

## **Bilaga I**

**Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsväg samt innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Österrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösning för Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Österrike	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösning för Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Österrike	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösning för Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Belgien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Kroatien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Cypern	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tjeckien	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tjeckien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Estland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Finland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Frankrike	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Tyskland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Grekland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Grekland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Ungern	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Ungern	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Irland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Irland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	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	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Lettland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Lettland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Litauen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Litauen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Norge	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Portugal	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	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovakien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovakien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovenien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

<b>Medlemsstat EU/EES</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administreringsväg</b>
Spanien	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	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Sverige	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	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	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning



## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén**

# **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, samt associerade namn och generiska produkter av dessa (se bilaga I)**

## **1. Inledning**

De veterinärmedicinska läkemedlen Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, samt associerade namn och generiska produkter av dessa, är injektionsvätskor innehållande 40 mg azaperon per ml. Azaperon är ett neuroleptiskt sedativum som används för behandling av aggressivt beteende, kontroll av aggression hos suggor, för att förhindra stress, obstetriska tillstånd, som premedicinering vid lokal eller generell anestesi samt för palliativ behandling vid enzootisk muskulär dystrofi hos svin.

Azaperon som injicerbar lösning ges till svin genom en intramuskulär engångsinjektion, med en rekommenderad dos från 0,4 mg till 2 mg azaperon per kilo kroppsvikt.

En ansökan lämnades in enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, dvs. en generisk ansökan om godkännande för försäljning inom ramen för det decentraliserade förfarandet för det veterinärmedicinska läkemedlet Sedanol 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, med Tyskland som referensmedlemsstat (DE/V/0300/001/DC). Referensprodukten är Stresnil Injektionslösning für Schweine (nedan kallad "Stresnil"), som marknadsförs av Lilly Deutschland GmbH och har varit godkänd i Tyskland sedan 1979.

Efter att ha gått igenom tillgängliga data om resthalter för referensprodukten Stresnil och eftersom det fanns resthalter i vävnaden vid injektionsstället som översteg det fastställda MRL-värdet (högsta tillåtna resthalten) vid sista slakttillfället (7 dagar efter administrering), kunde Tyskland och vissa andra medlemsstater inte bekräfta att den godkända karenstiden på 9 dagar är säker för konsumenten. Inga andra data om reduktion av rests substanser lämnades in till Tyskland i syfte att fastställa en säker karenstid.

Tyskland noterade dessutom att det för Stresnil, dess associerade namn samt generiska produkter av dessa, har fastställts olika karenstider i EU/EES-medlemsstaterna för kött och slaktbiprodukter från svin på mellan 7 och 18 dagar.

Tyskland ansåg att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från svin bör ses över för att skydda konsumentens säkerheten inom EU och hänsköt ärendet till kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

Den 17 september 2019 inledde därför Tyskland ett förfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för det veterinärmedicinska läkemedlet Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, dess associerade namn samt generiska produkter av dessa. CVMP ombads att gå igenom alla tillgängliga data om reduktion av resthalter och rekommendera karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade svin.

## **2. Diskussion om tillgängliga data**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Information om de berörda produkternas sammansättning lämnades in och den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av den aktiva substansen i de berörda produkterna är likartad. Även hjälpämnenas sammansättning kan anses vara väsentligen likartad.

Eftersom beredningarna är mycket likartade och är avsedda att administreras i samma dos, gjorde CVMP bedömningen att samtliga produkter har likartad absorption från injektionsstället och drog slutsatsen att en gemensam karenstid skulle kunna användas för de veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av detta hänskjutningsförfarande.

### **Reduktion av resthalter i svin**

Fyra studier av reduktion av resthalter i svin lämnades in till kommittén. Tre studier hade utförts med Stresnil 40 mg/ml, vilka alla uppfyllde kraven för god laboratoriesed (GLP). En studie hade utförts med en lösning som innehöll radioinmärkt azaperon.

Dessutom lämnades data från litteraturen in, bland annat MRL-rapporter.

#### *Studie 1*

En GLP-studie av reduktion av resthalter hos svin lämnades in, utförd 2004 på 30 djur (15 kastrerade handjur och 15 hondjur) vilkas kroppsvikt vid studiestarten var 26,7–40,4 kg och vilka placerats i en av fem testgrupper, var och en bestående av 6 djur. Djuren fick en intramuskulär engångsinjektion av Stresnil med den högsta rekommenderade dosen på 2 mg azaperon per kilo kroppsvikt. De djur som användes var mindre än vad som rekommenderas i VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)<sup>1</sup> och därmed täcks inte det totala målbeståndet av djur, vilket innebär att små volymer på mellan 1,3 och 2,0 ml injicerades.

