

Anness I

**Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodotti
medicinali veterinarji, speċi ta' annimali, metodu ta'
amministrazzjoni, detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid
fis-suq fl-Istati Membri**

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
L-Awstrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
L-Awstrija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
L-Awstrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Belġju	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Bulgarija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Bulgarija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Kroazja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
Ċipru	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Ir-Repubblika Ċeka	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Ir-Repubblika Ċeka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Id-Danimarka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
L-Estonja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Il-Finlandja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Franza	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Ġermanja	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Ġermanja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Ġermanja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Greċja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Greċja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
L-Ungerija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
L-Ungerija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
L-Iżlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
L-Irlanda	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
L-Irlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
L-Italja	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjonijiet	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
L-Italja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Il-Latvja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Il-Latvja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Litwanja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Litwanja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiauléms	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
In-Netherlands	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
In-Netherlands	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
In-Norveġja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Polonja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Il-Polonja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Portugall	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Il-Portugall	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Is-Slovakkja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Is-Slovakkja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli
Is-Slovenja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Metodu ta' amministrazzjoni
Spanja	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
L-Iżvezja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Ir-Renju Unit	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	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli
Ir-Renju Unit	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Ħnieżer	Użu għal ġol- muskoli

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Stresnil 40 mg/ml, soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u l-ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Il-prodotti mediċinali veterinarji Stresnil 40 mg/ml, soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u l-ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom huma soluzzjonijiet għal injezzjoni li fihom 40 mg azaperone kull ml. Azaperone huwa sedattiv newrolettiku, użat għat-trattament ta' mġiba aggressiva, għall-kontroll ta' aggressjoni fil-ħnieżer nisa, għall-prevenzjoni tal-istress, għall-kundizzjonijiet ostetriċi, bħala premedikazzjoni fl-anesteżija lokali jew ġenerali u għall-kura palljattiva ta' distrofija muskolari enżootika fil-ħnieżer.

Azaperone, bħala soluzzjoni li tiġi injettata, jingħata lill-ħnieżer permezz ta' injezzjoni waħda ġol-muskoli fid-dożi rakkomandati li jvarjaw minn 0.4 sa 2 mg azaperone għal kull kg ta' piż tal-ġisem (bw, body weight).

Ġiet ipprezentata applikazzjoni skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, jiġifieri, applikazzjoni ġenerika għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq skont il-proċedura decentralizzata għall-prodotti mediċinali veterinarju Sedanol 40 mg/ml, soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer, bil-Ġermanja bħala l-Istat Membru ta' referenza (DE/V/0300/001/DC). Il-prodott ta' referenza huwa Stresnil Injektionslösung für Schweine (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ "Stresnil"), ikkummerċjalizzat minn Lilly Deutschland GmbH u li ilu awtorizzat fil-Ġermanja mill-1979.

Wara li ġiet rieżaminata d-*data* disponibbli dwar ir-residwi għall-prodott ta' referenza "Stresnil" u minħabba li kien hemm residwi fit-tessut tas-sit tal-injezzjoni li kienu oġġa mill-MRL stabbiliti fl-aħħar punt ta' żmien tal-qatla (7 ijiem wara l-għoti tad-doża), il-Ġermanja u xi Stati Membri oħra ma setgħux jikkonfermaw li l-perjodu awtorizzat ta' rtirar ta' 9 ijiem huwa sikur għall-konsumatur. L-ebda *data* oħra dwar it-tnaqqis tar-residwi ma kienet disponibbli għall-Ġermanja biex jiġi stabbilit perjodu sikur ta' rtirar iġġustifikat xjentifikament.

Barra minn hekk, il-Ġermanja nnotat li, għal Stresnil u l-ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom, l-Istati Membri fl-UE/fiż-ŻEE kollha stabbilixxew perjodi ta' rtirar differenti għal-laħam u għall-ġewwieni tal-ħnieżer, jiġifieri bejn sebat ijiem u tmintax-il jum.

Il-Ġermanja kkunsidrat li huwa fl-interess tal-protezzjoni tas-sigurtà tal-konsumatur fl-Unjoni li tiġi rieżaminata l-adeqwatezza tal-perjodi ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni tal-ħnieżer u rriferiet il-kwistjoni lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP).

