

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Austria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Bélgica	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Bulgaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Bulgaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Croacia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Chipre	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
República Checa	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
República Checa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Dinamarca	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Estonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Finlandia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Francia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Alemania	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Alemania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Alemania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Grecia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Grecia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Hungría	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Hungría	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Islandia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Irlanda	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Irlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Italia	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Italia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Letonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Letonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Lituania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Lituania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Países Bajos	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Países Bajos	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Noruega	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Polonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Polonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Rumanía	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Rumanía	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Eslovaquia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Eslovaquia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Eslovenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titulares de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Suecia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Reino Unido	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	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular
Reino Unido	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solución inyectable	Porcino	Vía intramuscular

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto

Resumen general de la evaluación científica de Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes (véase el anexo I)

1. Introducción

Los medicamentos para uso veterinario Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes son soluciones inyectables que contienen 40 mg de azaperona por ml. La azaperona es un sedante neuroléptico, que se usa para el tratamiento de las conductas agresivas, control de las agresiones en cerdas, prevención del estrés, enfermedades obstétricas, como premedicación para anestesia local o general y para el tratamiento paliativo de la distrofia muscular enzoótica en ganado porcino.

La azaperona como solución inyectable se administra a ganado porcino mediante inyección intramuscular única a dosis recomendadas que oscilan entre 0,4 y 2 mg de azaperona por kg de peso vivo.

Se presentó una solicitud con arreglo al Artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, es decir, una solicitud genérica de autorización de comercialización en el marco del procedimiento descentralizado para el medicamento de uso veterinario Sedanol 40 mg/ml solución inyectable para porcino, con Alemania como Estado miembro de referencia (DE/V/0300/001/DC). El producto de referencia es Stresnil Injektionslösung für Schweine (en lo sucesivo, «Stresnil»), comercializado por Lilly Deutschland GmbH y autorizado en Alemania desde 1979.

Tras revisar los datos disponibles sobre residuos del producto de referencia «Stresnil» y puesto que había residuos en el tejido del lugar de inyección por encima de los LMR en el último punto temporal del sacrificio (7 días después de la administración), Alemania y otros Estados miembros no pudieron confirmar si el tiempo de espera autorizado de 9 días es seguro para el consumidor. No se pusieron a disposición de Alemania más datos sobre la eliminación de residuos para establecer un tiempo de espera seguro justificado científicamente.

Además, Alemania observó que, para Stresnil y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes, los Estados miembros de la UE/EEE han establecido diferentes tiempos de espera para la carne y los despojos de porcino, es decir entre siete y dieciocho días.

Alemania consideró que, en interés de la protección de la seguridad de los consumidores de la Unión, debía revisarse la adecuación de los tiempos de espera de la carne y los despojos de porcino y remitió el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP).

En consecuencia, el 17 de septiembre de 2019, Alemania inició un procedimiento conforme al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes. Se solicitó al CVMP que revisase todos los datos disponibles sobre la reducción de residuos y que recomendase tiempos de espera para la carne y los despojos procedentes de porcinos tratados.

2. Análisis de los datos disponibles

Composición cualitativa y cuantitativa

Se presentó información sobre la composición de los productos afectados, y la composición cualitativa y cuantitativa del principio activo de los productos afectados es similar. Además, la composición de los excipientes puede considerarse esencialmente similar.

Globalmente, siendo las formulaciones muy similares y por el hecho de que se administran a la misma dosis, el CVMP consideró que todos los productos muestran una absorción similar del lugar de inyección y llegó a la conclusión de que podría aplicarse un tiempo de espera común para los medicamentos veterinarios afectados por este procedimiento de arbitraje.

Eliminación de residuos en porcinos

Se pusieron a disposición del Comité cuatro estudios de residuos en porcinos. Se llevaron a cabo tres estudios con Stresnil 40 mg/ml, y todos cumplían los principios de buenas prácticas de laboratorio (BPL). Se llevó a cabo un estudio con una solución que contenía azaperona marcada radioactivamente.

Además, se proporcionaron algunos datos bibliográficos, que incluían informes de LMR.

Estudio 1

Se presentó un estudio de residuos que cumplía las BPL en porcinos, realizado en 2004 en treinta animales (15 machos castrados y 15 hembras), con un peso vivo al inicio del estudio de 26,7–40,4 kg, que se asignaron a uno de cinco grupos de prueba, cada uno formado por 6 animales. Se administró a los animales una inyección intramuscular única de Stresnil a la dosis máxima recomendada de 2 mg de azaperona por kg de peso vivo. Los animales usados eran más pequeños que los recomendados en VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, lo cual no cubre la población animal diana total, dando lugar a volúmenes de inyección pequeños, que oscilaban entre los 1,3 y los 2,0 ml.

