

Vedlegg I

Liste over navn, legemiddelform, veterinærpreparatenes styrke, dyrearter, tilførselsvei, innehavere av markedsføringstillatelsen i medlemsstatene

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Østerrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Østerrike	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Østerrike	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Kroatia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Kypros	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tsjekkia	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tsjekkia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Danmark	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Estland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Finland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Tyskland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Hellas	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Hellas	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Ungarn	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Ungarn	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	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	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Latvia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Latvia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Litauen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Litauen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Nederland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Nederland	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Norge	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
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	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Romania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Romania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovakia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovakia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Spania	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	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Sverige	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	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	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av preparatomtalen

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater (se vedlegg I)

1. Innledning

Veterinærpreparatene Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater er injeksjonsvæsker, oppløsning, som inneholder 40 mg azaperon per ml. Azaperon er et neuroleptisk sedativ som brukes til behandling av aggressiv atferd, kontroll av aggresjon hos purker, forebygging av stress, obstetriske tilstander, som forhåndsmedisinering ved lokal eller generell anestesi og for lindrende behandling av enzootisk muskeldystrofi hos svin.

Azaperon som injiserbar oppløsning gis til svin som én intramuskulær injeksjon ved anbefalte doser som varierer fra 0,4 til 2 mg azaperon per kg kroppsvekt.

Det ble inngitt en søknad i henhold til artikkel 13 nr. 1 i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk søknad, om en markedsføringstillatelse etter den desentraliserte prosedyren for veterinærpreparatet Sedanol 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin, med Tyskland som referansemedlemsstat (DE/V/0300/001/DC). Referansepreparatet er Stresnil Injektionslösung für Schweine (heretter kalt «Stresnil»), markedsført av Lilly Deutschland GmbH og tillatt i Tyskland siden 1979.

Etter å ha gjennomgått de tilgjengelige dataene om restmengder for referansepreparatet «Stresnil», og fordi det var restmengder på vevet på injeksjonsstedet over den fastsatte grenseverdien for restmengder ved siste slakketidspunkt (7 dager etter tilførsel), kunne ikke Tyskland og noen andre medlemsstater bekrefte at den autoriserte tilbakeholdningstiden på 9 dager er trygg for forbrukeren. Ingen andre data om nedbryting av restmengder ble gjort tilgjengelige for Tyskland for å fastsette en vitenskapelig begrunnet trygg tilbakeholdningstid.

Tyskland merket seg dessuten at for Stresnil og assosierte navn og generiske preparater har medlemsstatene i hele EU/EØS fastsatt forskjellige tilbakeholdningstider for kjøtt og slakteavfall fra svin, dvs. mellom sju og atten dager.

Tyskland vurderte at det er i forbrukervernets interesse i EU å gjennomgå tilbakeholdningstidernes tilstrekkelighet for kjøtt og slakteavfall fra svin og henviste saken til Komiteen for veterinærpreparater (CVMP).

Den 17. september 2019 innledet Tyskland derfor en prosedyre i henhold til artikkel 35 i direktiv 2001/82/EF for Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater. CVMP ble bedt om å gjennomgå alle tilgjengelige data om nedbryting av restmengder og anbefale tilbakeholdningstider for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet svin.

2. Drøftelse av de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Informasjon om sammensetningen av de berørte preparatene ble framlagt, og den kvalitative og kvantitative sammensetningen av virkestoffet i de berørte preparatene er lik hverandre. Dessuten kan sammensetningen av hjelpestoffene anses som i hovedsak lik.

Ettersom formuleringene generelt er svært like og skal gis ved samme dosering, vurderte CVMP at alle preparater viser en lignende absorpsjon fra injeksjonsstedet og konkluderte med at en felles tilbakeholdningstid kunne anvendes på veterinærpreparatene omfattet av denne henvisningen.