Għalhekk, fis-17 ta' Settembru 2019, il-Ġermanja bdiet proċedura skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE, għal Stresnil 40 mg/ml, soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u l-ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom. Is-CVMP intalab jirrieżamina id-*data* kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi u jirrakkomanda perjodi ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni derivat mill-ħnieżer ittrattati.

2. Diskussjoni tad-*data* disponibbli

Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva

Ġiet ipprovduta informazzjoni dwar il-kompożizzjoni tal-prodotti affettwati u l-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tas-sustanza attiva tal-prodotti kkonċernati huma simili. Barra minn hekk, il-kompożizzjoni tal-eċċipjenti tista' titqies li hija essenzjalment simili.

B'mod ġenerali, peress li l-formulazzjonijiet huma simili ħafna u l-fatt li għandhom jingħataw fl-istess dożaġġ, is-CVMP ikkunsidra li l-prodotti kollha juru assorbiment simili mis-sit tal-injezzjoni u kkonkluda li perjodu ta' rtirar komuni jista' jiġi applikat għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati minn din il-proċedura ta' referenza.

It-tnaqqis tar-residwi fil-ħnieżer

Erba' studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-ħnieżer saru disponibbli għall-Kumitat. Saru tliet studji bi Stresnil 40 mg/ml, li kollha kienu konformi mal-Prattika Tajba tal-Laboratorju (GLP). Sar studju wieħed b'soluzzjoni li kien fiha azaperone radjotikkettat.

Barra minn hekk, ġiet ipprovduta xi *data* mil-letteratura li tinkludi r-rapporti dwar l-MRL.

Studju 1

Ġie sottomess studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP fil-ħnieżer, li sar fl-2004, bl-użu ta' tletin annimal (15-il raġel ikkastrat u 15-il mara), b'piż tal-ġisem fil-bidu tal-istudju ta' bejn 26.7 u 40.4 kg li ġew assenjati għal wieħed minn ħames gruppi ta' test, b'kull grupp jikkonsisti minn 6 annimali. L-annimali ngħataw injezzjoni intramuskolari waħda ta' Stresnil fid-doża massima rakkomandata ta' 2 mg azaperone għal kull kg ta' piż tal-ġisem. L-annimali użati kienu iżgħar minn dawk rakkomandati fil-VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, li ma jkopriex il-popolazzjoni totali tal-annimali fil-mira, b'hekk irriżulta f'volumi żgħar ta' injezzjoni li jvarjaw minn 1.3 sa 2.0 ml.

Kampjuni tat-tessuti (fwied, kliewi, muskoli, ġilda/xaħam fi proporzjonijiet naturali u sit tal-injezzjoni) inkisbu għall-analiżi fil-jiem 1, 3, 5, 7 u 14 wara d-dożaġġ (n = 6 annimali f'kull punt ta' żmien, numri ugwali ta' rġiel u nisa). Il-piżijiet tal-kampjuni kienu skont ir-rakkomandazzjonijiet fil-VICH GL 48¹. Madankollu, ingābru biss kampjuni ewlenin mis-sit tal-injezzjoni u ma ngābar l-ebda kampjun mill-madwar.

Ir-residwi ġew ikkwantifikati bl-użu ta' metodu ta' kromatografija likwida-spettrometrija tal-massa tandem (LC-MS/MS) b'limitu ta' kwantifikazzjoni (LOQ) ta' 0.025 mg/kg għat-tessuti kollha u ż-żewġ sustanzi, jiġifieri azaperone u azaperol. Il-konċentrazzjonijiet tar-residwi ogħla mill-MRL (100 µg/kg) tkejlu biss fil-ġilda/xaħam (fi proporzjonijiet naturali) fil-jum 1 wara l-għoti tad-doża u fis-sit tal-injezzjoni f'jiem 1, 3 u 7 wara l-għoti tad-doża.

