaikkien kudosten osalta.

Merkkijäämä oli alle MRL-arvon (100 µg/kg) kahden päivän kuluttua lääkkeen antamisesta kaikissa kudoksissa injektiokohtaa lukuun ottamatta. Injektiokohdan näytteissä yksi arvo oli yhä MRL-arvoa suurempi näytteenoton viimeisessä aikapisteessä (7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta).

Komitea katsoi, että tämän tutkimuksen tulosten perusteella voidaan todeta, että injektiokohdasta otettu kudoksenäyte on varoajan määrittävä kudos ja että injektion enimmäistilavuuden rajoittaminen on tarpeen. Koska injektiokohdan kudoksenäytteissä yksi arvo oli yhä MRL-arvoa suurempi näytteenoton viimeisessä aikapisteessä (7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta), luotettavaa varoaikaa lihalle ja sisäelimille ei voida määrittää tämän tutkimuksen perusteella.

Tutkimus 3

Kolmannessa toimitetussa lääkeainejäämätutkimuksessa, joka oli hyvän laboratorikäytännön mukainen, hyväksytyä Stresnil-valmistetta testattiin kokeellisen valmisteen kanssa. Vain markkinoilla olevaa Stresnil-valmistetta koskevia jäämiä pidetään merkityksellisinä tämän lausunnotomennettelyn kannalta, ja sen vuoksi jäljempänä kuvataan vain niitä koskevia tuloksia. Tutkimusraportti julkaistiin vuonna 1999. Tutkimuksessa oli 30 eläintä.

Kaupallista Stresnil-valmistetta koskevaan tutkimukseen valittiin vain 12 sikaa 30:stä (näiden sikojen paino niiden saapuessa tutkittaviksi oli 20–30 kg). Kaksitoista kastroitua sikaa, joiden rotu oli Belgian Landrace, sai niskalihakseen injektiona suurimman suositellun annoksen eli 2 mg atsaperonia painokiloa kohti (mikä vastaa 1:tä millilitraa Stresniliä 20:tä painokiloa kohti).

Kudoksenäytteet (≈ 250 g reisilihasta, 100 g ihoa/rasvaa, koko maksa, molemmat munuaiset ja injektiokohta [lieriö, jonka halkaisija oli 10 cm ja paksuus 6 cm]) otettiin 7, 14 ja 21 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta (n = 4 sikaa aikapistettä kohti), ja niitä säilytettiin -18 °C:ssa tai sitä kylmemmässä lämpötilassa analysointiin saakka.

Näytteistä analysoitiin atsaperoni ja sen metaboliitti atsaperoli käyttämällä validoitua HPLC-UV-menetelmää. Kummankin analyytin määrittysraja kaikissa matriiseissa oli 25 µg/kg.

MRL-arvoa (100 µg/kg) suurempia arvoja löytyi vain yhdestä injektiokohdan näytteestä 7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta.

Tutkimukseen valittujen eläinten paino oli hyvin alhainen (ts. sioille annettu injektio oli määrältään pieni), minkä vuoksi kohde-eläinpopulaatiota koskeva vaatimus ei täyty. Tutkimuksessa ei kerrota selvästi, mikä oli sikojen paino valmisteen antohetkellä (vain saapumishetken painot, 20–30 kg, mainitaan). On siis epäselvää, mikä määrä valmistetta injektiokohtaan annettiin. Tutkimuksessa ei myöskään kuvata eri toimenpiteiden tarkkaa aikataulua etenkin eläinvaiheesta, eikä injektiokohtaa ympäröivistä kudoksista otettu näytteitä.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että edellä mainitut epäselvyydet on otettava huomioon varoaikaa määritettäessä.

Tutkimus 4

Vuonna 1976 tehdyssä radioleimattua valmistetta koskevassa tutkimuksessa kahdeksalle sialle (paino 15–25 kg) annettiin injektiona 4 mg/kg ³H atsaperonia.

Kudosnäytteet (maksasta, munuaisesta, lihaksesta, ihosta, rasvasta ja injektiokohdasta) otettiin 2, 24, 48 ja 72 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen, ja ne analysoitiin jäämien luonteen ja kokonaisradioaktiivisuuden osalta.

Injektiokohdasta otettujen näytteiden koko oli noin 2 x 2 x 10 cm. Näytteet poltettiin, ja kokonaisradioaktiivisuus määritettiin mittayksikkönä µg/g (ppm) ja prosenttiosuutena annetusta annoksesta. Kudokset, joissa oli suurin pitoisuus atsaperonia ja atsaperolia, olivat injektiokohta ja maksa.

