

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Austrija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Belgija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Bulgarija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Bulgarija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Kroatija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybē narē	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Kipras	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Čekija	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Čekija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Danija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Estija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Suomija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Prancūzija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vokietija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Vokietija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Vokietija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Graikija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Graikija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Vengrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Vengrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Islandija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Italija	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Italija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Latvija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Latvija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Lietuva	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Lietuva	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Norvegija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Portugalija	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Portugalija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Rumunija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Rumunija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Slovakija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Slovakija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Slovėnija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Ispanija	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Švedija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė	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	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperonas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Leisti į raumenis

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą

Stresnil 40 mg/ml injekcinio tirpalo kiaulėms ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Veterinariniai vaistai Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms ir susiję pavadinimai bei jų generiniai atitikmenys – tai injekciniai tirpalai, kurių viename mililitre yra 40 mg azaperono. Azaperonas yra neuroleptikų grupės raminamasis vaistas, kuriuo gydomas paršavedžių agresyvus elgesys, kontroliuojama jų agresija, taip pat jis naudojamas kiaulėms siekiant išvengti streso, gydant ginekologines ligas, atliekant premedikaciją prieš sukelti vietinę arba bendrinę nejautrą ir taikant paliatyvų baltosios raumenų distrofijos gydymą.

Kiaulėms injekcinio tirpalo formos azaperonas švirkščiamas atliekant vieną rekomenduojamos dozės, kuri svyruoja nuo 0,4 iki 2 mg/kg kūno svorio (KS), injekciją į raumenis.

Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, t. y. pateikta paraiška gauti generinio veterinarinio vaisto, Sedanol 40 mg/ml injekcinio tirpalo kiaulėms, registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje Vokietija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė (DE/V/0300/001/DC). Referencinis vaistas yra Stresnil Injektionslösung für Schweine (toliau – Stresnil), kuriuo prekiauja bendrovė „Lilly Deutschland GmbH“ ir kuris įregistruotas Vokietijoje nuo 1979 m.

Peržiūrėjusius turimus referencinio vaisto Stresnil liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir kadangi paskutiniame laiko momente (praėjus 7 paroms nuo vaisto injekcijos) paskerstų kiaulių injekcijos vietos audiniuose rasta vaisto liekanų koncentracija viršijo nustatytą didžiausią leidžiamąją liekanų koncentraciją (DLLK), Vokietija ir kai kurios kitos valstybės narės negalėjo patvirtinti, kad nustatyta 9 parų išlauka yra saugi vartotojams. Vokietijai nepateikta jokių kitų liekanų mažėjimo tyrimų duomenų, pagal kuriuos būtų galima nustatyti moksliskai pagrįstai saugią išlauką.

Be to, Vokietija atkreipė dėmesį į tai, kad ES ir (arba) EEE valstybėse narėse nustatyti skirtingi Stresnil ir susijusiais pavadinimais bei jų generiniais atitikmenimis gydytų kiaulių skerdienai ir subproduktams taikytini išlaukos laikotarpiai, t. y. jie svyruoja nuo 7 iki 18 parų.

Vokietija laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą Sąjungoje, reikia peržiūrėti kiaulių skerdienai ir subproduktams taikytinų išlaukos laikotarpių tinkamumą, ir perdavė šį klausimą Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Todėl 2019 m. rugsėjo 17 d. Vokietija inicijavo Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Stresnil 40 mg/ml injekcinio tirpalo kiaulėms ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų. CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti gydytų kiaulių skerdienai ir subproduktams taikytinus išlaukos laikotarpius.

2. Turimų duomenų aptarimas

Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Buvo pateikta informacija apie su procedūra susijusių vaistų sudėtį ir atitinkamų vaistų kokybinę ir kiekybinę sudėtį yra panaši. Be to, pagalbinių medžiagų sudėtį galima vertinti kaip iš esmės panašią.

Apskritai, atsižvelgdamas į tai, kad šių vaistų sudėtis ir farmacinė forma labai panašios, ir į tai, kad juos numatoma naudoti tokiomis pat dozėmis, CVMP laikėsi nuomonės, kad visi vaistai yra taip pat

absorbuojami iš injekcijos vietos, ir priėjo prie išvados, kad su šia kreipimosi procedūra susijusiems veterinariniams vaistams galima taikyti vienodą išlauką.

Liekanų mažėjimas kiaulių audiniuose

Komitetui pateikti keturi su kiaulėmis atlikti liekanų mažėjimo tyrimai. Su Stresnil 40 mg/ml buvo atlikti trys tyrimai ir visi jie atitiko geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus. Vienas tyrimas atliktas su tirpalu, kuriame buvo radioaktyviai pažymėto azaperono.