Għalhekk, filwaqt li jinżamm preżenti li ttieħed biss kampjun ewlieni għas-sit tal-injezzjoni u ma ttieħed l-ebda kampjun tal-madwar, u minħabba li l-annimali użati kienu iżgħar minn dawk rakkomandati fil-VICH GL48¹ (li ma jkopriex il-popolazzjoni totali tal-annimali fil-mira u b'hekk irriżulta f'volumi żgħar ta' injezzjoni (minn 1.3 sa 2.0 ml), il-Kumitat ikkunsidra li r-riżultati ta' dan l-istudju huma assoċjati ma' xi incertezzi li mhumiex definiti aktar, b'impatt potenzjali fuq id-determinazzjoni tal-perjodu ta' rtirar.

Studju 2

Ġie pprovdut studju ieħor dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP, li sar fl-1992 bi Stresnil bħala l-prodott mediċinali veterinarju konċernat.

B'kollox, tnax-il raġel ikkastrat u tnax-il mara tar-razza tal-ħnieżer Belġjana Landrace kienu inklużi f'dan l-istudju. Għoxrin ħanzir kienu maqsuma f'5 gruppi (b'żewġ irġiel u żewġ nisa f'kull grupp) u rċewew injezzjoni ġol muskoli bis-sustanza tat-test fl-għonq (formulazzjoni kummerċjali ta' Stresnil li fiha 40 mg azaperone kull ml) fid-doża massima rakkomandata ta' 2 mg azaperone kull kg ta' piż tal-ġisem (il-volumi tal-injezzjoni varjaw minn 4 sa 4.8 ml). L-erba' annimali li kien fadal ma rċewew l-

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](#)

ebda sustanza tat-test u servew bħala kontroll (wieħed minn dawn l-annimali nqatel fl-ewwel jum ta' studju). Il-piż tal-annimali kien bejn 86 u 96 kg għall-irġiel u bejn 79 u 86 kg għan-nisa.

Kampjuni tat-tessuti (250 g ta' muskolu tal-koxxa, 100 g ta' xaħam ta' taħt il-ġilda, 100 g ta' ġilda, 100 g ta' xaħam, il-fwied kollu, iż-żewġ kliewi u s-sit tal-injezzjoni [10 cm fid-dijametru u 6 cm f'fond, bejn 317 u 510 g] inġabru f'1, 2, 3, 5 u 7 jum wara d-dożaġġ. Il-kampjuni nħażnu taħt -20 °C sakemm saret l-analiżi.

Intuża metodu HPLC-UV (243 nm) validat, u l-LOQ validat ġie rrapportat li huwa 25 µg/kg għal azaperone u għal azaperol għat-tessuti kollha.

Ir-residwu markatur kien taħt l-MRL (100 µg/kg) jumejn wara l-għoti fit-tessuti kollha, bl-eċċezzjoni tas-sit tal-injezzjoni. Fil-kampjuni tas-sit tal-injezzjoni, għad hemm valur wieħed oġġla mill-MRL fl-aħħar punt taż-żmien tat-teħid tal-kampjuni (7 ijiem wara l-għoti tad-doża).

Il-Kumitat ikkunsidra li abbażi tar-riżultati ta' dan l-istudju, jista' jiġi konkluż li t-tessut tas-sit tal-injezzjoni jirrappreżenta l-perjodu ta' rtirar li jiddetermina t-tessut u li tenħtieġ restrizzjoni tal-volum massimu tal-injezzjoni. Madankollu, peress li fit-tessut tas-sit tal-injezzjoni għad hemm valur wieħed oġġla mill-MRL fl-aħħar punt taż-żmien tat-teħid tal-kampjuni (7 ijiem wara l-għoti tad-doża), minn dan l-istudju ma jistax jiġi stabbilit perjodu ta' rtirar affidabbli għal-laħam u l-ġewwieni.

Studju 3

Fit-tielet studju pprovdut dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP, il-formulazzjoni awtorizzata ta' Stresnil ġiet ittestjata flimkien ma' formulazzjoni sperimentali. It-tnaqqis tar-residwi ta' Stresnil biss kif ikkummerċjalizzat huwa meqjus rilevanti għal din il-proċedura ta' riferiment, u għalhekk dawk ir-riżultati biss huma deskritti hawn taħt. L-istudju ġie rrapportat fl-1999 bl-użu ta' tletin animal.