Se obtuvieron muestras de tejido (hígado, riñón, músculo, piel/grasa en proporciones naturales y del lugar de inyección) para análisis a los 1, 3, 5, 7 y 14 días de la administración (n = 6 animales en cada punto temporal, con el mismo número de machos que de hembras). Los pesos de las muestras estaban en consonancia con las recomendaciones de VICH GL 48¹. Sin embargo, solo se recogieron muestras cilíndricas de tejido del lugar de inyección y no de su alrededor.

Los residuos se midieron utilizando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) con un límite de cuantificación (LdC) de 0,025 mg/kg para todos los tejidos y ambas sustancias, es decir, azaperona y azaperol. Solo se midieron concentraciones de residuos por encima del LMR (100 µg/kg) en piel/grasa (proporciones naturales) el día 1 después de la administración y en el lugar de la inyección el día 1, 3 y 7 después de la administración.

Por tanto, teniendo en cuenta que solo se tomó una muestra cilíndrica de tejido del lugar de la inyección y no de alrededor, y puesto que los animales usados eran más pequeños de lo recomendado en VICH GL48¹ (lo cual no cubre la población animal diana total, obteniendo volúmenes de inyección pequeños [1,3-2,0 ml]), el Comité consideró que los resultados de este estudio implican algunas incertidumbres todavía no aclaradas de posible repercusión en la determinación del tiempo de espera.

Estudio 2

Se presentó otro estudio de eliminación de residuos que cumplía las BPL, realizado en 1992 con el producto de uso veterinario afectado Stresnil.

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 total, se incluyeron en este estudio 12 machos castrados y 12 hembras de porcino belga de raza Landrace. Se dividieron 20 cerdos en 5 grupos (dos machos y dos hembras en cada uno) y recibieron una inyección intramuscular en el cuello de la sustancia de prueba (formulación comercial de Stresnil que contiene 40 mg de azaperona por ml) a la dosis máxima recomendada de 2 mg de azaperona por kg de peso vivo (los volúmenes de inyección oscilaron entre 4 y 4,8 ml). Los otros cuatro animales no recibieron ninguna sustancia de prueba y sirvieron como control (uno de estos animales se sacrificó el primer día del estudio). El peso de los animales oscilaba entre 86 y 96 kg en machos y entre 79 y 86 kg en hembras.

Las muestras de tejido (250 g de músculo del jamón, 100 g de grasa subcutánea, 100 g de piel, 100 g de manteca, hígado entero, ambos riñones y el lugar de inyección [10 cm de diámetro y 6 cm de profundidad, 317–510 g]) se recogieron 1, 2, 3, 5 y 7 días después de la administración. Las muestras se guardaron a menos de -20 °C hasta el análisis.

Se usó un método de HPLC-UV (243 nm) validado y se comunicó un LdC validado de 25 µg/kg con azaperona y azaperol en todos los tejidos.

El residuo marcador era inferior al LMR (100 µg/kg) dos días después de la administración en todos los tejidos, con la excepción del lugar de inyección. En muestras del lugar de inyección, todavía hay un valor por encima del LMR en el último punto temporal de toma de muestras (7 días después de la administración).

El Comité consideró que, sobre la base de los resultados de este estudio, se puede concluir que el tejido del lugar de inyección representa el tejido que determina el tiempo de espera y que es necesario limitar el volumen máximo de inyección. Sin embargo, puesto que en el tejido del lugar de inyección todavía hay un valor por encima del LMR en el último punto temporal de toma de muestras (7 días después de la administración), no puede determinarse a partir de este estudio un tiempo de espera fiable para la carne y los despojos.

Estudio 3

En el tercer estudio de eliminación de residuos que cumple con las BPL, la formulación autorizada Stresnil se analizó junto con una formulación experimental. Solo la eliminación de residuos de Stresnil como está comercializado se considera de interés para este procedimiento de arbitraje y, por tanto, solo se describen esos resultados a continuación. Este estudio se comunicó en 1999 en treinta animales.

Para el estudio de la formulación comercial «Stresnil», solo se seleccionaron 12 cerdos de 30 animales (de 20–30 kg de peso al llegar). Doce cerdos belgas macho, de raza Landrace y castrados recibieron una inyección intramuscular en el cuello, a la dosis máxima recomendada de 2 mg de azaperona por kg de peso vivo (correspondiente a 1 ml de Stresnil por 20 kg de peso vivo).

