

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Austrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Austrija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Belgija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Bugarska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Bugarska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Hrvatska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Cipar	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Češka	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Češka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Danska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Estonija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Finska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Francuska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Njemačka	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Njemačka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Njemačka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Grčka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Grčka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Mađarska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Mađarska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Irska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Irska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Italija	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	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Italija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Latvija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Latvija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Litva	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Litva	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Norveška	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Poljska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Poljska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Portugal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Rumunjska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Rumunjska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Slovačka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Slovačka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Slovenija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Španjolska	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	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Švedska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Ujedinjena Kraljevina	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	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Ujedinjena Kraljevina	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda Stresnil 40 mg/ml otopina za injekciju za svinje i pridruženih imena te njegovih generičkih VMP-ova (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Veterinarsko-medicinski proizvod Stresnil 40 mg/ml otopina za injekciju za svinje i pridružena imena te njegovi generički VMP-ovi otopine su za injekciju koje sadrže 40 mg azaperona po ml. Azaperon je neuroleptički sedativ koji se koristi za liječenje agresivnog ponašanja, kontrolu agresije u krmača, sprječavanje stresa, opstetrijska stanja, kao predmedikacija u lokalnoj ili općoj anesteziji te za palijativno liječenje enzootske mišićne distrofije u svinja.

Azaperon kao otopina za injekciju daje se svinjama jednom intramuskularnom injekcijom u preporučenim dozama u rasponu od 0,4 do 2 mg azaperona po kg tjelesne mase.

Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. riječ je o zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet generičkog veterinarsko-medicinskog proizvoda Sedanol 40 mg/ml otopine za injekciju za svinje u decentraliziranom postupku, pri čemu je Njemačka referentna država članica (DE/V/0300/001/DC). Referentni VMP jest Stresnil Injekteslösung für Schweine (u daljnjem tekstu Stresnil), koji u promet stavlja tvrtka Lilly Deutschland GmbH i koji odobren u Njemačkoj od 1979.

Nakon pregleda dostupnih podataka o reziduima za referentni VMP Stresnil te s obzirom na to da su u tkivu na mjestu primjene injekcije zabilježeni rezidui iznad utvrđene najveće dopuštene količine rezidua (MRL) prilikom klanja na posljednjoj vremenskoj točki (7 dana nakon primjene), Njemačka i neke druge države članice nisu mogle potvrditi da je odobrena karenција od 9 dana sigurna za potrošače. Njemačka nije raspolagala drugim podacima o izlučivanju rezidua kako bi se utvrdila znanstveno opravdana sigurna karenција.

Osim toga, Njemačka je napomenula da su države članice diljem EU-a/EGP-a za Stresnil i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove uspostavile različita razdoblja karenције za meso i iznutrice svinja, tj. od 7 do 18 dana.

Njemačka je smatrala da je radi zaštite sigurnosti potrošača u Uniji potrebno provjeriti jesu li razdoblja karenције za meso i iznutrice svinja odgovarajuća i uputila je predmet Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP).

Stoga je 17. rujna 2019. Njemačka pokrenula postupak u okviru članka 35. Direktive 2001/82/EZ za VMP Stresnil 40 mg/ml otopinu za injekciju za svinje i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove. Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporuči razdoblja karenције za meso i iznutrice dobivene od liječenih svinja.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kvalitativni i kvantitativni sastav

Dostavljene su informacije o sastavu predmetnih VMP-ova te je kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari u tim VMP-ovima sličan. Sastav pomoćnih tvari u osnovi se također može smatrati sličnim.

Općenito, s obzirom na to da su formulacije vrlo slične i da se primjenjuju u istim dozama, CVMP je smatrao da svi VMP-ovi pokazuju sličnu apsorpciju iz mjesta injekcije te je zaključio da se na VMP-ove u okviru ovog postupka upućivanja može primijeniti ista karenција.

Izlučivanje rezidua u svinja

Odboru su ustupljena četiri ispitivanja izlučivanja rezidua u svinja. Tri ispitivanja obuhvaćala su VMP-Stresnil 40 mg/ml i sva su bila u skladu s dobrom laboratorijskom praksom (GLP). Jedno je ispitivanje obuhvaćalo otopinu koja je sadržavala radioaktivno obilježen azaperon.

