

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Avstrija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Avstrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Hrvaška	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmaceutska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Ciper	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Češka	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Češka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Danska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Estonija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Finska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nemčija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Madžarska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Madžarska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Islandija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
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	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Latvija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Latvija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Litva	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Litva	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
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	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Norveška	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Portugalska	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	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Romunija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Romunija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovaška	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovaška	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovenija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	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	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Švedska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	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	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperon	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče in povezanih imen ter njihovih generičnih zdravil (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče in povezana imena ter njihova generična zdravila so raztopine za injiciranje, ki vsebujejo 40 mg azaperona na ml. Azaperon je nevroleptični sedativ, ki se uporablja za zdravljenje agresivnega vedenja, obvladovanje agresivnosti pri svinjah, preprečevanje stresa, obstetrična stanja, kot predzdravilo pri lokalni ali splošni anesteziji ter za paliativno zdravljenje enzootične mišične distrofije pri prašičih.

Azaperon v obliki raztopine za injiciranje se daje prašičem z enkratno intramuskularno injekcijo v priporočenih odmerkih v razponu od 0,4 do 2 mg azaperona na kg telesne mase.

V skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES je bila predložena vloga, tj. generična vloga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z decentraliziranim postopkom za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Sedanol 40 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče, z Nemčijo kot referenčno državo članico (DE/V/0300/001/DC). Referenčno zdravilo je zdravilo Stresnil Injektionslösung für Schweine (v nadaljevanju „Stresnil“), ki ga trži družba Lilly Deutschland GmbH in je v Nemčiji odobreno od leta 1979.

Po pregledu razpoložljivih podatkov o ostankih za referenčno zdravilo Stresnil in ker so bili v zadnji časovni točki zakola (7 dni po dajanju) v tkivu injekcijskega mesta ostanki nad vzpostavljeno mejno vrednostjo ostankov (MRL), Nemčija in nekatere druge države članice niso mogle potrditi, da je odobrena karenc 9 dni za potrošnika varna. Nemčija ni imela na voljo nobenih drugih podatkov o izločanju ostankov, s katerimi bi lahko določila znanstveno utemeljeno varno karenc.

Poleg tega je Nemčija ugotovila, da so za zdravilo Stresnil in povezana imena ter njegova generična zdravila države članice v EU/EGP določile različne karence za prašičje meso in organe, in sicer od 7 do 18 dni.

Nemčija je menila, da je pregled primernosti karenc za prašičje meso in organe v interesu zaščite varnosti potrošnikov v Uniji, in je zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

Tako je Nemčija 17. septembra 2019 začela postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravilo Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče in povezana imena ter njegova generična zdravila. Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči karenc za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih prašičev.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Kakovostna in količinska sestava

Predložene so bile informacije o sestavi zadevnih zdravil, kakovostna in količinska sestava učinkovine zadevnih zdravil pa je podobna. Tudi sestava pomožnih snovi se lahko za bistveno podobno.

Ker so formulacije zelo podobne in ker se dajejo v enakem odmerku, je odbor CVMP ocenil, da vsa zdravila kažejo podobno absorpcijo z injekcijskega mesta in zaključil, da se za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, lahko uporablja skupna karenc.

Izločanje ostankov pri prašičih

Odboru so bile predložene štiri študije izločanja ostankov pri prašičih. Tri študije so bile opravljene z zdravilom Stresnil 40 mg/ml, vse v skladu z dobro laboratorijsko prakso. Ena študija je bila opravljena z raztopino, ki je vsebovala radioaktivno označen azaperon.

Poleg tega so bili predloženi določeni podatki iz literature, vključno s poročili o MRL.

Študija 1

Predložena je bila študija izločanja ostankov pri prašičih, opravljena leta 2004 v skladu z dobro laboratorijsko prakso, pri kateri so uporabili 30 živali (15 kastriranih samcev in 15 samic), ki so imeli telesno maso ob začetku študije od 26,7 do 40,4 kg ter so bili razporejeni v eno od petih testnih skupin, od katerih je vsaka vključevala šest živali. Živali so prejele enkratno intramuskularno injekcijo zdravila Stresnil v največjem priporočenem odmerku 2 mg azaperona na kg telesne mase. Uporabljene živali so bile manjše, kot priporočajo smernice VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, kar ne zajema celotne ciljne populacije živali, zato so injekcijski volumni majhni, v razponu od 1,3 do 2,0 ml.