Se recogieron muestras de tejido (≈ 250 g de músculo del jamón, 100 g de piel/grasa, el hígado entero, ambos riñones y el lugar de inyección [cilindro de 10 cm de diámetro y 6 cm de profundidad]) 7, 14 y 21 días después de la administración (n = 4 cerdos por punto temporal) y se guardaron a -18 °C o menos hasta el análisis.

Se analizaron las muestras para azaperona y su metabolito azaperol usando un método de HPLC-UV validado y el LdC para ambos analitos en todas las matrices fue de 25 µg/kg.

Se encontraron valores por encima de los LMR (100 µg/kg) solo en una muestra del lugar de inyección a los 7 días de la administración.

Los animales incluidos en este estudio tenían un peso vivo muy bajo (es decir, los cerdos recibieron por tanto solo un volumen de inyección bajo), lo que no cubre la población de animales diana. Los

pesos de los cerdos en el momento de administración del producto no están claramente descritos en el estudio (los pesos se mencionan solo a la llegada, es decir, 20–30 kg) y por tanto no está claro qué volúmenes reales del producto se administraron en el lugar de inyección. El calendario exacto de los estudios, especialmente en la fase en animales, no está descrito en el estudio y no se recibieron muestras de alrededor del lugar de inyección.

En conclusión, el CVMP consideró que las incertidumbres mencionadas deben tenerse en cuenta para determinar el tiempo de espera.

Estudio 4

En un estudio radiomarcado realizado en 1976, se inyectaron a ocho cerdos (peso vivo 15–25 kg) 4 mg/kg ³H de azaperona.

Las muestras de tejido (hígado, riñón, músculo, piel, grasa y lugar de inyección) se recogieron 2, 24, 48 y 72 horas después de la administración y se sometieron a un análisis de «naturaleza del residuo» así como a un análisis de «residuo radioactivo total».

Las muestras del lugar de inyección medían aproximadamente 2 x 2 x 10 cm. Las muestras se sometieron a combustión y la radiactividad total se determinó como µg/g (ppm), así como el porcentaje de la dosis administrada. Los tejidos con las concentraciones más altas de azaperona y azaperol fueron el lugar de inyección y el hígado.

Este estudio es bastante antiguo y no cumple las directrices actuales. Se llevó a cabo con una formulación radiactiva de azaperona y solo se sacrificaron dos animales por punto temporal. Además, el producto de prueba se administró a una dosis mayor de lo recomendado, pero el volumen de inyección era relativamente bajo debido al bajo peso corporal de los animales. Por tanto, el CVMP opina que este estudio no es de interés para determinar el tiempo de espera.

Determinación del tiempo de espera

Globalmente, considerando todos los datos de eliminación de residuos proporcionados, puede concluirse que el lugar de inyección es el tejido que determina el cálculo del tiempo de espera. El CVMP llegó a la conclusión de que no puede usarse el enfoque estadístico para calcular el tiempo de espera con los estudios proporcionados. Conforme a las directrices del CVMP sobre la determinación de los tiempos de espera para tejidos comestibles (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², los tiempos de sacrificio con más de la mitad de los valores por debajo del LdC deben suprimirse de la evaluación estadística. Haciéndolo así, los conjuntos de datos proporcionados no pueden evaluarse usando el enfoque estadístico.

El Comité aceptó el uso de la estrategia alternativa, en consonancia con las directrices del CVMP para la determinación de los tiempos de espera en tejidos comestibles², junto con un intervalo de seguridad de un ~30 % para tener en cuenta todas las incertidumbres de los estudios proporcionados (p.ej., solo se han recogido muestras centrales, animales de pequeño peso vivo). El tiempo de seguridad también se considera necesario ya que la ingesta diaria aceptable (IDA) de azaperona se basa en un criterio farmacológico (p. ej. agudo). Este enfoque llevaría a un tiempo de espera de 18 días (primer punto temporal con todos los valores por debajo del LMR (día 14 + tiempo de seguridad de ~30 %)).

Además, el CVMP considera necesaria una limitación del volumen de inyección máximo por lugar de inyección. El TAC propuso una restricción a 5 ml, aunque el estudio con los volúmenes de inyección más altos (realizado en 1992) abarca solo volúmenes de 4–4,8 ml. El CVMP consideró que esta ligera desviación es aceptable, ya que el tiempo entre el último punto temporal con valores por encima del

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

LMR (7 días después de la administración) y el punto temporal siguiente al sacrificio (14 días después de la administración) ofrece un tiempo de seguridad adicional.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Se solicitó al CVMP que analizase todos los datos disponibles sobre residuos para el medicamento de uso veterinario Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes, y que recomendase tiempos de espera para la carne y los despojos del porcino tratado.