Osim toga, dostavljeni su neki podatci iz literature, uključujući izvješća o MRL-u.

1. ispitivanje

Dostavljeno je ispitivanje izlučivanja rezidua u svinja u skladu s GLP-om provedeno 2004., koje je obuhvaćalo 30 životinja (15 kastriranih mužjaka i 15 ženki), čija je tjelesna masa na početku ispitivanja iznosila 26,7 – 40,4 kg i koje su raspoređene u jednu od pet skupina u ispitivanju, a svaka se skupina sastojala od 6 životinja. Životinje su primile jednu intramuskularnu injekciju VMP-a Stresnil u maksimalnoj preporučenoj dozi od 2 mg azaperona po kg tjelesne mase. Životinje nad kojima je provedeno ispitivanje bile su manje nego što je preporučeno u smjernicama VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, koje ne obuhvaćaju cjelokupnu ciljnu populaciju životinja, što je rezultiralo malim volumenom injekcija od 1,3 do 2,0 ml.

Uzorci tkiva (jetra, bubreg, mišić, koža/mast u prirodnom omjeru i mjesto injekcije) prikupljeni su za analizu 1, 3, 5, 7 i 14 dana nakon primjene doze (n = 6 životinja u svakoj vremenskoj točki, jednak broj mužjaka i ženki). Tjelesne mase uzoraka bile su u skladu s preporukama iz smjernica VICH GL 48¹. No prikupljeni su samo temeljni uzorci s mjesta injekcije, dok okolni uzorci nisu prikupljeni.

Rezidui su kvantificirani s pomoću metode tekućinske kromatografije povezane s tandemskom masenom spektrometrijom (LC-MS/MS) s ograničenjem kvantifikacije (LOQ) od 0,025 mg/kg za sva tkiva i obje tvari, odnosno azaperon i azaperol. Koncentracije rezidua iznad vrijednosti MRL-a (100 µg/kg) izmjerene su samo u koži/masti (u prirodnim omjerima) jedan dan nakon primjene te u mjestu injekcije 1, 3 i 7 dana nakon primjene.

Stoga je, uzimajući u obzir da je prikupljen samo temeljni uzorak za mjesto injekcije i da nije prikupljen okolni uzorak te da su životinje obuhvaćene ispitivanjem bile manje nego što je preporučeno u smjernicama VICH GL48¹ (koje ne obuhvaćaju cjelokupnu ciljnu populaciju životinja, što je rezultiralo malim volumenom injekcije (1,3 – 2,0 ml)), Odbor smatrao da su rezultati ovog ispitivanja povezani s određenim neutvrđenim nesigurnostima koje bi mogle utjecati na određivanje karencije.

2. ispitivanje

Dostavljeno je još jedno ispitivanje izlučivanja rezidua u skladu s GLP-om, koje je provedeno 1992. i obuhvaćalo predmetni VMP Stresnil.

To je ispitivanje obuhvaćalo ukupno 12 kastriranih mužjaka i 12 ženki svinja pasmine belgijski Landras. Dvadeset svinja podijeljeno je u 5 skupina (po dva mužjaka i dvije ženke u svakoj skupini) i primilo je intramuskularnu injekciju ispitivane tvari u vrat (komercijalna formulacija VMP-a Stresnil koja sadrži 40 mg azaperona po ml) pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 2 mg azaperona po kg tjelesne mase (volumen injekcije iznosio je od 4 do 4,8 ml). Preostale četiri životinje nisu primile ispitivanu tvar i poslužile su kao kontrolna skupina (jedna od tih životinja zaklana je prvi dan ispitivanja). Masa životinja bila je 86 – 96 kg u mužjaka i 79 – 86 kg u ženki.