Tkivni vzorci (jeter, ledvic, mišic, kože/maščobe v naravnih deležih ter injekcijskega mesta) za analizo so bili pridobljeni 1, 3, 5, 7 in 14 dni po odmerjanju (n = 6 živali ob vsaki časovni točki, enako število samcev in samic). Mase vzorcev so bile v skladu s priporočili smernic VICH GL 48¹, vendar so bili odvzeti samo vzorci ožjih injekcijskih mest, brez vzorcev obdajajočega tkiva.

Ostanke so kvantificirali s tekočinsko kromatografijo-tandemsko masno spektrometrijo (LS-MS/MS), ki ima mejo določljivosti (LOQ) 0,025 mg/kg za vsa tkiva in obe snovi, tj. azaperon in azaperol. Koncentracije ostankov nad MRL (100 µg/kg) so izmerili samo v koži/maščobi (v naravnih deležih) 1 dan po dajanju ter na injekcijskem mestu 1, 3 in 7 dni po dajanju.

Zato je odbor z upoštevanjem, da je bil odvzet samo vzorec z ožjega injekcijskega mesta, brez vzorca obdajajočega tkiva, in ker so bile uporabljene živali manjše, kot priporočajo smernice VICH GL48¹ (kar ne zajema skupne ciljne populacije živali, injekcijski volumni pa so majhni (1,3–2,0 ml)), ocenil, da so rezultati te študije povezani z določenimi negotovostmi, ki niso bile nadalje opredeljene in imajo morebiten vpliv na določanje karence.

Študija 2

Predložena je bila druga študija izločanja ostankov, opravljena leta 1992 v skladu z dobro laboratorijsko prakso, in sicer z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini Stresnil.

V to študijo je bilo skupaj vključenih 12 kastriranih samcev in 12 samic prašičev pasme belgijski landrace. Dvajset prašičev je bilo vključenih v 5 skupin (vsaka z dvema samcema in dvema samicama), prejeli pa so intramuskularno injekcijo testne snovi v vrat (komercialna formulacija zdravila Stresnil, ki je vsebovala 40 mg azaperona na ml) v največjem priporočenem odmerku 2 mg azaperona na kg telesne mase (injekcijski volumni so bili v razponu od 4 do 4,8 ml). Preostale štiri živali niso prejele testne snovi in so bile uporabljene kot kontrola (ena od teh živali je bila zaklana prvi dan študije). Masa živali je bila od 86 do 96 kg pri samcih in od 79 do 86 kg pri samicah.

Tkivne vzorce (250 g mišičnine stegna, 100 g podkožne maščobe, 100 g kože, 100 g sala, cela jetra, obe ledvici in injekcijsko mesto [10 cm v premeru in 6 cm globoko, 317–510 g]) so odvzeli 1, 2, 3, 5 in 7 dni po odmerjanju. Vzorce so do analize shranili pri temperaturi pod -20 °C.

Uporabili so validirano metodo HPLC-UV (243 nm) in poročali so, da je validirana vrednost LOQ za vsa tkiva 25 µg/kg za azaperon in azaperol.

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](#)

Ostanek označevalec je bil v vseh tkivih pod vrednostjo MRL (100 µg/kg) dva dni po dajanju, z izjemo injekcijskega mesta. V vzorcih injekcijskega mesta je bila v zadnji časovni točki vzorčenja (7 dni po dajanju) še vedno ena vrednost nad MRL.

Odbor je ocenil, da se na podlagi rezultatov te študije lahko zaključi, da tkivo injekcijskega mesta predstavlja tkivo za določanje karence in da je potrebna omejitev največjega injekcijskega volumna. Ker je bila v tkivu injekcijskega mesta v zadnji časovni točki vzorčenja (7 dni po dajanju) še vedno ena vrednost nad MRL, na podlagi te študije ni mogoče določiti zanesljive karence za meso in organe.

Študija 3

V tretji študiji izločanja ostankov, opravljeni v skladu z dobro laboratorijsko prakso, so odobreno formulacijo zdravila Stresnil testirali skupaj z eksperimentalno formulacijo. Za ta napotitveni postopek je pomembno samo izločanje ostankov zdravila Stresnil v trženi obliki, zato so v nadaljevanju opisani samo ti rezultati. O študiji so poročali leta 1999, v njej pa so uporabili 30 živali.

Za študijo komercialne formulacije zdravila Stresnil je bilo od 30 živali izbranih samo 12 prašičev (s telesno maso ob prihodu med 20 in 30 kg). Dvanajst kastriranih prašičev pasme belgijski landrace je prejelo intramuskularno injekcijo v vrat v največjem priporočenem odmerku 2 mg azaperona na kg telesne mase (kar ustreza 1 ml zdravila Stresnil na 20 kg telesne mase).