Evaluación del beneficio

Aunque como parte de este procedimiento de arbitraje no se ha evaluado específicamente la eficacia en porcino de los productos afectados, los productos evaluados se consideran eficaces para porcino por sus efectos sedantes. Las dosis recomendadas para las distintas indicaciones oscilan entre 0,4 y 2 mg de azaperona por kg de peso vivo.

Evaluación de riesgos

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad de los animales diana, la seguridad de los usuarios ni el riesgo medioambiental de los medicamentos de uso veterinario afectados. Además, para los productos genéricos, no se evaluó la bioequivalencia, puesto que ya se había hecho en los respectivos procedimientos de autorización de comercialización.

La azaperona había sido evaluada previamente por el CVMP³ para establecer los LMR. La IDA se obtuvo de un nivel sin efecto farmacológico agudo (NOEL) de 0,08 mg/kg de peso vivo y un factor de seguridad de 100, correspondiente a una IDA de 0,8 µg/kg de peso vivo (equivalente a 48 µg para una persona de 60 kg). Puesto que esta IDA se ha establecido sobre la base de la actividad farmacológica, se aplica solo a los componentes farmacológicamente activos (es decir, la azaperona y el metabolito azaperol).

El residuo marcador es la suma de azaperona y azaperol. Los LMR para la suma de azaperona y azaperol son 100 µg/kg en todos los tejidos (músculo, piel/grasa, hígado y riñón). Estos LMR teóricamente producirán una ingesta diaria de 50 µg. Puesto que esta ingesta está en gran medida exagerada (basada en el peor caso de que la actividad farmacológica de azaperol sea igual a la de la azaperona), es compatible con una IDA de 48 µg para una persona de 60 kg.

Se ha identificado un riesgo en relación con la duración de los tiempos de espera autorizados para la carne y los despojos de porcino. En el caso de algunos medicamentos de uso veterinario, el tiempo de espera autorizado puede ser insuficiente para permitir que los residuos de la suma de azaperona y azaperol se sitúen por debajo de los LMR respectivos en los tejidos comestibles, lo que supone un riesgo para los consumidores tras la ingesta del tejido del lugar de la inyección del ganado porcino tratado con estos productos.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Para garantizar la seguridad de los consumidores de alimentos y productos alimenticios derivados de animales tratados con estos medicamentos veterinarios, el CVMP consideró que el tiempo de espera para la carne y despojos de porcino tratado con Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes debe modificarse.

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

Sobre la base de los datos de la reducción de residuos en porcino, se ha concluido para todos los productos un tiempo de espera para la carne y los despojos de porcino de 18 días y una limitación del volumen de inyección máximo a 5 ml por lugar de inyección. Este tiempo de espera y la limitación del volumen de inyección máximo por lugar de inyección se consideran adecuados para garantizar la seguridad del consumidor.

Evaluación y conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo

Habiendo considerado los fundamentos para este procedimiento de arbitraje y los datos disponibles, el CVMP llegó a la conclusión de que los tiempos de espera para la carne y despojos de porcino tratados con los productos afectados deben modificarse según las recomendaciones y también es necesario limitar el volumen de inyección máximo por lugar de inyección para ofrecer una garantía de seguridad al consumidor.

El perfil global de beneficio y riesgo para los medicamentos veterinarios Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes sigue siendo positivo, con la condición de que se realicen las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto.

Motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que:

- El CVMP consideró que, sobre la base de los datos disponibles sobre la eliminación de residuos, se deben modificar los tiempos de espera para la carne y los despojos procedentes de los porcinos tratados y se requiere una limitación del volumen de inyección máximo por lugar de inyección con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores;
- el CVMP consideró que la relación riesgo/beneficio global es positiva para los medicamentos veterinarios afectados por este procedimiento, con la condición de que se realicen las modificaciones en la información sobre el producto;

El CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes indicados en el Anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

No administrar más de 5 ml en el mismo punto de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Carne: 18 días.

Etiquetado

7. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

No administrar más de 5 ml en el mismo punto de inyección.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Carne: 18 días.

Prospecto

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, VÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No administrar más de 5 ml en el mismo punto de inyección.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Carne: 18 días.