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](#)

Uzorci tkiva (250 g mišića buta, 100 g potkožnog masnog tkiva, 100 g kože, 100 g sala, cijela jetra, oba bubrega i mjesto injekcije [promjer 10 cm i dubina 6 cm, 317 – 510 g]) prikupljeni su 1, 2, 3, 5 i 7 dana nakon primjene doze. Uzorci su do analize bili pohranjeni na temperaturi nižoj od –20 °C.

Primijenjena je validirana metoda HPLC-UV (243 nm), a validirani LOQ iznosio je 25 µg/kg za azaperon i azaperol za sva tkiva.

Marker rezidua bio je ispod MRL-a (100 µg/kg) dva dana nakon primjene u svim tkivima, uz iznimku mjesta injekcije. U uzorcima mjesta injekcije jedna je vrijednost i dalje bila iznad MRL-a u posljednjoj vremenskoj točki za uzorkovanje (7 dana nakon primjene).

Odbor je smatrao da se na temelju rezultata ovog ispitivanja može zaključiti da tkivo injekcije predstavlja tkivo za utvrđivanje karencije te da je potrebno ograničenje maksimalnog volumena injekcije. No s obzirom na to da je u tkivu mjesta injekcije jedna vrijednost i dalje bila iznad MRL-a u posljednjoj vremenskoj točki za uzorkovanje (7 dana nakon primjene), na temelju ovog ispitivanja ne može se utvrditi pouzdana karencija za meso i iznutrice.

3. ispitivanje

U trećem dostavljenom ispitivanju izlučivanja rezidua provedenom u skladu s GLP-om odobrena formulacija VMP-a Stresnil ispitana je zajedno s eksperimentalnom formulacijom. Za ovaj postupak upućivanja relevantno je samo izlučivanje rezidua VMP-a Stresnil kako je stavljen na tržište te su stoga samo ti rezultati opisani u nastavku. Ispitivanje je prijavljeno 1999. i obuhvaćalo je 30 životinja.

Za ispitivanje komercijalne formulacije VMP-a Stresnil odabrano je samo 12 od 30 životinja (čija je masa pri dolasku bila 20 – 30 kg). Dvanaest kastriranih mužjaka svinje pasmine belgijski Landras primilo je intramuskularnu injekciju u vrat, pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 2 mg azaperona po kg tjelesne mase (što odgovara količini od 1 ml VMP-a Stresnil po 20 kg tjelesne mase).

Uzorci tkiva (≈250 g mišića buta, 100 g kože/masti, cijela jetra, oba bubrega i mjesto injekcije [promjer 10 cm i dubina 6 cm]) prikupljeni su 7, 14 i 21 dan nakon primjene doze (n = 4 svinje po vremenskoj točki) te su do analize pohranjeni na temperaturi od –18 °C ili nižoj.

Uzorci su analizirani za azaperon i njegov metabolit azaperol s pomoću validirane metode HPLC-UV, a LOQ za oba analita u svim matricama iznosio je 25 µg/kg.

Vrijednosti iznad MRL-a (100 µg/kg) pronađene su samo u jednom uzorku mjesta injekcije 7 dana nakon primjene.

Životinje uključene u ovo ispitivanje imale su vrlo nisku tjelesnu masu (zbog čega su svinje primile injekcije u malom volumenu), pri čemu nije obuhvaćena ciljna populacija životinja. U ispitivanju nije opisana tjelesna masa svinja u trenutku primjene VMP-a (navodi se samo masa pri dolasku, koja je iznosila 20 – 30 kg) i stoga nije jasno koliki je volumen VMP-a uistinu primijenjen u mjestu injekcije. U ispitivanju nije opisan točan raspored aktivnosti, posebice u fazi testiranja životinja, te nisu prikupljeni uzorci oko mjesta injekcije.

Zaključno, CVMP je smatrao da pri utvrđivanju karencije treba uzeti u obzir navedene nesigurnosti.

4. ispitivanje

U ispitivanju s radioaktivnim obilježavanjem provedenom 1976. osam svinja (tjelesne mase 15 – 25 kg) primilo je injekciju 4 mg/kg ³H azaperona.