Nedbryting av restmengder hos svin

Fire undersøkelser om nedbryting av restmengder hos svin ble gjort tilgjengelige for komiteen. Tre undersøkelser ble gjennomført med Stresnil 40 mg/ml. Alle oppfylte kravene til god laboratoriepraksis (GLP). Én undersøkelse ble gjennomført med en oppløsning som inneholder radioaktivt merket azaperon.

Dessuten ble det framlagt litteratordata, herunder rapporter om grenseverdier for restmengder.

Undersøkelse 1

Det ble framlagt en undersøkelse av nedbryting av restmengder hos svin som oppfylte GLP-kravene, og som ble gjennomført i 2004 med tretti dyr (15 kasterte hanner og 15 hunner), med en kroppsvekt ved undersøkelsesstart mellom 26,7 og 40,4 kg som var tilordnet til en av fem testgrupper, hver bestående av seks dyr. Dyr fikk én intramuskulær injeksjon med Stresnil ved maksimal anbefalt dose på 2 mg azaperon per kg kroppsvekt. De benyttede dyrene var mindre enn anbefalt i VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, som ikke dekker hele måldyrpopulasjonen, noe som fører til små injeksjonsvolumer som varierer fra 1,3 til 2,0 ml.

Vevsprøver (lever, nyre, muskulatur, hud/fett i naturlige proporsjoner og injeksjonssted) ble innhentet for analyse 1, 3, 5, 7 og 14 dager etter dosering (n = 6 dyr på hvert tidspunkt, lik antall hanner og hunner). Vekten av prøvene var i samsvar med anbefalingene i VICH GL 48¹. Imidlertid ble det bare samlet inn kjerneprøver fra injeksjonsstedet og ingen omkringliggende prøver.

Reststoffene ble kvantifisert ved hjelp av en væskekromatografi-tandemmassespektrometri (LC-MS/MS)-metode med en mengdebestemmelsesgrense (LOQ) på 0,025 mg/kg for alle vev og begge stoffer, dvs. azaperon og azaperol. Konsentrasjoner av restmengder over grenseverdien for restmengder (100 µg/kg) ble bare målt i hud/fett (i naturlige proporsjoner) på dag 1 etter tilførsel og på injeksjonsstedet på dag 1, 3 og 7 etter tilførsel.

Idet det tas hensyn til at bare en kjerneprøve for injeksjonsstedet og ingen omkringliggende prøve ble tatt, og fordi de benyttede dyrene var mindre enn anbefalt i VICH GL48¹ (som ikke dekker hele måldyrpopulasjonen, noe som fører til små injeksjonsvolumer (1,3–2,0 ml)), vurderte komiteen derfor at resultatene av denne undersøkelsen er knyttet til noen ikke ytterligere definerte usikkerhetsmomenter med potensiell effekt på bestemmelsen av tilbakeholdingstiden.

Undersøkelse 2

En annen undersøkelse om nedbryting av restmengder som oppfylte GLP-kravene, ble framlagt. Den var blitt gjennomført i 1992 med det aktuelle veterinærpreparatet Stresnil.

Totalt ble tolv kasterte hann- og tolv hunnsvin av belgisk landrase inkludert i denne undersøkelsen. Tjue svin ble delt i 5 grupper (med to hanner og to hunner hver) og fikk en intramuskulær injeksjon i halsen av teststoffet (kommersiell Stresnil-formulering som inneholder 40 mg azaperon per ml) ved maksimal anbefalt dose på 2 mg azaperon per kg kroppsvekt (injeksjonsvolumene varierte fra 4 til 4,8 ml). De gjenværende fire dyrene fikk ikke teststoff og fungerte som kontroll (ett av disse dyrene ble slaktet på første undersøkelsesdag). Vekten av dyrene var 86–96 kg for hanner og 79–86 kg for hunner.

Vevsprøver (250 g skinkemuskel, 100 g subkutant fett, 100 g hud, 100 g fett, hel lever, begge nyrer og injeksjonsstedet [10 cm i diameter og 6 cm dypt, 317–510 g]) ble tatt 1, 2, 3, 5 og 7 dager etter dosering. Prøvene ble lagret under -20 °C til analyse.

