

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisteede ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Austria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Horvaatia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Küpros	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Taani	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Eesti	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Soome	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Läti	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Läti	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Leedu	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Leedu	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Norra	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Portugal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Sloveenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidjad	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rootsi	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	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	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperoon	40 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtte muutmise alused

Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Veterinaarravimid Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahus ja sarnased nimetused ning nende geneerilised ravimid on süstelahused, mis sisaldavad asaperooni 40 mg milliliitri kohta (mg/ml). Asaperoon on neuroleptiline rahusti, mida kasutatakse agressiivse käitumise raviks, emiste agressiivsuse ohjeldamiseks, stressi ennetamiseks, poegimisabi vajavate seisundite korral, premedikatsioonina lokaal- või üldanesteesia korral ning sigade enzootilise lihasdüstroofia palliatiivraviks.

Asaperooni süstelahust manustatakse sigadele ühekordse intramuskulaarse süstena soovitatavas annusevahemikus 0,4–2 mg asaperooni kehamassi kg kohta.

Esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohane taotlus, s.t geneeriline taotlus müügilooma saamiseks detsentraliseeritud menetluse alusel veterinaarravimile Sedanol 40 mg/ml sigade süstelahus; viiteliikmesriik oli Saksamaa (DE/V/0300/001/DC). Võrdlusravim on „Stresnil Injektionslösung für Schweine“ (edaspidi: Stresnil), mille turustaja on Lilly Deutschland GmbH ning millel on Saksamaal müügiluba alates 1979. aastast.

Olles läbi vaadanud võrdlusravimi Stresnil jääkide olemasolevad andmed ja et süstekoha kudedes esines viimasel tapmise ajahetkel (7 päeva pärast manustamist) ravimijääke üle kehtestatud jääkide piirnormi, ei saanud Saksamaa ja mõni muu liikmesriik kinnitada, et heakskiidetud 9-päevane keeluaeg on tarbijale ohutu. Saksamaale ei esitatud muid ravimijääkide ammendumise andmeid teaduslikult põhjendatud ohutu keeluaja määramiseks.

Lisaks märkis Saksamaa, et ravimi Stresnil ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite korral on ELi/EMP liikmesriigid kehtestanud sealihale ja söödavatele kudedele erinevad keeluajad (7–18 päeva).

Saksamaa leidis, et Euroopa Liidu tarbijate ohutuse kaitse huvides on läbi vaadata sealiha ja söödavate kudede keeluaegade piisavus ning Saksamaa tegi selles küsimuses esildise veterinaarravimite komiteele.

Seetõttu algatas Saksamaa 17. septembril 2019 Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite suhtes direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase menetluse. Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik ravimijääkide ammendumise olemasolevad andmed ning esitada soovitus ravitud sigadelt saadud liha ja söödavate kudede keeluaegade kohta.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Esitati asjaomaste ravimite koostise teave. Asjaomaste ravimite toimeaine kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis on sarnane. Abiainete koostist saab samuti käsitada põhimõtteliselt sarnasena.

Et ravimite koostised on väga sarnased ja neid manustatakse samas annuses, leidis veterinaarravimite komitee, et kõigi ravimite imendumine süstekohast on sarnane, ning seetõttu järeldas komitee, et selles esildises käsitletud veterinaarravimitele saab kehtestada ühtse keeluaja.

Ravimijääkide ammendumine sigadel

Veterinaarravimite komiteele esitati neli ravimijääkide ammendumise uuringut sigadel. Kolm uuringut tehti veterinaarravimiga Stresnil 40 mg/ml ja need kõik vastasid hea laboritava nõuetele. Üks uuring tehti radioaktiivselt märgistatud asaperooni sisaldava lahusega.

Lisaks esitati mõningaid kirjanduse andmeid, sealhulgas jääkide piirnormi aruanded.

1. uuring

Esitati andmed heale laboritavale vastavast ravimijääkide uuringust, mis tehti 2004. aastal sigadel ja milles kasutati 30 looma (15 kastreeritud isaslooma ja 15 emaslooma), kelle kehamass uuringu alguses oli 26,7–40,4 kg ning kes määrati ühte viiest katserühmast, milles igaühes oli 6 looma. Loomadele tehti üks intramuskulaarne Stresnili süst soovitatava maksimumannusega 2 mg asaperooni kehamassi kg kohta. Uuringus kasutatud loomad olid väiksemad, kui on soovitatud suunises VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, mis ei hõlma kogu loomade sihtpopulatsiooni, mistõttu kasutati väikseid süstemahtusid vahemikus 1,3–2,0 ml.