Uzorci tkiva (jetra, bubreg, mišić, koža, mast i mjesto injekcije) prikupljeni su 2, 24, 48 i 72 sata nakon primjene i podvrgnuti su analizi „vrste rezidua“ i analizi „ukupnih radioaktivnih rezidua“.

Uzorci mjesta injekcije imali su otprilike 2 x 2 x 10 cm. Uzorci su podvrgnuti sagorijevanju, a ukupna radioaktivnost utvrđena je kao µg/g (ppm) i postotak primijenjene doze. Tkiva s najvećim koncentracijama azaperona i azaperola bila su mjesto injekcije i jetra.

Ovo poprilično staro ispitivanje nije u skladu s aktualnim smjernicama. U ispitivanju je upotrijebljena radioaktivna formulacija azaperona, a samo su dvije životinje zaklane po vremenskoj točki. Nadalje, ispitivana tvar primijenjena je u većoj dozi nego što je preporučeno, no volumen injekcije bio je relativno nizak zbog niske tjelesne mase životinja. Stoga je mišljenje CVMP-a da ovo ispitivanje nije relevantno za utvrđivanje karencije.

Utvrđivanje karencije

Općenito, na temelju svih dostavljenih podataka o izlučivanju rezidua može se zaključiti da je mjesto injekcije tkivo koje određuje izračun karencije. CVMP je zaključio da se statistički pristup ne može koristiti za procjenu karencije iz dostavljenih ispitivanja. U skladu sa smjernicama CVMP-a o utvrđivanju karencije za jestiva tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012), vremenske točke klanja pri kojima je više od polovice vrijednosti ispod LOQ-a treba izbrisati iz statističke procjene. Na taj se način dostavljeni skupovi podataka ne mogu procijeniti primjenom statističkog pristupa.

Odbor je pristao primijeniti alternativan pristup u skladu sa smjernicama CVMP-a o utvrđivanju karencije za jestiva tkiva², uz sigurnosni raspon ~30 % kako bi se uzele u obzir sve nesigurnosti u dostavljenim ispitivanjima (primjerice, činjenice da su prikupljeni samo temeljni uzorci, da su životinje imale malu tjelesnu masu). Sigurnosni raspon također se smatra potrebnim jer se prihvatljivi dnevni unos (ADI) za azaperon temelji na farmakološkoj (npr. akutnoj) mjeri ishoda. Ovaj bi pristup rezultirao karencijom od 18 dana (prva vremenska točka pri kojoj su sve vrijednosti ispod MRL-a (14. dan + sigurnosni raspon ~30 %)).

Nadalje, CVMP smatra da je potrebno ograničenje maksimalnog volumena injekcije po mjestu injekcije. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je ograničenje na 5 ml, iako ispitivanje s najvećim volumenom injekcije (provedeno 1992.) obuhvaća samo volumen od 4 – 4,8 ml. CVMP je zaključio da je to neznatno odstupanje prihvatljivo jer vremenski razmak između posljednje vremenske točke pri kojoj su vrijednosti iznad MRL-a (7 dana nakon primjene) i sljedeće vremenske točke klanja (14 dana nakon primjene) omogućuje dodatni sigurnosni raspon.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua za VMP Stresnil 40 mg/ml otopina za injekciju i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove i preporučiti odgovarajuća razdoblja karencije za meso i iznutrice dobivene od liječenih svinja.

Procjena koristi

Budući da djelotvornost predmetnih VMP-ova u svinja nije posebno procijenjena u okviru ovog postupka upućivanja, VMP-ovi koji se procjenjuju smatraju se učinkovitima u pogledu sedativnog djelovanja u svinja. Preporučene doze za različite indikacije kreću se u rasponu od 0,4 do 2 mg azaperona po kg tjelesne mase.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljne životinje, sigurnost potrošača i rizik za okoliš za predmetne VMP-ove nisu procijenjeni u ovom postupku upućivanja. Nadalje, nije procijenjena bioekvivalencija za generičke

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

VMP-ove jer je to već provedeno u okviru predmetnih postupaka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

CVMP³ je prethodno ocijenio azaperon radi utvrđivanja MRL-ova. Prihvatljivi dnevni unos dobiven je pri najvišoj dozi bez zapaženog farmakološkog učinka (NOEL) od 0,08 mg/kg tjelesne mase i uz čimbenik sigurnosti od 100, što odgovara prihvatljivom dnevnom unosu od 0,8 µg/kg tjelesne mase (što odgovara 48 µg za osobu od 60 kg). Budući da je taj prihvatljivi dnevni unos utvrđen samo na temelju farmakološkog djelovanja, primjenjuje se samo za farmakološki djelatne komponente (tj. azaperon i metabolit azaperol).