Tämä on melko vanha tutkimus, eikä se ole nykyisten ohjeiden mukainen. Se tehtiin radioaktiivisella atsaperonivalmisteella, ja kussakin aikapisteessä teurastettiin vain kaksi eläintä. Lisäksi testiainetta annettiin suositeltua suurempi annos, mutta injektioilavuus oli melko pieni, koska myös eläinten paino oli melko alhainen. Tämän vuoksi eläinlääkekomitea katsoo, ettei tämä tutkimus ole merkityksellinen varoajan määrittämisessä.

Varoajan määrittäminen

Kaikkien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella voidaan todeta, että injektiokohta on se kudoksesta, jonka perusteella varoaika lasketaan. Eläinlääkekomitea katsoi, ettei varoajan määrittämisestä toimitettujen tutkimusten perusteella voida käyttää tilastollista menetelmää. Eläinlääkekomitean elintarvikkeina käytettävien kudosten varoaikojen määrittämistä koskevan ohjeen (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² mukaan ne teurastuksen aikapisteet, joissa yli puolet arvoista on alle määritysrajan, on jätettävä pois tilastollisesta arvioinnista. Kun niin tehdään, toimitettuja aineistoja ei voida arvioida tilastollisella menetelmällä.

Komitea katsoi, että vaihtoehtoisia menetelmiä voidaan käyttää eläinlääkekomitean elintarvikkeina käytettävien kudosten varoaikojen määrittämistä koskevan ohjeen² mukaisesti, kun varoaikaan lisätään ~30 %:n turvamarginaali kaikkien toimitetuissa tutkimuksissa olleiden epäselvyyksien vuoksi (ts. näytteet otettiin vain injektiokohdan keskeltä, eläinten paino oli alhainen). Turvamarginaalia pidetään tarpeellisena myös sen vuoksi, että atsaperonin hyväksyttävä päiväsaanti perustuu farmakologiseen (ts. akuuttiin) päätetapahtumaan. Tämän menetelmän perusteella varoajaksi saadaan 18 päivää (ensimmäinen aikapiste, jolloin kaikki arvot ovat MRL-arvoa pienemmät (14 päivää + ~30 prosentin turvamarginaali)).

Lisäksi eläinlääkekomitea katsoi, että injektion enimmäistilavuutta yhtä injektiokohtaa kohti on syytä rajoittaa. Myyntiluvan haltija ehdotti, että tilavuudeksi rajattaisiin 5 ml, vaikka tutkimuksessa, jossa injektioilavuudet olivat suurimmat (tehty vuonna 1992), tilavuus oli vain 4–4,8 ml. Eläinlääkekomitea katsoi, että tämä pienehkö poikkeama on hyväksyttävissä, koska viimeisen aikapisteen, jossa jäämäarvo oli MRL-arvoa suurempi (7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta) ja seuraavan teurastusta koskevan aikapisteen (14 päivää lääkkeen antamisesta) välinen aika on riittävä lisäturvamarginaali.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki Stresnil 40 mg/ml injektioneste, liuos sioille -valmisteesta ja sen muista kauppanimistä sekä geneerisistä valmisteista saatavilla olevat tiedot jäämien poistumisesta ja suosittelemaan asianmukaisia varoaikoja näillä lääkkeillä hoidettujen sikojen lihalle ja sisäelimille.

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

Hyötyjen arviointi

Vaikka tässä menettelyssä ei ole varsinaisesti arvioitu kyseisten valmisteiden tehoa sioilla, arvioitavina olevien valmisteiden katsotaan olevan tehokkaita sioille niiden rauhoittavien vaikutusten vuoksi. Suositellut annokset eri käyttöaiheisiin ovat 0,4–2 mg atsaperonia painokiloa kohti.

Riskien arviointi

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu kyseessä olevien eläinlääkevalmisteiden laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttöturvallisuutta eikä ympäristöriskiä. Geneeristen valmisteiden osalta biologista samanarvoisuutta ei arvioitu, koska se oli jo tehty näiden valmisteiden myyntilupamenettelyjen yhteydessä.