Vävnadsprover (lever, njurar, muskler, hud/fettvävnad i naturliga proportioner samt injektionsställe) togs för analys 1, 3, 5, 7 och 14 dagar efter administreringen (n = 6 djur vid varje tidpunkt, lika många han- som hondjur). Provernas vikt följde de rekommendationer som ges i VICH GL 48<sup>1</sup>. Dock togs endast kärnprover från injektionsstället och inga prover från omgivande vävnader.

Resthalterna mättes med vätskekromatografi-tandemmasspektrometri (LC-MS/MS), med en kvantifieringsgräns (LOQ) på 0,025 mg/kg för alla vävnader och båda substanserna, dvs. azaperon och azaperol. Resthalter som översteg MRL (100 µg/kg) uppmättes endast i hud/fettvävnad (i naturliga proportioner) dag 1 efter administreringen, samt på injektionsstället dag 1, 3 och 7 efter administreringen.

Med tanke på att bara ett kärnprov från injektionsstället och inget prov från omgivande vävnad togs, och eftersom de använda djuren var mindre än vad som rekommenderas i VICH GL48<sup>1</sup> (vilket inte omfattar det totala målbeståndet av djur och leder till små injektionsvolymer på (1,3–2,0 ml)), ansåg kommittén att resultaten av denna studie är förknippade med vissa ej närmare beskrivna osäkerheter som skulle kunna påverka fastställandet av karenstiden.

#### *Studie 2*

Ytterligare en GLP-studie av reduktion av resthalter lämnades in, vilken utförts 1992 med det berörda veterinärmedicinska läkemedlet Stresnil.

Sammanlagt ingick tolv kastrerade handjur och tolv hondjur av svin av belgisk lantras i denna studie. Tjugo svin delades in i 5 grupper (med 2 hanar och 2 honor i varje) och fick en intramuskulär injektion av testsubstansen i nacken (kommersiellt Stresnil innehållande 40 mg azaperon per ml) med den maximala rekommenderade dosen på 2 mg azaperon per kilo kroppsvikt (injektionsvolymerna varierande mellan 4 och 4,8 ml). De återstående fyra djuren fick ingen testsubstans och utgjorde kontrollgrupp (ett av dessa djur slaktades den första studiedagen). Handjuren vägde 86–96 kg och hondjuren 79–86 kg.

---

<sup>1</sup> 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](#)

Vävnadsprover (250 g skinkmuskel, 100 g subkutan fettvävnad, 100 g hud, 100 g ister, hela levern, båda njurarna och injektionsstället [10 cm i diameter och 6 cm djupt, 317–510 g] togs dag 1, 2, 3, 5 och 7 efter administreringen. Proverna förvarades under -20 °C fram till analysen.

En validerad HPLC-UV-metod (243 nm) användes och den validerade LOQ rapporterades till 25 µg/kg för azaperon och azaperol i alla vävnader.

Restmängdsmarkören låg under MRL (100 µg/kg) två dagar efter administrering i alla vävnader förutom vid injektionsstället. I prover från injektionsstället låg ett värde fortfarande över MRL vid den sista provtagningen (7 dagar efter administreringen).

Utifrån resultaten av denna studie fann kommittén att man kan dra slutsatsen att vävnaden på injektionsstället utgör den vävnad som bestämmer karenstiden och att den maximala injektionsvolymen måste begränsas. Eftersom det i vävnaden på injektionsstället fortfarande finns ett värde över MRL vid den sista provtagningen (7 dagar efter administrering), kan inte någon tillförlitlig karenstid för kött och slaktbiprodukter bestämmas utifrån denna studie.

### *Studie 3*

I den tredje GLP-studien av reduktion av resthalter som lämnades in testades den godkända beredningsformen Stresnil tillsammans med en experimentell beredningsform. Endast reduktion av resthalter av Stresnil i den form läkemedlet finns på marknaden anses vara relevant för detta hänskjutningsförfarande, och därför beskrivs bara dessa resultat nedan. I studien användes 30 djur och resultatet rapporterades 1999.

Till studien av den kommersiella Stresnil-beredningen valdes endast 12 av 30 svin ut (med en kroppsvikt på 20–30 kg när de anlände). Tolv kastrerade handjur av belgisk lantras fick en intramuskulär injektion i nacken med maximal rekommenderad dos på 2 mg azaperon per kilo kroppsvikt (motsvarande 1 ml Stresnil per 20 kg kroppsvikt).