Koeproovid (maksa-, neeru-, lihaseproovid, looduslikus suhtes naha-/rasvkoe ning süstekoha proovid) võeti analüüsiks 1., 3., 5., 7. ja 14. päeval pärast annustamist (igas ajapunktis n = 6 looma, võrdne arv isas- ja emasloomi). Proovide massid vastasid suunise VICH GL48¹ soovitudele. Proove võeti siiski ainult süstekoha sisemusest, mitte ümbritsevatest kudedest.

Ravimijäägid kvantifitseeriti vedelikkromatograafia-tandemmassispektromeetria (LC-MS/MS) meetodiga, kasutades kõigi kudede ja mõlema aine (st asaperooni ja asaperooli) puhul määramispiiri (LOQ) 0,025 mg/kg. Jääkide piirnormi (100 µg/kg) ületavad ravimijääkide kontsentratsioonid mõõdeti ainult looduslikus suhtes naha-/rasvkoes 1. päeval pärast manustamist ning süstekohas 1., 3. ja 7. päeval pärast manustamist.

Seepärast, arvestades asjaolu, et süstekoha proov võeti ainult selle sisemusest, mitte ümbritsevatest kudedest, ja kasutatud loomad olid väiksemad, kui on soovitatud suunises VICH GL48¹ (mis ei hõlma kogu loomade sihtpopulatsiooni, põhjustades väikeste (1,3–2,0 ml) süstemahtude kasutamist), leidis komitee, et selle uuringu tulemused on seotud täpsemalt määratlemata määramatustega, millel võib olla potentsiaalne mõju keeluaja määramisele.

2. uuring

Esitati veel üks heale laboritavale vastav ravimijääkide ammendumise uuring, mis tehti 1992. aastal asjaomase veterinaarravimiga Stresnil.

Selles uuringus kasutati kokku 12 kastreeritud isast ja 12 emast belgia landrassi tõugu siga. 20 siga jagati 5 rühma (igas rühmas 2 isaslooma ja 2 emaslooma) ning neile süstiti intramuskulaarselt kaelapiirkonda uuringuainet (Stresnili kaubanduslik ravimvorm, mis sisaldas 40 mg/ml asaperooni) soovitatavas maksimumannuses 2 mg asaperooni kehamassi kg kohta (süstemahtud olid 4–4,8 ml). Ülejäänud 4 looma ei saanud ühtki uuringuainet ning neid kasutati kontrollina (üks neist loomadest tapeti uuringu esimesel päeval). Loomade mass oli isasloomadel 86–96 kg ja emasloomadel 79–86 kg.

Koeproovid (250 g reie-kakspealihasest, 100 g nahaalusest rasvkoest, 100 g nahka, 100 g pekki, kogu maks, mõlemad neerud ja süstekohaproov läbimõõduga 10 cm ja sügavusega 6 cm, 317–510 g) võeti 1., 2., 3., 5. ja 7. päeval pärast annustamist. Proove hoiti analüüsini temperatuuril alla –20 °C.

Kasutati valideeritud HPLC-UV (243 nm) meetodit ning asaperooni ja asaperooli määramispiir kõigis kudedes oli 25 µg/kg.

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](#)

Markerjääk oli teisel päeval pärast manustamist alla jääkide piirnormi (100 µg/kg) kõigis kudedes, v.a süstekohas. Süstekoha proovide üks väärtus oli viimase proovivõtu ajal (7 päeva pärast manustamist) veel üle jääkide piirnormi.

Komitee leidis, et selle uuringu tulemuste põhjal saab järeldada, et süstekoha kude on keeluaega määrav kude ning et maksimaalset süstemahtu tuleb piirata. Et üks süstekoha koe väärtustest oli viimase proovivõtu ajal (7 päeva pärast manustamist) siiski veel üle jääkide piirnormi, ei saa liha ja söödavate kudede usaldusväärset keeluaega selle uuringu põhjal määrata.

3. uuring

Kolmandas heale laboritavale vastavas ravimijääkide ammendumise uuringus katsetati Stresnili heakskiidetud ravimvormi ja katselist ravimvormi. Selle esildismenetluse jaoks peetakse asjakohaseks üksnes turustatava Stresnili jääkide ammendumist, seepärast kirjeldatakse allpool ainult neid tulemusi. Uuring avaldati 1999. aastal ning selles kasutati 30 looma.

Stresnili kaubandusliku ravimvormi uurimiseks valiti välja ainult 12 siga 30-st (massiga 20–30 kg saabumisel). 12-le kastreeritud isasele belgia landrassi tõugu seale süstiti intramuskulaarselt kaelapiirkonda asaperooni soovitatavas maksimumannuses 2 mg kehamassi kg kohta (vastavalt 1 ml Stresnilit kehamassi 20 kg kohta).