Għall-istudju tal-formulazzjoni kummerċjali "Stresnil", intgħażlu biss 12-il ħanżir minn 30 animal (li mal-wasla kienu jiżnu bejn 20 u 30 kg). Tnax-il ħanżir maskili ikkastrati tar-razza Belġjana landrace rċieview injezzjoni ġol-muskoli fl-għonq, bid-doża massima rakkomandata ta' 2 mg azaperone għal kull kg ta' piż tal-ġisem (li tikkorrispondi għal 1 ml ta' Stresnil għal kull 20 kg ta' piż tal-ġisem).

Kampjuni tat-tessuti (≈ 250 g ta' muskolu tal-koxxa, 100 g ta' ġilda/xaħam, il-fwied kollu, iż-żewġ kliewi u s-sit tal-injezzjoni [ċilindru ta' dijametru ta' 10 ċm u fond ta' 6 ċm]) inġabru f'7, 14 u 21 jum wara d-dożaġġ (n = 4 majjal kull punt taż-żmien), u nħażnu f'temperatura ta' -18 °C jew inqas sa ma saret l-analiżi.

Il-kampjuni ġew analizzati għal azaperone u l-metabolit azaperol tiegħu bl-użu ta' metodu HPLC-UV ivvalidat, u l-LOQ għaž-żewġ analiti fil-matriċi kollha kien ta' 25 µg/kg.

Valuri oġġla mill-MRLs (100 µg/kg) instabu f'kampjun wieħed biss tas-sit tal-injezzjoni fi żmien 7 ijiem wara l-għoti tal-injezzjoni.

L-annimali inklużi f'dan l-istudju kellhom piż tal-ġisem baxx ħafna (jiġifieri, għalhekk il-ħnieżer irċieview biss volum baxx ta' injezzjoni), li ma jkoprix il-popolazzjoni magħżula ta' annimali. Il-piżijiet tal-ħnieżer fil-ħin tal-amministrazzjoni tal-prodott mhumiex deskritti b'mod ċar fl-istudju (il-piżijiet jissemmew biss mal-wasla, jiġifieri bejn 20 u 30 kg) u għalhekk mhuwiex ċar x'volumi attwali tal-prodott ġew amministrati lis-sit tal-injezzjoni. L-iskeda eżatta tax-xoġġlijiet, speċjalment fil-faži tal-annimali, mhijiex deskritta fl-istudju u ma ngabar l-ebda kampjun minn madwar is-sit tal-injezzjoni.

Bħala konklużjoni, is-CVMP ikkunsidra li l-inċertezzi msemmiya hawn fuq għandhom jiġu kkunsidrati għad-determinazzjoni tal-perjodu ta' rtirar.

Studju 4

Fi studju radjotikkettat li sar fl-1976, tmien ħnieżer (piż tal-ġisem bejn 15 u 25 kg) ġew injettati b'4 mg/kg ³H ta' azaperone.

Kampjuni tat-tessuti (fwied, kliwi, muskoli, ġilda, xaħam u sit tal-injezzjoni) ingabru fi 2, 24, 48 u 72 siegħa wara l-amministrazzjoni, u ġew soġġetti għal analiżi tan-"natura tar-residwi" kif ukoll għal analiżi ta' "residwu radjoattiv totali".

Il-kampjuni fis-sit tal-injezzjoni kienu madwar 2 x 2 x 10 cm. Il-kampjuni kienu soġġetti għall-kombustjoni u r-radjoattività totali ġiet iddeterminata bħala µg/g (ppm) kif ukoll bħala perċentwal tad-doża mogħtija. It-tessuti bl-ogħla koncentrazzjonijiet ta' azaperone u azaperol kienu s-sit tal-injezzjoni u l-fwied.

Dan l-istudju pjuttost antik mhuwiex konformi mal-linji gwida attwali. Dan sar b'formulazzjoni radjoattiva ta' azaperone u żewġ annimali biss inqatlu f'kull punt ta' żmien. Barra minn hekk, l-oġġett tat-test kien amministrat f'doża ogħla minn dik irrakkomandata, iżda l-volum tal-injezzjoni kien relattivament baxx minħabba l-piż baxx tal-ġisem tal-annimali. Għalhekk, is-CVMP huwa tal-fehma li dan l-istudju mhuwiex rilevanti għad-determinazzjoni tal-perjodu ta' rtirar.