Be to, pateikta tam tikrų moksliniuose straipsniuose paskelbtų duomenų, įskaitant DLLK tyrimų ataskaitas.

Tyrimas Nr. 1

Pateiktas 2004 m. su kiaulėmis atliktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas, į kurį buvo įtraukta trisdešimt gyvūnų (15 kastruotų patinų ir 15 patelių), kurių kūno svoris pradedant tyrimą svyravo nuo 26,7 iki 40,4 kg; jie buvo priskirti prie vienos iš penkių tyrimų grupių po 6 gyvūnus. Gyvūnams į raumenis atlikta viena Stresnil injekcija – sušvirškšta didžiausia rekomenduojama 2 mg azaperono/kg KS dozė. Šie gyvūnai buvo mažesni nei rekomenduojama Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo programos (VICH) gairėse Nr. GL 48 (toliau –VICH GL48) (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, taigi tiriamų gyvūnų populiacija neapima visos paskirties gyvūnų populiacijos ir sušvirškšti tik nedideli injekcinio tirpalo kiekiai – 1,3–2 ml.

Audinių ėminiai tyrimams (kepenų, inkstų, raumenų, odos ir riebalų ėminiai natūraliomis proporcijomis ir injekcijos vietos ėminiai) buvo paimti praėjus 1, 3, 5, 7 ir 14 parų po injekcijos (iš n=6 gyvūnų kiekvienu laiko momentu, po vienodai patinų ir patelių). Ėminių svoriai atitiko VICH GL 48¹ pateiktas rekomendacijas. Tačiau ėminiai paimti tik iš injekcijos vietos centro, o ne iš dūrio vietą supančių audinių.

Liekanų kiekis buvo nustatomas naudojant skysčių chromatografijos ir dvigubosios masių spektrometrijos (angl. LC-MS/MS) analizės metodą, o abiejų medžiagų, t. y. azaperono ir azaperolo, kiekio nustatymo riba (KNR) visuose audiniuose siekė 0,025 mg/kg. DLLK (100 µg/kg) viršijanti liekanų koncentracija nustatyta tik odos ir riebalų ėminiuose (natūraliomis proporcijomis) praėjus 1 parai nuo injekcijos ir injekcijos vietos ėminiuose – praėjus 1, 3 ir 7 paroms nuo injekcijos.

Todėl turėdamas omeny tai, kad ėminiai paimti tik iš injekcijos vietos centro ir nepaimti iš dūrio vietą supančių audinių, taip pat atsižvelgdamas į tai, kad naudoti gyvūnai buvo mažesni nei rekomenduojama VICH GL48¹ (tiriamų gyvūnų populiacija neapima visos paskirties gyvūnų populiacijos ir sušvirškšti tik nedideli injekcinio tirpalo kiekiai – 1,3–2 ml), komitetas laikėsi nuomonės, kad šio tyrimo rezultatai kelia tam tikrų išsamiau nepaaiškintų neaiškumų, kurie gali turėti įtakos nustatant išlauką).

Tyrimas Nr. 2

Pateiktas dar vienas 1992 m. atliktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas su susijusiu veterinariniu vaistu Stresnil.

Į šį tyrimą įtraukta iš viso 12 kastruotų Belgijos landrasų veislės kiaulių patinų ir 12 patelių. Dvidešimt kiaulių suskirstytos į 5 grupes (po du patinus ir dvi pateles kiekvienoje grupėje) ir joms į kaklo raumenis buvo atlikta tiriamosios medžiagos (rinkoje esančio Stresnil preparato, kurio viename mililitre yra 40 mg azaperono) injekcija, sušvirškščiant didžiausią rekomenduojamą 2 mg azaperono/kg KS dozę (sušvirškšto injekcinio tirpalo kiekis svyravo nuo 4 iki 4,8 ml). Kitiems keturiems gyvūnams

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](#)

nesušvirkšta jokios tiriamosios medžiagos – jie buvo naudojami kaip kontroliniai gyvūnai (vienas iš šių gyvūnų paskerstas pirmą tyrimo dieną). Patinų svoris buvo 86–96 kg, patelių – 79–86 kg.