Koeproovid ($\approx$ 250 g reie-kakspealihasest, 100 g naha-/rasvkude, kogu maks, mõlemad neerud ja süstekohaproov (silindriline tükk läbimõõduga 10 cm ja sügavusega 6 cm)) võeti 7., 14. ja 21. päeval pärast annustamist ($n = 4$ siga iga ajapunkti kohta) ja proove hoiti analüüsini temperatuuril kuni $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Proove analüüsiti asaperooni ja selle metaboliidi asaperooli suhtes, kasutades valideeritud HPLC-UV meetodit, mõlema analüüdi määramispiir kõigis matriksites oli 25 µg/kg.

7 päeva pärast manustamist tuvastati jääkide piirnormi (100 µg/kg) ületav väärtus ainult ühes süstekoha proovis.

Selles uuringus kasutati väga väikse kehamassiga loomi (seepärast kasutati sigade süstimisel väikest süstemahtu), mis ei hõlma loomade sihtpopulatsiooni. Sigade kehamassi ravimi manustamise ajal ei kirjeldata uuringus selgelt (massi on mainitud ainult saabumisel, st 20–30 kg) ja seepärast ei ole kindel, mis ravimimahtusid tegelikult süstekohta manustati. Uuringus ei kirjeldata täpset tööde ajakava (eelkõige loomkatse faasis) ning süstekohta ümbritsevate kudede proove ei võetud.

Kokkuvõttes leidis veterinaarravimite komitee, et keeluaja määramisel tuleb arvestada eespool mainitud määramatusi.

4. uuring

1976. aastal tehtud radioaktiivse märgistusega uuringus süstiti 8-le seale (kehamassiga 15–25 kg) 4 mg/kg ^3H -asaperooni.

Koeproovid (maksa-, neeru-, lihase-, naha-, rasvkoe- ja süstekohaproovid) võeti 2, 24, 48 ja 72 tundi pärast manustamist ning neid analüüsiti jääkide olemuse ja radioaktiivsete jääkide üldkoguse suhtes.

Süstekoha proovitükkide suurus oli ligikaudu $2 \times 2 \times 10\text{ cm}$. Proove töödeldi söestamisega ning üldradoaktiivsus määrati ühikutes µg/g (ppm) ja protsendina manustatud annusest. Asaperooni ja asaperooli suurimate kontsentratsioonidega koed pärinesid süstekohast ja maksast.

See üsna vana uuring ei ole kooskõlas praeguste suunistega. See tehti asaperooni radioaktiivse ravimvormiga ning iga ajapunkti kohta tapeti ainult 2 looma. Lisaks manustati uuringuainet soovitatavast suuremas annuses, kuid süstemaht oli loomade väikse kehamassi tõttu suhteliselt väike.

Seetõttu on veterinaarravimite komitee arvamusel, et see uuring ei ole keeluaja määramiseks asjakohane.

Keeluaja määramine

Kokkuvõttes, arvestades ravimijääkide ammendumise olemasolevaid andmeid, määrab keeluaja arvutamist süstekoha kude. Veterinaarravimite komitee järeldas, et olemasolevate uuringute põhjal ei saa kasutada keeluaja määramiseks statistilist lähenemist. Vastavalt veterinaarravimite komitee suunistele söödavate kudede keeluaegade määramise kohta (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² tuleb statistilisest analüüsist kustutada tapmise ajapunktid, milles üle poole väärtustest olid alla määramispiiri. Selliselt toimides ei saa olemasolevaid andmekogumikke hinnata statistilise meetodiga.

Komitee nõustus alternatiivse meetodi kasutamisega, mis on kooskõlas veterinaarravimite komitee suunistega söödavate kudede keeluaegade määramise kohta² ja mille ~30% ohutusvahemik kajastab olemasolevate uuringute kõiki määramatusi (nt proovide kogumine ainult süstekoha sisemusest, väikse kehamassiga loomade kasutamine). Ohutusvahemikku peetakse vajalikuks ka seetõttu, et asaperooni aktsepteeritav päevadoos (ADI) põhineb farmakoloogilisel (nt akuutsel) näitajal. Selle meetodi põhjal on keeluaeg 18 päeva (esimene ajapunkt, kus kõik väärtused on alla jääkide piirnormi: 14. päev + ~30% ohutusvahemik).

Lisaks peab veterinaarravimite komitee vajalikuks piirata maksimaalset süstemahtu süstekoha kohta. Müügiloo hoidja tegi ettepaneku kasutada piirangut 5 ml, kuigi suurimate süstemahtudega uuring (tehti 1992) hõlmas ainult mahte vahemikus 4–4,8 ml. Veterinaarravimite komitee pidas seda väikest tuletust vastuvõetavaks, sest ajavahemik viimasest ajapunktist väärtustega üle jääkide piirnormi (7 päeva pärast manustamist) kuni järgmise tapmise ajapunktini (14 päeva pärast manustamist) annab täiendava ohutusvahemiku.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik olemasolevad jääkide andmed seoses veterinaarravimi Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimitega ja soovitada ravitud sigadelt saadud liha ning söödavate kudede asjakohased keeluajad.