Eläinlääkekomitea oli aiemmin tehnyt atsaperonia koskevan arvioinnin³ MRL-arvojen määrittämiseksi. Hyväksyttävä päiväsaanti johdettiin akuutista farmakologisesta vaikutuksettomasta tasosta (NOEL), joka oli 0,08 mg painokiloa kohti, ja turvallisuuskertoimesta, joka oli 100. Tämä vastaa hyväksyttävää päiväsaantiarvoa 0,8 µg painokiloa kohti (mikä vastaa 60-kiloisella ihmisellä 48 µg:aa.). Koska tämä hyväksyttävä päiväsaanti on määritetty farmakologisen aktiivisuuden perusteella, sitä sovelletaan vain farmakologisesti aktiivisiin komponentteihin (ts. atsaperoniin ja sen metaboliitti atsaperoliin).

Merkkijäämä on atsaperonin ja atsaperolin summa. Atsaperonin ja atsaperolin summan MRL-arvo on 100 µg/kg kaikissa kudoksissa (lihas, iho/rasva, maksa ja munuainen). Tämä MRL-arvo johtaa teoriassa siihen, että päiväsaanti on 50 µg. Koska näin suuri saanti on yliarvioitu (se perustuu pahimman tapauksen skenaarioon, jonka mukaan atsaperolin farmakologinen aktiviteetti on sama kuin atsaperonin), se on linjassa 60-kiloisen ihmisen hyväksyttävän päiväsaantiarvon kanssa, joka on 48 µg.

Sian lihan ja sisäelinten hyväksytyt varoajan pituuteen on kuitenkin todettu liittyvän riski. Joidenkin eläinlääkevalmisteiden osalta hyväksytty varoaika voi olla riittämätön siihen, että atsaperoni- ja atsaperolijäämien summa pienenesi elintarvikkeina käytettävien kudosten MRL-arvoja pienemmäksi. Tästä aiheutuu kuluttajiin kohdistuva riski, kun he syövät näillä valmisteilla hoidettujen sikojen injektiokohdasta peräisin olevaa lihaa.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

Jotta voidaan varmistaa näillä eläinlääkevalmisteilla hoidetuista eläimistä peräisin olevien elintarvikkeiden ja elintarviketuotteiden kuluttajien turvallisuus, eläinlääkekomitea katsoi, että Stresnil 40 mg/ml injektioeste, liuos sioille -valmisteella sekä sen muilla kauppanimillä ja geneerisillä valmisteilla hoidetuista sioista peräisin olevan lihan ja sisäelinten varoaikaa on muutettava.

Lääkeainejäämien poistumista sioilta koskevien tietojen perusteella sian lihan ja sisäelinten varoajaksi on määritetty 18 päivää, ja injektioilavuus on rajattu 5 millilitraan injektiokohtaa kohti kaikkien valmisteiden osalta. Tätä varoaikaa ja injektion enimmästilavuuden rajoittamista yhtä injektiokohtaa kohti pidetään riittävinä toimina, joilla voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Tutkittuaan tämän lausuntomenettelyn perusteet ja saatavilla olevat tiedot eläinlääkekomitea päätti, että tähän menettelyyn kuuluvilla valmisteilla hoidetuista sioista peräisin olevan lihan ja sisäelinten varoikoja on muutettava suositellun mukaisesti. Myös injektion enimmästilavuuden rajaaminen on tarpeen, jotta kuluttajien turvallisuus voidaan varmistaa.

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

Stresnil 40 mg/ml injektioneste, liuos sioille -eläinlääkevalmisteen sekä sen muiden kauppanimien ja geneeristen valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että hoidetuista sioista saadun lihan ja sisäelinten varoaikoja on muutettava ja injektion enimmäistilavuutta yhtä injektiokohtaa kohti on rajattava, jotta kuluttajien turvallisuus voidaan varmistaa.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen eläinlääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään tarvittavat muutokset.

Eläinlääkekomitea suositteli Stresnil 40 mg/ml injektioneste, liuos sioille -valmisteen sekä sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien ja geneeristen valmisteiden myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenvedo

4.9 Annostus ja antotapa

Valmistetta saa antaa enintään 5 ml yhteen injektiokohtaan.

4.11 Varo aika

Teurastus: 18 vuorokautta.

Myyntipäällyksmerkinnät

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)
--

Valmistetta saa antaa enintään 5 ml yhteen injektiokohtaan.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Teurastus: 18 vuorokautta.

Pakkausseloste

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Valmistetta saa antaa enintään 5 ml yhteen injektiokohtaan.

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Teurastus: 18 vuorokautta.