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](#)

En validert HPLC-UV (243 nm)-metode ble brukt, og den validerte LOQ ble rapportert å være 25 µg/kg for azaperon og azaperol for alle vev.

Markørresten var under grenseverdien for restmengder (100 µg/kg) to dager etter tilførsel i alle vev, med unntak av injeksjonsstedet. I prøver fra injeksjonsstedet er det fortsatt én verdi over grenseverdien for restmengder ved seneste prøvetakingstidspunkt (7 dager etter tilførsel).

Komiteen vurderte at basert på resultatene av denne undersøkelsen kan det fastslås at vev fra injeksjonsstedet representerer vevet som bestemte tilbakeholdingstiden, og at en begrensning av maksimalt injeksjonsvolum er nødvendig. Men ettersom det i vevet fra injeksjonsstedet fortsatt er én verdi over grenseverdien for restmengder ved seneste prøvetakingstidspunkt (7 dager etter tilførsel), kan det ikke bestemmes en pålitelig tilbakeholdingstid for kjøtt og slakteavfall fra denne undersøkelsen.

Undersøkelse 3

I den tredje framlagte undersøkelsen av nedbryting av restmengder som oppfylte GLP-kravene, ble den tillatte formuleringen Stresnil testet sammen med en eksperimentell formulering. Bare nedbryting av restmengder av Stresnil som markedsført anses som relevant for denne henvisningen, og derfor blir bare de resultatene beskrevet nedenfor. Undersøkelsen ble rapportert i 1999 med tretti dyr.

For undersøkelse av den kommersielle «Stresnil»-formuleringen ble det valgt ut bare 12 svin av 30 dyr (de veide 20–30 kg ved ankomst). Tolv kastrerte hannsvinn av belgisk landrase fikk en intramuskulær injeksjon i halsen, ved maksimal anbefalt dose på 2 mg azaperon per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml Stresnil per 20 kg kroppsvekt).

Vevsprøver (≈ 250 g skinkemuskel, 100 g hud/fett, hel lever, begge nyrer og injeksjonsstedet [sylindere 10 cm i diameter og 6 cm dyp]) ble tatt 7, 14 og 21 dager etter dosering (n = 4 svin per tidspunkt), og lagret ved eller under -18 °C til analyse.

Prøver ble analysert for azaperon og dens metabolitt azaperol ved hjelp av en validert HPLC-UV-metode, og LOQ for begge analytter over alle matriser var 25 µg/kg.

Verdier over grenseverdiene for restmengder (100 µg/kg) ble funnet bare i én prøve fra injeksjonsstedet 7 dager etter tilførsel.

Dyrene som var inkludert i denne undersøkelsen, hadde en svært lav kroppsvekt (dvs. svin mottok derfor bare et lavt injeksjonsvolum), som ikke dekker målpopulasjonen. Vekt på svin ved tilførselstid for preparatet er ikke klart beskrevet i undersøkelsen (vekt nevnes bare ved ankomst, dvs. 20–30 kg), og det er derfor ikke klart hvilke faktiske volumer av preparatet som ble gitt til injeksjonsstedet. Den nøyaktige tidsplanen for arbeidet, særlig i dyrefase, er ikke beskrevet i undersøkelsen, og ingen prøver rundt injeksjonsstedet ble tatt.

CVMP vurderte altså at usikkerhetsmomentene nevnt ovenfor bør vurderes for bestemmelse av tilbakeholdingstiden.

Undersøkelse 4

I en radioaktivt merket undersøkelse gjennomført i 1976 fikk åtte svin (kroppsvekt 15–25 kg) injisert 4 mg/kg ³H azaperon.

Vevsprøver (lever, nyre, muskulatur, hud, fett og injeksjonssted) ble tatt 2, 24, 48 og 72 timer etter tilførsel, og utsatt for en analyse av «art av restmengder» samt analyse av «samlet radioaktiv restmengde».