Audinių ėminiai (250 g kumpio raumens, 100 g poodinių riebalų, 100 g odos, 100 g lašinių, visos kepenys, abu inkstai ir injekcijos vietos audiniai (10 cm skersmens ir 6 cm gylio, 317–510 g) paimti praėjus 1, 2, 3, 5 ir 7 paroms nuo injekcijos. Iki atliekant tyrimus, ėminiai buvo laikomi žemesnėje nei -20 °C temperatūroje.

Buvo naudojamas patvirtintas efektyviosios skysčių chromatografijos su ultravioletine spinduliuote (243 nm) (angl. HPLC-UV) metodas, o patvirtintas azaperono ir azaperolio KNR visuose audiniuose buvo 25 µg/kg.

Praėjus dviem paroms po injekcijos, liekanų, kurios vertinamos kaip žymuo, koncentracija buvo mažesnė už DLLK visuose audiniuose, išskyrus injekcijos vietą. Viename iš vėliausiame ėminių ėmimo momente (praėjus 7 paroms nuo injekcijos) paimtų injekcijos vietos ėminių vaisto koncentracija vis dar viršijo DLLK.

Komitetas laikėsi nuomonės, kad, remiantis šio tyrimo rezultatais, galima padaryti išvadą, jog injekcijos vietos audiniai yra tie audiniai, pagal kuriuose esančią liekanų koncentraciją turi būti nustatoma išlauka, ir kad reikia nustatyti didžiausio injekcinio tirpalo kiekio, kurį galima sušvirkšti, kiekio ribą. Vis dėlto, kadangi viename iš vėliausiame ėminių ėmimo momente (praėjus 7 paroms nuo injekcijos) paimtų injekcijos vietos ėminių vaisto liekanų koncentracija vis dar viršijo DLLK, remiantis šiuo tyrimu negalima nustatyti patikimos skerdienai ir subproduktams taikytinos išlaukos.

Tyrimas Nr. 3

Atliekant pateiktą trečią GLP reikalavimus atitinkantį liekanų mažėjimų tyrimą, įregistruotas preparatas Stresnil buvo tiriamas kartu su bandomuoju preparatu. Šiai kreipimosi procedūrai aktualiais laikomi tik rinkoje esančio Stresnil liekanų mažėjimo tyrimo duomenys, todėl toliau aprašomi tik šie jo rezultatai. Tyrimo ataskaita pateikta 1999 m., tyrime naudota 30 gyvūnų.

Rinkai esančio preparato Stresnil tyrimui pasirinkta tik 12 kiaulių iš 30 (atvežtos jos svėrė 20–30 kg). Dvylikai kastruotų Belgijos landrasų veislės kiaulių patinų į kaklo raumenį atlikta viena injekcija, sušvirkščiant rekomenduojamą didžiausią 2 mg azaperono/kg KS dozę (tai atitinka 1 ml Stresnil/20 kg KS).

Audinių ėminiai (≈ 250 g kumpio raumens, 100 g odos ir riebalų, visos kepenys, abu inkstai ir injekcijos vietos audiniai (10 cm skersmens ir 6 cm gylio cilindras) paimti praėjus 7, 14 ir 21 parai po injekcijos (iš n=4 kiaulių kiekvienu laiko momentu) ir, iki atliekant tyrimus, jie buvo laikomi -18 °C arba žemesnėje temperatūroje.

Dėl azaperono ir jo metabolito azaperolio liekanų ėminiai buvo tiriami naudojant patvirtintą HPLC-UV metodą; abiejų analizių KNR visose matricose buvo 25 µg/kg.

Tik viename praėjus 7 paroms nuo injekcijos paimtame injekcijos vietos ėminyje nustatytos DLLK (100 µg/kg) viršijančios vertės.

Į šį tyrimą įtrauktų gyvūnų kūno svoris buvo labai mažas (todėl kiaulėms sušvirkštas tik nedidelis injekcinio tirpalo kiekis), todėl tiriamų gyvūnų populiacija neapima visos paskirties gyvūnų populiacijos. Tyrime aiškiai nenurodytas kiaulių svoris vaisto injekcijos metu (nurodyta tik tai, kad atvežtos jos svėrė 20–30 g), todėl neaišku, kokie faktiniai vaisto kiekiai sušvirkšti atitinkamoje injekcijos vietoje. Tyrime neaprašytas tikslus darbų grafikas, ypač tyrimo su gyvūnais etape, be to, nepaimta dūrio vieta supančių audinių ėminių.

Taigi, CVMP laikėsi nuomonės, kad nustatant išlauką reikėtų atsižvelgti į pirmiau paminėtus neaiškumus.