Kasulikkuse hindamine

Kuigi esildismenetluses ei hinnatud konkreetselt asjaomaste ravimite efektiivsust sigadel, peetakse hinnatavaid ravimeid sigadel efektiivseks nende rahustava toime tõttu. Eri näidustuste soovitatavad asaperooni annused on vahemikus 0,4–2 mg kehamassi kg kohta.

Riskihindamine

Esildismenetluses ei hinnatud asjaomaste veterinaarravimite kvaliteeti, ohutust sihtloomadel, kasutajate ohutust ega keskkonnariski. Samuti ei hinnatud geneeriliste ravimite bioekvivalentsust, sest seda on juba tehtud vastavates müügiloo andmise menetlustes.

Veterinaarravimite komitee³ on asaperooni eelnevalt hinnanud, et määrata jääkide piirnormid. Aktsepteeritav päevadoos tuletati akuutsest farmakoloogiliselt täheldatavat toimet mitteavaldavast doosist (NOEL) väärtusega 0,08 mg kehamassi kg kohta ja ohutustegurist väärtusega 100, mis vastab aktsepteeritavale päevadoosile 0,8 µg kehamassi kg kohta (60 kg isiku puhul 48 µg). Kuna see

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](#)

aktsepteeritava päevadoos on määratud farmakoloogilise aktiivsuse alusel, kohaldatakse seda ainult farmakoloogiliselt aktiivsetele komponentidele (st asaperoon ja selle metaboliit asaperool).

Markerjääk on asaperooni ja asaperooli summeeritud kogus. Summeeritud asaperooni ja asaperooli jääkide piirnormid kõigis kudedes (lihas, nahk/rasvkude, maks ja neerud) on 100 µg/kg. Need jääkide piirnormid tekitavad teoreetiliselt päevase annuse 50 µg. Et see annus on väga ülehinnatud (põhineb halvimal stsenaariumil, kui asaperooli farmakoloogiline aktiivsus võrdub asaperooni omaga), on see kooskõlas aktsepteeritava päevaannusega 48 µg, kui isiku kehamass on 60 kg.

On tuvastatud risk seoses sealiha ja söödavate kudede keeluaegade heakskiidetud kestusega. Mõne veterinaarravimi puhul ei pruugi heakskiidetud keeluaeg olla piisav, et summeeritud asaperooni ja asaperooli jääkide sisaldus söödavates kudedes jääks alla jääkide piirnormi, põhjustades seega riski tarbijatele pärast nende ravimitega ravitud sigade süstekoha koe suukaudset manustamist.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Veterinaarravimite komitee leiab, et nende veterinaarravimitega ravitud loomadelt saadud toidu ja toiduainete tarbijate ohutuse tagamiseks tuleb Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimitega ravitud sigade liha ja söödavate kudede keeluaega muuta.

Sigadel ravimijääkide ammendumise andmete alusel on kõigi ravimite korral sealiha ja söödavate kudede tuletatud keeluaeg 18 päeva ning maksimaalne süstemaht süstekoha kohta 5 ml. Seda keeluaega ja maksimaalset süstemahtu süstekoha kohta peetakse piisavaks, et tagada tarbijate ohutus.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused

Selle esildismenetluse põhjusi ja olemasolevaid andmeid arvestades otsustas veterinaarravimite komitee, et tarbijate ohutuse tagamiseks tuleb asjaomaste ravimitega ravitud sigade liha ja söödavate kudede keeluaegu soovitatud viisil muuta ning et on vaja piirata maksimaalset süstemahu süstekoha kohta.

Veterinaarravimi Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee leidis jääkide ammendumise olemasolevate andmete alusel, et tarbijate ohutuse tagamiseks tuleb muuta ravitud sigade liha ja rupsi keeluaegu ning lisaks kehtestada maksimaalse süstemahu piirang süstekoha kohta;
- veterinaarravimite komitee leidis, et siinse menetlusega hõlmatud veterinaarravimite üldine kasulikkuse ja riski suhe on positiivne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Stresnil 40 mg/ml sigade süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III lisa

**Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe
asjakohaste lõikude muudatused**

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 5 ml ravimit.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Lihale ja söödavatele kudedele: 18 päeva.

Märgistus

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 5 ml ravimit.

8. KEELUAEG

Lihale ja söödavatele kudedele: 18 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 5 ml ravimit.

10. KEELUAEG

Lihale ja söödavatele kudedele: 18 päeva.