Prøver fra injeksjonsstedet var ca. 2 x 2 x 10 cm. Prøver ble utsatt for forbrenning, og samlet radioaktivitet ble bestemt som µg/g (ppm) samt prosentandel av den tilførte dosen. Vevene med de høyeste konsentrasjonene av azaperon og azaperol var injeksjonssted og lever.

Denne nokså gamle undersøkelsen er ikke i samsvar med gjeldende retningslinjer. Den ble gjennomført med en radioaktiv formulering av azaperon, og bare to dyr ble slaktet per tidspunkt. Testartikkelen ble dessuten tilført ved en høyere dose enn anbefalt, men injeksjonsvolumet var forholdsvis lavt på grunn av dyrenes lave kroppsvekt. Derfor mener CVMP at denne undersøkelsen ikke er relevant for bestemmelse av tilbakeholdningstid.

Bestemmelse av tilbakeholdningstid

Fra alle framlagte data om nedbryting av restmengder kan det generelt fastslås at injeksjonsstedet er vevet som bestemmer beregningen av tilbakeholdningstiden. CVMP konkluderte med at den statistiske metoden ikke kan brukes til å anslå en tilbakeholdningstid fra de framlagte undersøkelsene. I samsvar med CVMP-veiledningen om bestemmelse av tilbakeholdningstider for spiselig vev (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² bør slaktetidspunkter med mer enn halvparten av verdiene under LOQ slettes fra den statistiske evalueringen. Ved å gjøre det kan ikke de framlagte datasettene evalueres ved hjelp av den statistiske metoden.

Komiteen godtok å bruke den alternative metoden i samsvar med CVMP-veiledningen om bestemmelse av tilbakeholdningstider for spiselig vev², sammen med et ~30 % sikkerhetsspenn for å ta hensyn til alle usikkerhetsmomenter i de framlagte undersøkelsene (f.eks. bare kjerneprøver som ble tatt, dyr med lav kroppsvekt). Sikkerhetsspennet anses også som nødvendig ettersom det akseptable daglige inntaket (ADI) for azaperon er basert på et farmakologisk (f.eks. akutt) endepunkt. Denne metoden ville føre til en tilbakeholdningstid på 18 dager (første tidspunkt med alle verdier under grenseverdien for restmengder (dag 14 + ~30 % sikkerhetsspenn)).

Dessuten anser CVMP en begrensning av det maksimale injeksjonsvolumet per injeksjonssted som nødvendig. Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo en begrensning til 5 ml, selv om undersøkelsen med de høyeste injeksjonsvolumene (gjennomført i 1992) bare dekker volumer på 4–4,8 ml. CVMP vurderte at denne lille avledningen er akseptabel, fordi perioden mellom det siste tidspunktet med verdier over grenseverdien for restmengder (7 dager etter tilførsel) og neste slaktetidspunkt (14 dager etter tilførsel) gir et ytterligere sikkerhetsspenn.

3. Nytte- og risikovurdering

Innledning

CVMP ble bedt om å gjennomgå alle tilgjengelige data om nedbryting av restmengder for veterinærpreparatene Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater og anbefale relevante tilbakeholdningstider for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet svin.

Nyttevurdering

Virkingen av de berørte preparatene hos svin er ikke vurdert spesifikt som en del av denne henvisningen, men preparatene som vurderes, anses å være effektive hos svin på grunn av de sedative virkningene. De anbefalte dosene for de forskjellige indikasjonene varierer fra 0,4 til 2 mg azaperon per kg kroppsvekt.

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

Risikovurdering

Kvalitet, måldyrsikkerhet, brukersikkerhet og miljørisikoen for de berørte veterinærpreparatene er ikke blitt vurdert i denne henvisningen. For generiske preparater ble bioekvivalens dessuten ikke evaluert, ettersom dette allerede var gjort innenfor respektive prosedyrer for markedsføringstillatelse.