Tyrimas Nr. 4

Tyrimo, kuris buvo atliekamas 1976 m. naudojant radioaktyviai pažymėtą vaistą, metu aštuonioms kiaulėms (kūno svoris – 15–25 kg) sušvirkšta 4 mg/kg ³H azaperono.

Audinių ėminiai (kepenų, inkstų, raumenų, odos, riebalų ir injekcijos vietos audinių) paimti praėjus 2, 24, 48 ir 72 valandoms nuo injekcijos; buvo atliktas vadinamasis liekanų mažėjimo ypatumų tyrimas ir bendro radioaktyviųjų dalelių liekanų kiekio tyrimas.

Injekcijos vietos audinių ėminiai buvo maždaug 2 x 2 x 10 cm dydžio. Ėminiai buvo deginami ir bendras radioaktyvumas buvo nustatomas kaip µg/g (ppm), taip pat kaip procentinė suleistos dozės dalis. Didžiausia azaperono ir azaperolio koncentracija nustatyta injekcijos vietos ir kepenų audiniuose.

Šis palyginti senas tyrimas neatitinka šiuo metu patvirtintų gairių. Jis atliktas naudojant radioaktyviai pažymėtą azaperono preparatą ir kiekvienu kartu paskersta tik po du gyvūnus. Be to, šio tiriamojo preparato buvo leidžiama didesnė nei rekomenduojamos dozės, bet sušvirkšto injekcinio tirpalo kiekis buvo palyginti mažas dėl mažo gyvūnų svorio. Todėl CVMP laikosi nuomonės, kad šis tyrimas netinkamas išlškai nustatyti.

Išlautos nustatymas

Apskritai, remiantis visais liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, galima daryti išvadą, kad injekcijos vietos audiniai yra tie audiniai, pagal kuriuos turi būti nustatoma išlaka. CVMP priėjo prie išvados, kad išlautos negalima apskaičiuoti remiantis pateiktais tyrimais ir taikant statistinį metodą. Vadovaujantis CVMP gairėmis dėl valgomiems audiniams taikytinų išlautos laikotarpių nustatymo (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², skerdimo laiko momentus, kuriais nustatytos daugiau kaip pusė verčių nesiekia KNR, reikėtų išbraukti iš statistinio vertinimo. Tą padarius pateiktų duomenų rinkinių negalima vertinti taikant statistinį metodą.

Komitete sutarta, vadovaujantis CVMP gairėmis dėl valgomiems audiniams taikytinų išlautos laikotarpių nustatymo², taikyti kitą metodą ir pridėti ~30 proc. saugumo laikotarpį, kad būtų atsižvelgta į visus su pateiktais tyrimais susijusius neaiškumus (pvz., į tai, kad ėminiai paimti tik iš injekcijos vietos centro, kad gyvūnai buvo mažo kūno svorio). Saugumo laikotarpis taip pat laikomas būtinu dėl to, kad azaperono leidžiama paros dozė (LPD) apskaičiuota remiantis farmakologinio (t. y. ūminio) poveikio vertinamąja baigtimi. Taikant šį metodą, būtų nustatyta 18 parų išlaka (tai yra pirmasis laiko momentas, kuriame visos vertės mažesnės už DLLK (14-a diena + ~30 proc. saugumo laikotarpis).

Be to, CVMP laikosi nuomonės, kad būtina nustatyti didžiausio injekcinio tirpalo kiekio, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, ribą. Registruotojas pasiūlė nustatyti 5 ml ribą, nors didžiausias kiekis, sušvirkštas gyvūnams atliekant tyrimą (1992 m.) su didžiausiais injekcinio tirpalo kiekiais, buvo tik 4–4,8 ml. CVMP laikėsi nuomonės, kad šis nedidelis skirtumas yra priimtinas, nes laikas nuo paskutinio laiko momento, kuriame vertės viršija DLLK (praėjus 7 paroms nuo injekcijos), iki kito skerdimo momento (praėjus 14 parų nuo injekcijos) atlieka papildomo saugumo laikotarpio funkciją.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Ižanga

CVMP paprašyta peržiūrėti visus turimus veterinarinio vaisto Stresnil 40 mg/ml injekcinio tirpalo kiaulėms ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti gydytų kiaulių skerdienai ir subproduktams taikytinus išlautos laikotarpius.

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

Naudos vertinimas

Nors pagal šį kreipimąsi konkrečiai nevertintas susijusių vaistų veiksmingumas gydant kiaules, laikomasi nuomonės, kad vertinami vaistai dėl raminamojo poveikio kiaulėms veiksmingi. Rekomenduojamos dozės esant įvairioms indikacijoms svyruoja nuo 0,4 mg iki 2 mg azaperono/kg KS.