Vävnadsprover (ca 250 g skinkmuskel, 100 g hud/fettvävnad, hela levern, både njurarna och injektionsstället [cylinder 10 cm i diameter och 6 cm djupt]) samlades in 7, 14 och 21 dagar efter administreringen (n=4 svin per tidpunkt) och förvarades vid eller under -18 °C fram till analys.

Proverna analyserades avseende azaperon och dess metabolit azaperol med en validerad HPLC-UV-metod och LOQ för båda analyterna i alla matriser var 25 µg/kg.

Värden som översteg MRL (100 µg/kg) fanns endast i ett prov från injektionsstället vid dag 7 efter administreringen.

De svin som användes i denna studie hade mycket låg kroppsvikt (och fick därför endast små injektionsvolymmer), vilket inte täcker målbeståndet av djur. Svinens kroppsvikt när läkemedlet administrerades uppges inte tydligt i studien (endast vikten när djuren anlände anges, dvs. 20–30 kg) och därför står det inte klart vilka volymer som faktiskt gavs vid injektionsstället. Den exakta tidsplanen för analyserna, särskilt under djurfasen, beskrivs inte i studien och inga prover från vävnaden runt injektionsstället togs.

Sammanfattningsvis fann CVMP att ovannämnda osäkerheter ska beaktas vid fastställande av karenstiden.

### *Studie 4*

I en studie med radioinmärkt substans, utförd 1976, injicerades 8 svin (kroppsvikt 15–25 kg) med 4 mg/kg <sup>3</sup>H azaperon.

Vävnadsprover (lever, njurar, muskler, hud, fettvävnad och injektionsställe) togs 2, 24, 48 och 72 timmar efter administreringen och analyserades avseende "typ av restämne" samt "total mängd radioaktivt restämne".

Proverna från injektionsstället var cirka 2 × 2 × 10 cm. Proverna förbrändes och den totala radioaktiviteten mättes i µg/g (ppm) och som procentandel av den administrerade dosen. Högst koncentration av azaperon och azaperol fanns på injektionsstället och i levern.

Denna förhållandevis gamla studie följer inte nu gällande riktlinjer. Den utfördes med en radioaktiv beredning av azaperon och endast två djur slaktades vid varje tidpunkt. Dessutom gavs testprodukten i högre dos än den rekommenderade, men injektionsvolymen var relativt liten på grund av djurens låga kroppsvikt. CVMP anser därför att denna studie inte är relevant för bestämning av karenstid.

#### *Bestämning av karenstid*

Grundat på de data om reduktion av resthalter som lämnats in kan man dra slutsatsen att injektionsstället är den viktigaste vävnaden vid fastställande av karenstiden. CVMP drog slutsatsen att en statistisk metod inte kan användas för beräkning av karenstiden från de inlämnade studierna. I enlighet med CVMP:s riktlinje om fastställande av karenstider för ätbara vävnader (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)<sup>2</sup>, ska de slakttidpunkter där över hälften av värdena ligger under kvantifieringsgränsen (LOQ) inte tas med i den statistiska utvärderingen. Om det görs kan de inlämnade dataseten inte utvärderas med statistisk metod.

Kommittén kom överens om att använda den alternativa metoden i enlighet med CVMP:s riktlinje för fastställande av karenstider för ätbara vävnader<sup>2</sup>, med en säkerhetsmarginal på cirka 30 procent för att beakta alla osäkerheter i de inlämnade studierna (t.ex. när endast kärnprover tagits eller djuren hade låg kroppsvikt). Säkerhetsmarginalen anses även nödvändig med tanke på att det acceptabla dagliga intaget (ADI) av azaperon baseras på ett farmakologiskt (t.ex. akut) effektmått. Denna metod skulle leda till en karenstid på 18 dagar (första tidpunkten då alla värden låg under MRL [dag 14 + ca 30 procents säkerhetsmarginal]).

CVMP anser även att den maximala injektionsvolymen per injektionsställe måste begränsas. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en gräns på 5 ml, trots att det i studien med de största injektionsvolymerna (den som utfördes 1992) endast användes 4–4,8 ml. CVMP ansåg att denna ringa avvikelse kunde accepteras eftersom perioden mellan den sista tidpunkten då det fanns värden som översteg MRL (7 dagar efter administreringen) och nästa slakttidpunkt (14 dagar efter administreringen) är en tillräckligt lång säkerhetsmarginal.

### **3. Bedömning av nytta-riskförhållandet**

#### **Inledning**

CVMP ombads att granska alla tillgängliga data om resthalter av det veterinärmedicinska läkemedlet Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, samt associerade namn och generiska produkter av dessa, och rekommendera lämpliga karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade svin.