Azaperon ble tidligere evaluert av CVMP³ for å etablere grenseverdier for restmengder. ADI ble avledet av et akutt farmakologisk nivå uten effekt (NOEL) på 0,08 mg/kg kroppsvekt og en sikkerhetsfaktor på 100, tilsvarende en ADI på 0,8 µg/kg kroppsvekt (tilsvarende 48 µg for en person på 60 kg). Ettersom denne ADI-en er fastsatt på grunnlag av farmakologisk aktivitet, gjelder den bare for farmakologisk aktive komponenter (dvs. azaperon og metabolitten azaperol).

Markørresten er summen av azaperon og azaperol. Grenseverdier for restmengder for summen av azaperon og azaperol er 100 µg/kg i alle vev (muskulatur, hud/fett, lever og nyre). Disse grenseverdiene for restmengder vil teoretisk føre til et daglig inntak på 50 µg. Ettersom dette inntaket i høy grad er overvurdert (basert på det verst tenkelige scenariet at den farmakologiske aktiviteten av azaperol er som for azaperon), er det forenlig med ADI på 48 µg for en person på 60 kg.

Det er identifisert en risiko når det gjelder lengden på de tillatte tilbakeholdingstidene for kjøtt og slakteavfall fra svin. For noen veterinærpreparater kan den tillatte tilbakeholdingstiden være utilstrekkelig til at restmengder av summen av azaperon og azaperol faller under fastsatt grenseverdi for restmengder i spiselig vev, noe som dermed utgjør en risiko for forbrukere etter oralt inntak av vev fra injeksjonsstedet fra svin behandlet med disse preparatene.

Tiltak for risikostyring eller -begrensning

For å verne forbrukere av næringsmidler framstilt av dyr behandlet med disse veterinærpreparater vurderte CVMP at tilbakeholdingstiden for kjøtt og slakteavfall fra svin behandlet med Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater bør endres.

På grunnlag av data om nedbryting av restmengder hos svin er det avledet en tilbakeholdingstid for kjøtt og slakteavfall fra svin på 18 dager og en begrensning av maksimalt injeksjonsvolum til 5 ml per injeksjonssted for alle preparater. Denne tilbakeholdingstiden og begrensningen av maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted anses som tilstrekkelig for å verne forbrukerne.

Evaluering og konklusjoner om nytte/risiko-forholdet

Etter å ha vurdert grunnene til denne henvisningen og de tilgjengelige dataene konkluderte CVMP med at tilbakeholdingstidene for kjøtt og slakteavfall framstilt av svin behandlet med de berørte preparatene bør endres som anbefalt, og en begrensning av maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted er også nødvendig for å verne forbrukerne.

Samlet nytte-risiko-forhold for veterinærpreparatene Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater forblir positivt med forbehold om de anbefalte endringene i preparatinformasjonen.

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

Grunnlag for endring av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Betraktninger

- På grunnlag av de tilgjengelige dataene om nedbryting av restmengder vurderte CVMP at tilbakeholdingstidene for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet svin bør endres, og en begrensning av maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted er også nødvendig for å verne forbrukerne.
- CVMP fant at det generelle nytte/risiko-forholdet for veterinærpreparatene under denne prosedyren forblir positivt med forbehold om endringer i preparatinformasjonen.

CVMP har anbefalt å endre markedsføringstillatelsene for Stresnil 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for svin og assosierte navn og generiske preparater som nevnt i vedlegg I som preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er fastsatt for i vedlegg III.

Vedlegg III

**Endringer i de relevante avsnittene i preparatomtale,
merking og pakningsvedlegg**

Preparatomtale

4.9 Dosering og tilførselsvei

Ikke gi mer enn 5 ml per injeksjonssted.

4.11 Tilbakeholdingstid(er)

Kjøtt og slakteavfall: 18 dager.

Merking

7. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ikke gi mer enn 5 ml per injeksjonssted.

8. TILBAKEHOLDINGSTID(ER)

Kjøtt og slakteavfall: 18 dager.

Pakningsvedlegg

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Ikke gi mer enn 5 ml per injeksjonssted.

10. TILBAKEHOLDINGSTID(ER)

Kjøtt og slakteavfall: 18 dager.