Rizikos vertinimas

Susijusių veterinarinių vaistų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams ir aplinkai keliama rizika šios kreipimosi procedūros metu nebuvo vertinami. Be to, generinių vaistų biologinis ekvivalentiškumas nebuvo vertinimas, nes tai jau buvo padaryta atitinkamų registravimo procedūrų metu.

CVMP praeityje vertino azaperoną³, siekdamas nustatyti DLLK vertes. LPD apskaičiuota remiantis 0,08 mg/kg nepastebėto ūminio farmakologinio poveikio riba (NOEL) ir saugumo koeficientu, kuris yra lygus 100, ir atitinka 0,8 µg/kg KS (48 µg 60 kg asmeniui). Kadangi ši LPD nustatyta remiantis vaisto farmakologiniu aktyvumu, ji taikoma tik farmakologiškai aktyvioms jo sudedamosioms dalims (t. y. azaperonui ir metabolitui azaperoliui).

Liekanų, kurios vertinamos kaip žymuo, koncentracija – tai azaperono liekanų ir azaperolo liekanų suma. Azaperono ir azaperolo suminė DLLK visuose audiniuose (raumenyse, odoje ir riebaluose, kepenyse ir inkstuose) yra 100 µg/kg. Ši DLLK teoriškai atitinka 50 µg paros dozę. Kadangi šis įvertis yra gerokai didesnis už faktinį (nes pagrįstas blogiausio atvejo scenarijumi, pagal kurį azaperolo farmakologinis aktyvumas prilygsta azaperono farmakologiniam aktyvumui), jis atitinka 48 µg/60 kg asmeniui LPD.

Nustatytas pavojus, susijęs su patvirtintų kiaulėms (skerdienai ir subproduktams) taikytinų išlaukos laikotarpių trukme. Naudojant kai kuriuos veterinarinius vaistus, patvirtintos išlaukos gali nepakakti, kad azaperono ir azaperolo liekanų koncentracija valgomuose audiniuose nukristų žemiau nustatytos DLLK ribos, dėl to kyla pavojus vartotojams, kurie gali suvalgyti šiais vaistais gydytų kiaulių injekcijos vietos audinių.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

CVMP nusprendė, kad, siekiant užtikrinti maisto produktų vartotojų saugumą ir iš šiais vaistais gydytų gyvūnų pagamintų maisto produktų saugumą, reikia iš dalies pakeisti Stresnil 40 mg/ml injekcinio tirpalu kiaulėms ir susijusiais pavadinimais bei jų generiniais atitikmenimis gydytų kiaulių skerdienai ir subproduktams nustatytą išlauką.

Remiantis su kiaulėmis atliktų liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, visiems vaistams nustatyta kiaulių skerdienai ir subproduktams taikytina 18 parų išlauka ir didžiausio injekcinio tirpalo kiekio, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, 5 ml riba. Laikoma, kad šios išlaukos ir didžiausio injekcinio tirpalo kiekio, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, apribojimo pakanka vartotojų saugumui užtikrinti.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvados

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių pradėta ši kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų, kaip rekomenduota, iš dalies pakeisti susijusiais vaistais gydytų kiaulių skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius ir nustatyti didžiausio injekcinio tirpalo kiekio, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, ribą.

Bendras veterinarinio vaisto Stresnil 40 mg/ml injekcinio tirpalo kiaulėms ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai.

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

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį

Kadangi

- remdamasis turimais liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikia iš dalies pakeisti gydytų kiaulių skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius ir nustatyti didžiausio injekcinio tirpalo kiekio, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, ribą;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų veterinarinių vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti vaisto informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo iš dalies keisti Stresnil 40 mg/ml ir injekcinio tirpalo kiaulėms ir I priede nurodytų susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklimas ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimus.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Veterinarinio vaisto aprašas

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Negalima švirkšti daugiau kaip 5 ml vienoje injekcijos vietoje.

4.11 Išlauka

Skerdienai ir subproduktams – 18 parų.

Ženklinimas

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS
--

Negalima švirkšti daugiau kaip 5 ml vienoje injekcijos vietoje.

8. IŠLAUKA

Skerdienai ir subproduktams – 18 parų.

Informacinis lapelis

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Negalima švirkšti daugiau kaip 5 ml vienoje injekcijos vietoje.

10. IŠLAUKA

Skerdienai ir subproduktams – 18 parų.