Determinazzjoni tal-perjodu ta' rtirar

B'mod ġenerali, mid-*data* kollha pprovduta dwar it-tnaqqis tar-residwi, jista' jiġi konkluż li s-sit tal-injezzjoni huwa t-tessut li jiddetermina l-kalkolu tal-perjodu ta' rtirar. Is-CVMP ikkonkluda li l-approċċ statistiku ma jistax jintuża biex jiġi stmat perjodu ta' rtirar mill-istudji pprovduti. Skont il-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni tal-perjodi ta' rtirar għat-tessuti li jittieklu (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², il-punti ta' żmien tal-qatla b'aktar minn nofs il-valuri taħt il-LOQ għandhom jiġthassru mill-evalwazzjoni statistika. B'dan il-mod, is-settijiet tad-*data* pprovduti ma jistgħux jiġu evalwati bl-użu ta' approċċ statistiku.

Il-Kumitat qabel li juża l-approċċ alternattiv, f'konformità mal-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni tal-perjodi ta' rtirar għal tessuti li jittieklu², flimkien ma' perjodu ta' sigurtà ta' ~30% biex jiġu kkunsidrati l-inċertezzi kollha fl-istudji pprovduti (eż. kampjuni ewlenin biss miġbura, annimali b'piż tal-ġisem żgħir). Il-perjodu ta' sigurtà huwa kkunsidrat bħala neċessarju wkoll peress li d-doża aċċettabbli ta' kuljum (ADI, acceptable daily intake) għal azaperone hija bbażata fuq punt ta' tmien farmakoloġiku (eż. akut). Dan l-approċċ jirriżulta f'perjodu ta' rtirar ta' 18-il jum (l-ewwel punt ta' żmien bil-valuri kollha taħt l-MRL (il-perjodu ta' sigurtà ta' jum 14 + ~30 %)).

Barra minn hekk, is-CVMP qies li hija meħtieġa limitazzjoni tal-volum massimu ta' injezzjoni għal kull sit tal-injezzjoni. L-MAH ippropona restrizzjoni għal 5 ml, għalkemm l-istudju bl-ogħla volumi ta' injezzjoni (li sar fl-1992) ikopri biss volumi ta' bejn 4 u 4.8 ml. Is-CVMP ikkunsidra li din id-derivazzjoni ħafifa hija aċċettabbli, minħabba li l-perjodu ta' żmien bejn l-aħħar punt ta' żmien bil-valuri ogħla mill-MRL (7 ijiem wara l-amministrazzjoni) u l-punt taż-żmien tal-qatla li jmiss (14-il jum wara l-għoti tad-doża) jipprovdwi medda ta' żmien ta' sigurtà addizzjonali.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji

Introduzzjoni

Is-CVMP intalab biex jirrieżamina d-*data* kollha disponibbli dwar ir-residwi għall-prodott mediċinali veterinarju Stresnil 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u l-ismijiet assoċjati, u l-prodotti

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

ġeneriċi tiegħu u li jirrakkomanda perjodi xierqa ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni derivati minn ħnieżer ittrattati.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Filwaqt li l-effikaċja tal-prodotti kkonċernati fil-ħnieżer ma gietx speċifikament ivvalutata bħala parti minn dan ir-riferiment, il-prodotti taħt evalwazzjoni huma kkunsidrati effettivi fil-ħnieżer għall-effetti sedattivi tagħhom. Id-dożi rakkomandati għall-indikazzjonijiet differenti jvarjaw minn 0.4 sa 2 mg azaperone għal kull kg ta' piż tal-ġisem.

Valutazzjoni tar-riskji

Il-kwalità, is-sigurtà tal-animall fil-mira, is-sigurtà tal-utent u r-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati ma ġewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' referenza. Barra minn hekk, għal prodotti ġeneriċi, il-bijoequivalenza ma gietx evalwata, peress li dan diġà sar fi ħdan il-proċeduri rispettivi ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Azaperone kien evalwat minn qabel mis-CVMP³ sabiex jistabbilixxi l-MRLs. L-ADI giet derivata minn livell farmakoloġiku akut ta' ebda effett (NOEL) ta' 0.08 mg/kg ta' piż tal-ġisem u fattur ta' sigurtà ta' 100, li jikkorrispondi għal ADI ta' 0.8 µg/kg ta' piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 48 µg għal persuna ta' 60 kg). Peress li din l-ADI hija stabbilita fuq il-bażi tal-attività farmakoloġika, tapplika biss għal komponenti farmakoloġikament attivi (jiġifieri azaperone u l-metabolit azaperol).