#### **Bedömning av nyttan**

Även om de berörda läkemedlens effektivitet hos svin inte specifikt har utvärderats under detta hänskjutningsförfarande, anses de utvärderade läkemedlen ha effekt på svin tack vare sin sederande verkan. Rekommenderad dos vid de olika indikationerna varierar från 0,4 till 2 mg azaperon per kilo kroppsvikt.

---

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

## Bedömning av risken

Kvaliteten, måldjurets säkerhet, användarsäkerheten och miljörisken för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen har inte utvärderats i detta hänskjutningsförfarande. När det gäller generiska produkter har inte heller bioekvivalens utvärderats eftersom detta gjordes redan vid de motsvarande godkännandena för försäljning.

Azaperon har utvärderats tidigare av CVMP<sup>3</sup> för fastställande av MRL-värden. Acceptabelt dagligt intag (ADI) härleddes från nivån för ingen akut farmakologisk effekt (NOEL) på 0,08 mg/kg kroppsvikt och en säkerhetsfaktor på 100, vilket motsvarar ett ADI på 0,8 µg/kg kroppsvikt (motsvarande 48 µg för en person som väger 60 kg). Eftersom detta ADI har bestämts utifrån farmakologisk aktivitet kan det endast användas för farmakologiskt aktiva beståndsdelar (dvs. azaperon och metaboliten azaperol).

Restmängdsmarkören är summan av azaperon och azaperol. MRL för summan av azaperon och azaperol är 100 µg/kg i alla vävnader (muskler, hud/fettvävnad, lever och njurar). Dessa MRL-värden leder teoretiskt till ett dagligt intag på 50 µg. Eftersom detta intag är kraftigt överskattat (baserat på "värsta-fall-scenariot" att azaperol har samma farmakologiska effekt som azaperon), kan det jämföras med ett ADI på 48 µg för en person som väger 60 kg.

En risk har identifierats när det gäller längden på de tillåtna karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från svin. För vissa veterinärmedicinska läkemedel kan den godkända karenstiden vara för kort för att resthalterna av summan av azaperon och azaperol ska sjunka under respektive MRL-värde i ätbara vävnader, vilket utgör en risk för konsumenterna efter oralt intag av vävnad från injektionsstället hos svin som behandlats med dessa läkemedel.

## Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

För att garantera säkerheten för konsumenter av livsmedel och livsmedelsprodukter från djur som behandlats med dessa veterinärmedicinska läkemedel ansåg CVMP att karenstiden för kött och slaktbiprodukter från svin som behandlats med Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, samt associerade namn och generiska produkter av dessa, bör ändras.

Baserat på data om reduktion av resthalter hos svin har en karenstid för kött och slaktbiprodukter från svin på 18 dagar och en begränsning av maximal injektionsvolym till 5 ml per injektionsställe fastställts för alla berörda läkemedel. Karenstiden och den begränsade maximala injektionsvolymen per injektionsställe anses vara tillräckliga för att garantera konsumentens säkerheten.

## Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Efter att ha beaktat skälen till detta hänskjutningsförfarande och tillgängliga data drog CVMP slutsatsen att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från svin som behandlats med de berörda läkemedlen ska ändras i enlighet med rekommendationen och att den maximala injektionsvolymen per injektionsställe måste begränsas för att garantera konsumentens säkerheten.

Det totala nytta-riskförhållandet för de veterinärmedicinska läkemedlen Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, samt associerade namn och generiska produkter av dessa, är fortsatt positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna görs i produktinformationen.

---

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

## Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Baserat på tillgängliga data om reduktion av resthalter fann CVMP att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från behandlade svin ska ändras och att den maximala injektionsvolymen per injektionsställe ska begränsas för att garantera konsumentssäkerheten.
- CVMP fann att det totala nytta-riskförhållandet för de veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av detta förfarande är fortsatt positivt, förutsatt att ändringar görs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Stresnil 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin, samt associerade namn och generiska produkter av dessa, i enlighet med bilaga I, för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

## **Bilaga III**

**Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén,  
märkningen och bipacksedeln**



## Produktresumé

### 4.9 Dosering och administreringsätt

Administrera högst 5 ml per injektionsställe.

### 4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter: 18 dygn.

## Märkning

<b>7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)</b>
--

Administrera högst 5 ml per injektionsställe.

<b>8. KARENSTID(ER)</b>
-------------------------

Kött och slaktbiprodukter: 18 dygn.

## Bipacksedel

### 8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administrera högst 5 ml per injektionsställe.

### 10. KARENSTID(ER)

Kött och slaktbiprodukter: 18 dygn.