Tkivne vzorce (≈ 250 g mišičnine stegna, 100 g kože/maščobe, cela jetra, obe ledvici in injekcijsko mesto [valj s premerom 10 cm in globine 6 cm]) so odvzeli 7, 14 in 21 dni po odmerjanju (n = 4 prašiči v posamezni časovni točki) in jih shranili do analize pri temperaturi pod -18 °C.

Vzorci so analizirali glede prisotnosti azaperona in njegovega presnovka azaperola z validirano metodo HPLC-UV, vrednost LOQ za oba analita v vseh matrikah je bila 25 µg/kg.

Vrednosti nad MRL (100 µg/kg) so našli samo v enem vzorcu injekcijskega mesta 7 dni po dajanju.

Živali, vključene v to študijo, so imele zelo majhno telesno maso (tj. prašiči so torej prejeli le majhen injekcijski volumen), kar ne zajema ciljne populacije živali. Telesne mase prašičev v času dajanja zdravila v študiji niso jasno opisane (navedene so samo telesne mase ob prihodu, tj. 20–30 kg), zato ni jasno, kakšni so bili dejanski volumni zdravila, injicirani v injekcijsko mesto. Natančen urnik dela, zlasti v živalski fazi, v študiji ni opisan, vzorci z obdajajočega tkiva injekcijskega mesta pa niso bili odvzeti.

Odbor CVMP je na koncu menil, da je treba pri določanju karence upoštevati zgoraj navedene negotovosti.

Študija 4

V študiji z radioaktivnimi označevalci, opravljeni leta 1976, so osmim prašičem (s telesno maso 15–25 kg) injicirali ³H azaperon v odmerku 4 mg/kg.

Tkivne vzorce (jetra, ledvice, mišice, kožo, maščobo in injekcijsko mesto) so odvzeli 2, 24, 48 in 72 ur po dajanju ter na njih opravili analizo „narave ostankov“ in „skupnih radioaktivnih ostankov“.

Vzorci injekcijskega mesta so bili veliki približno 2 x 2 x 10 cm. Vzorce so sežgali ter določili skupno radioaktivnost v µg/g (ppm) in odstotek danega odmerka. Tkiva z najvišjo koncentracijo azaperona in azaperola so bila injekcijsko mesto in jetra.

Ta precej stara študija ni v skladu s trenutnimi smernicami. Opravljena je bila z radioaktivno formulacijo azaperona in ob vsaki časovni točki sta bili zaklani samo dve živali. Poleg tega je bila testna snov dana v večjem odmerku od priporočenega, vendar je bil injekcijski volumen zaradi majhne telesne mase živali razmeroma majhen. Zato odbor CVMP meni, da ta študija ni pomembna za določanje karence.

Določanje karence

Iz vseh predloženih podatkov o izločanju ostankov je mogoče zaključiti, da je injekcijsko mesto tisto tkivo, ki določa izračun karence. Odbor CVMP je zaključil, da za oceno karence iz predloženih študij ni mogoče uporabiti statističnega pristopa. V skladu s smernicami odbora CVMP o določitvi karenc za užitna tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² je treba časovne točke zakola z več kot polovico vrednostmi pod LOQ izbrisati iz statistične ocene. Tako predloženih naborov podatkov ni mogoče oceniti s statističnim pristopom.

Odbor se je strinjal z uporabo alternativnega pristopa v skladu s smernicami odbora CVMP o določitvi karenc za užitna tkiva², skupaj s ~30-odstotno varnostno mejo, ki pokrije vse negotovosti v predloženih študijah (npr. odvzem vzorcev samo ožjih injekcijskih mest, živali z majhno telesno maso). Varnostna meja je potrebna tudi zato, ker sprejemljivi dnevni vnos (ADI) azaperona temelji na farmakološkem (npr. akutnem) opazovanem dogodku. Ta pristop bi pomenil karenc 18 dni (prva časovna točka z vsemi vrednostmi pod MRL (14. dan + ~30-odstotna varnostna meja)).