Marker rezidua jest zbroj azaperona i azaperola. MRL za zbroj azaperona i azaperola iznosi 100 µg/kg u svim tkivima (mišić, koža/mast, jetra i bubreg). Ti MRL-ovi teoretski će rezultirati dnevnom unosom od 50 µg. Budući da je taj unos uvelike precijenjen (na temelju najgoreg scenarija u kojem je farmakološko djelovanje azaperola jednako farmakološkom djelovanju azaperona), kompatibilan je s prihvatljivim dnevnom unosom od 48 µg za osobu od 60 kg.

Rizik je utvrđen s obzirom na trajanje odobrene karencije za meso i iznutrice svinja. Za neke veterinarsko-medicinske proizvode odobreno razdoblje karencije može biti nedovoljno da bi se omogućio pad količina rezidua zbroja azaperona i azaperona ispod predmetne vrijednosti MRL-a u jestivim tkivima, što predstavlja rizik za potrošače u slučaju peroralnog unosa tkiva s mjesta primjene injekcije dobivenog od svinja liječenih tim VMP-ovima.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Kako bi se osigurala sigurnost potrošača hrane i prehrambenih proizvoda dobivenih od životinja liječenih ovim veterinarsko-medicinskim proizvodima, CVMP je zaključio da treba izmijeniti karenciju za meso i iznutrice svinja liječenih VMP-om Stresnil 40 mg/ml otopinom za injekciju za svinje i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove.

Na temelju podataka o izlučivanju rezidua u svinja, za sve je VMP-ove dobivena karencija za meso i iznutrice svinja u trajanju od 18 dana te ograničenje maksimalnog volumena injekcije na 5 ml po mjestu injekcije. To trajanje karencije i ograničenje maksimalnog volumena injekcije po mjestu injekcije smatraju se primjerenima za osiguravanje sigurnosti potrošača.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Nakon razmatranja razloga za ovaj postupak upućivanja i dostupnih podataka, CVMP je zaključio da karenciju za meso i iznutrice dobivene iz svinja liječenih dotičnim VMP-ovima treba izmijeniti kako je preporučeno te je potrebno ograničiti maksimalan volumen injekcije po mjestu injekcije kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Ukupni omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinski proizvod Stresnil 40 mg/ml otopinu za injekciju i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove ostaje pozitivan uz preporučene izmjene informacija o VMP-u.

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

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i uputa o VMP-u

Budući da:

- na temelju dostupnih podataka o izlučivanju rezidua CVMP smatra da bi razdoblja karencije za meso i iznutrice liječenih svinja trebalo izmijeniti te je potrebno ograničenje maksimalnog volumena injekcije po mjestu injekcije kako bi se zajamčila sigurnost potrošača;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan uz izmjene informacija o VMP-u;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Stresnil 40 mg/ml otopine za injekciju za svinje i pridruženih imena te njegovih generičkih VMP-ova koji su navedeni u Prilogu I., za koji su sažetak opisa svojstava, označivanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i upute o VMP-u

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

U svinja ne primjenjivati više od 5 ml po mjestu injekcije.

4.11 Karencija(e)

Meso i iznutrice: 18 dana.

Označivanje

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

U svinja ne primjenjivati više od 5 ml po mjestu injekcije.

8. KARENCIJA(E)

Meso i iznutrice: 18 dana.

Uputa o VMP-u

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT PRIMJENE

U svinja ne primjenjivati više od 5 ml po mjestu injekcije.

10. KARENCIJA(E)

Meso i iznutrice: 18 dana.