Ir-residwu markatur huwa t-total ta' azaperone u azaperol. L-MRLs għat-total ta' azaperone u azaperol huma 100 µg/kg fit-tessuti kollha (muskoli, ġilda/xaħam, fwied u kliewi). Dawn l-MRLs teoretikament se jrin jirriżultaw f'doża ta' kuljum ta' 50 µg. Billi dan it-teħid huwa stmat iżżejjed b'mod eċċessiv (ibbażat fuq xenarju tal-agħar każ possibbli li l-attività farmakoloġika ta' azaperol hija ugwali għal dik ta' azaperone), huwa kompatibbli ma' ADI ta' 48 µg għal persuna ta' 60 kg.

Ġie identifikat riskju dwar it-tul tal-perjodi awtorizzati ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni tal-ħnieżer. Għal xi prodotti mediċinali veterinarji, il-perjodu ta' rtirar awtorizzat jista' jkun insuffiċjenti biex jippermetti li residwi tat-total ta' azaperone u azaperol jaqgħu taħt l-MRL rispettiv f'tessuti li jittieku, b'hekk jinħoloq riskju għall-konsumaturi wara t-teħid orali ta' tessut ta' sit ta' injezzjoni mill-ħnieżer ittrattati b'dawn il-prodotti.

Mizuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Biex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumaturi ta' ikel u ta' prodotti tal-ikel derivati minn animali ttrattati b'dawn il-prodotti mediċinali veterinarji, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodu ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni tal-ħnieżer ittrattati bi Stresnil 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u l-ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom għandu jiġi emendat.

Abbażi tad-*data* dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-ħnieżer, perjodu ta' rtirar għal-laħam u l-ġewwieni tal-ħanzir ta' 18-il jum u limitazzjoni tal-volum massimu ta' injezzjoni għal 5 ml għal kull sit ta' injezzjoni ġew derivati għall-prodotti kollha. Dan il-perjodu ta' rtirar u r-restrizzjoni tal-volum massimu ta' injezzjoni għal kull sit ta' injezzjoni huma meqjusa adegwati biex jiżguraw is-sigurtà tal-konsumatur.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għal din il-proċedura ta' referenza u d-*data* disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li l-perjodi ta' rtirar għal-laħam u għall-ġewwieni derivati minn ħnieżer ittrattati bil-prodotti kkonċernati għandhom jiġu emendati kif rakkomandat u hija meħtieġa limitazzjoni tal-volum massimu ta' injezzjoni għal kull sit ta' injezzjoni wkoll biex tipprovdi assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur.

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

Il-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji Stresnil 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom jibqa' pożittiv, soġġett għall-bidliet rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- abbażi tad-*data* disponibbli dwar it-tnaqqis fir-residwi, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi ta' rtirar għall-laħam u l-ġewwieni derivati minn ħnieżer ittrattati għandhom jiġu emendati u hija meħtieġa wkoll limitazzjoni tal-volum massimu ta' injezzjoni għal kull sit tal-injezzjoni biex tiġi pprovduta assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur;
- is-CVMP ikkunsidra li l-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji taħt din il-proċedura jibqa' pożittiv soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Stresnil 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-ħnieżer u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom kif imsemmi fl-Anness I li għalihom, il-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħata

Tagħtix aktar minn 5 ml għal kull sit tal-injezzjoni.

4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim

Laħam u ġewwieni: 18-il jum.

Tikkettar

7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA
--

Tagħtix aktar minn 5 ml għal kull sit tal-injezzjoni.

8. PERJODU(I) TA' TIŻMIM

Laħam u ġewwieni: 18-il jum.

Fuljett ta' tagħrif

8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MNEJN JINGHATA U METODU TA' KIF JINGHATA

Tagħtix aktar minn 5 ml għal kull sit tal-injezzjoni.

10. PERJODU(I) TA' TIŻMIM

Laħam u ġewwieni: 18-il jum.