Poleg tega odbor CVMP meni, da je potrebna omejitev največjega injekcijskega volumna na injekcijsko mesto. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal omejitev na 5 ml, čeprav študija z največjimi injekcijskimi volumni (opravljena leta 1992) zajema samo volumne 4–4,8 ml. Odbor CVMP je ocenil, da je ta manjša izpeljava sprejemljiva, ker časovni razpon med zadnjo časovno točko z vrednostmi nad MRL (7 dni po dajanju) in naslednjo časovno točko zakola (14 dni po dajanju) zagotavlja dodatno varnostno mejo.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče in povezana imena ter njihova generična zdravila in priporoči ustrezne karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih prašičev.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zadevnih zdravil pri prašičih v okviru napotitve ni bila natančno ovrednotena, se šteje, da so ocenjevana zdravila s svojimi sedativnimi učinki pri prašičih učinkovita. Priporočeni odmerki za različne indikacije so v razponu od 0,4 do 2 mg azaperona na kg telesne mase.

Ocena tveganja

Kakovosti, varnosti za ciljno živalsko vrsto, varnosti uporabnikov in tveganja za okolje pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali. Tudi bioekvivalence generičnih zdravil niso ocenjevali, ker je bilo to že opravljeno v okviru zadevnih postopkov za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Odbor CVMP je za določitev MRL azaperon že vrednotil³. Vrednost ADI so izpeljali iz odmerka brez akutnega farmakološkega učinka (NOEL) 0,08 mg/kg telesne mase in varnostnega faktorja 100, kar ustreza vrednosti ADI 0,8 µg/kg telesne mase (kar je enako 48 µg za osebo s telesno maso 60 kg). Ker je ta vrednost ADI določena na osnovi farmakološke aktivnosti, velja samo za farmakološko aktivne sestavine (tj. azaperon in njegov presnovek azaperol).

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

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

Ostanek označevalec je vsota azaperona in azaperola. Vrednost MRL za vsoto azaperona in azaperola je 100 µg/kg za vsa tkiva (mišice, kožo/maščobo, jetra in ledvice). Takšna MRL teoretično pomeni dnevni vnos 50 µg. Ker je takšen vnos v veliki meri precenjen (na podlagi najslabšega scenarija, da je farmakološka aktivnost azaperola enaka farmakološki aktivnosti azaperona), je združljiv z vrednostjo ADI 48 µg za osebo s telesno maso 60 kg.

Ugotovljeno je bilo tveganje v zvezi z dolžino odobrenih karenc za prašičje meso in organe. Za nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini odobrena karenca morda ne zadošča, da bi se ostanki vsote azaperona in azaperola v užitnih tkivih znižali pod zadevno MRL, kar predstavlja tveganje za potrošnike po peroralnem zaužitju tkiva injekcijskega mesta prašičev, zdravljenih s temi zdravili.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Da bi zagotovil varnost potrošnikov hrane in prehranskih izdelkov, pridobljenih iz živali, zdravljenih s temi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, je odbor CVMP menil, da je treba karenci za meso in organe prašičev, zdravljenih z zdravilom Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče in povezanimi imeni ter njihovimi generičnimi zdravili, spremeniti.

Na podlagi podatkov o izločanju ostankov pri prašičih je bila za vsa zdravila izpeljana karenca za prašičje meso in organe 18 dni ter omejitev največjega injekcijskega volumna na 5 ml na injekcijsko mesto. Ta karenca in omejitev največjega injekcijskega volumna na injekcijsko mesto se štejeta kot primerna za zagotavljanje varnosti potrošnikov.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Po presoji razlogov za ta napotitveni postopek in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP zaključil, da je treba karenci za meso in organe, pridobljene iz prašičev, zdravljenih z zadevnimi zdravili, spremeniti, kot je predlagano, za zagotavljanje varnosti potrošnikov pa je potrebna tudi omejitev največjega injekcijskega volumna na injekcijsko mesto.

Skupno razmerje med koristmi in tveganji za zdravila za uporabo v veterinarski medicini Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje in povezana imena ter njihova generična zdravila ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu ostaja pozitivno.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov ocenil, da je treba karenci za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih prašičev, spremeniti, za zagotavljanje varnosti potrošnikov pa je potrebna tudi omejitev največjega injekcijskega volumna na injekcijsko mesto;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med koristmi in tveganji za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz te napotitve ostaja pozitivno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za Stresnil 40 mg/ml raztopina za injiciranje in povezana imena ter njihova generična zdravila, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Ne dajajte več kot 5 ml na injekcijsko mesto.

4.11 Karenca

Meso in organi: 18 dni.

Označevanje

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA
--

Ne dajajte več kot 5 ml na injekcijsko mesto.

8. KARENCA

Meso in organi: 18 dni.

Navodilo za uporabo

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Ne dajajte več kot 5 ml na injekcijsko mesto.

10. KARENCA

Meso in organi: 18 dni.