

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Belgique	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Croatie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Chypre	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
République tchèque	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
République tchèque	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Finlande	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Hongrie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Hongrie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Islande	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lettonie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lettonie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lituanie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Norvège	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60- 66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Slovaquie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Slovaquie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Slovénie	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Suède	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	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	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azapérone	40 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit

Résumé général de l'évaluation scientifique de Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcins et noms associés, ainsi que de leurs génériques (voir Annexe I)

1. Introduction

Les médicaments vétérinaires Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcins et noms associés, ainsi que leurs génériques sont des solutions injectables contenant 40 mg d'azapérone par mL. L'azapérone est un neuroleptique sédatif, utilisé pour le traitement des comportements agressifs, le contrôle de l'agressivité chez les truies, la prévention du stress, les troubles obstétricaux, en prémédication lors d'une anesthésie locale ou générale et pour le traitement palliatif de la dystrophie musculaire enzootique chez les porcins.

L'azapérone sous forme de solution injectable est administrée aux porcins par voie intramusculaire en une seule injection, à des doses recommandées allant de 0,4 à 2 mg d'azapérone par kilogramme de poids corporel (pc).

Une demande a été déposée au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir une demande générique d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure décentralisée pour le médicament vétérinaire Sedanol 40 mg/mL solution injectable pour porcins, l'Allemagne étant l'État membre de référence (DE/V/0300/001/DC). Le produit de référence est Stresnil Injektionslösung für Schweine (ci-après dénommé «Stresnil»), commercialisé par Lilly Deutschland GmbH et autorisé en Allemagne depuis 1979.

Après avoir examiné les données disponibles relatives aux résidus du produit de référence «Stresnil» et parce que la présence de résidus dans les tissus au site d'injection excédait les limites maximales de résidus (LMR) établies, lors du dernier jour d'abattage (7 jours après l'administration), l'Allemagne et certains autres États membres n'ont pas été en mesure de confirmer qu'un temps d'attente autorisé de 9 jours était sûr pour le consommateur. Aucune autre donnée sur la déplétion des résidus n'a été mise à la disposition de l'Allemagne pour établir un temps d'attente sûr scientifiquement justifié.

En outre, l'Allemagne a relevé que, pour Stresnil et noms associés, ainsi que leurs génériques, les États membres de l'UE/EEE avaient établi des temps d'attente différents pour la viande et les abats de porcins, à savoir entre sept et dix-huit jours.

L'Allemagne a considéré qu'afin de garantir la sécurité des consommateurs dans l'Union, il convient d'examiner si les temps d'attente pour la viande et les abats de porcins sont adéquats et elle a saisi le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP).

Le 17 septembre 2019, l'Allemagne a donc engagé une procédure conformément à l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcins et noms associés, ainsi que leurs génériques. Il a été demandé au CVMP d'examiner toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour la viande et les abats provenant de porcins traités.

2. Discussion des données disponibles

Composition qualitative et quantitative

Des informations concernant la composition des médicaments concernés ont été fournies. La composition qualitative et quantitative du principe actif des médicaments concernés est similaire. En outre, la composition des excipients peut être considérée comme essentiellement similaire.

Dans l'ensemble, le fait que les formulations des médicaments sont très similaires et qu'ils doivent être administrés à la même dose a amené le CVMP à considérer que tous les médicaments présentent une absorption similaire au site d'injection et à conclure qu'un temps d'attente commun pourrait être appliqué aux médicaments vétérinaires concernés par cette procédure de saisine.

Déplétion des résidus chez les porcins

Quatre études de déplétion des résidus menées sur les porcins ont été mises à la disposition du comité. Trois études ont été menées avec Stresnil 40 mg/mL, toutes conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Une étude a été menée avec une solution contenant de l'azapérone radiomarquée.

En outre, certaines données bibliographiques, y compris des rapports sur les LMR, ont été fournies.

Étude 1

Une étude de déplétion des résidus chez les porcins conforme aux BPL a été soumise. Elle a été réalisée en 2004 sur trente animaux (15 mâles castrés et 15 femelles), dont le poids corporel au début de l'étude était compris entre 26,7 et 40,4 kg et qui ont été affectés à l'un des cinq groupes d'essai, chacun composé de six animaux. Les animaux ont reçu une seule injection intramusculaire de Stresnil à la dose maximale recommandée de 2 mg d'azapérone par kilogramme de poids corporel. Les animaux utilisés étaient plus petits que ce qui était recommandé dans la ligne directrice VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, ce qui ne permet pas de couvrir la totalité de la population animale cible et s'est traduit par des volumes d'injection faibles allant de 1,3 à 2,0 mL.

Des échantillons tissulaires (foie, rein, muscle, peau/graisse dans des proportions naturelles et tissu au niveau du site d'injection) ont été prélevés pour analyse aux jours 1, 3, 5, 7 et 14 après l'administration (n = 6 animaux à chaque point dans le temps, nombre égal de mâles et de femelles). Les poids des échantillons étaient conformes aux recommandations de la ligne directrice VICH GL48¹. Cependant, seuls des échantillons carottés ont été prélevés au site d'injection et aucun échantillon périphérique n'a été prélevé.

Les résidus ont été quantifiés à l'aide d'une méthode de chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), avec une limite de quantification (LOQ) de 0,025 mg/kg pour tous les tissus et les deux substances, c'est-à-dire l'azapérone et l'azapérol. Des concentrations de résidus supérieures à la LMR (100 microgrammes/kg) n'ont été mesurées que dans les échantillons de peau/graisse (dans des proportions naturelles) au jour 1 après l'administration et au point d'injection aux jours 1, 3 et 7 après l'administration.

Par conséquent, compte tenu du fait que seuls des échantillons carottés ont été prélevés au site d'injection et qu'aucun échantillon périphérique ne l'a été, et étant donné que les animaux utilisés étaient plus petits que ce qui était recommandé dans la ligne directrice VICH GL48¹ (ne couvrant pas la totalité de la population animale cible, d'où de faibles volumes d'injection allant de 1,3 à 2,0 mL), le comité a estimé que les résultats de cette étude sont associés à certaines incertitudes qui n'ont pas été davantage définies et qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur la détermination du temps d'attente.

Étude 2

Une autre étude de déplétion des résidus conforme aux BPL a été soumise; elle a été menée en 1992, avec le médicament vétérinaire concerné, à savoir 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](#)

Au total, douze porcs mâles castrés et douze truies de race Landrace belge ont été inclus dans cette étude. Vingt porcins ont été répartis en cinq groupes (de deux mâles et deux femelles chacun) et ont reçu une injection intramusculaire dans le cou de la substance d'essai (formulation commerciale de Stresnil contenant 40 mg/mL d'azapérone) à la dose maximale recommandée de 2 mg d'azapérone par kilogramme de poids corporel (volumes d'injection allant de 4 à 4,8 mL). Les quatre animaux restants n'ont reçu aucune substance d'essai et ont servi de contrôle (l'un de ces animaux a été abattu le premier jour de l'étude). Le poids des animaux était compris entre 86 et 96 kg pour les mâles et entre 79 et 86 kg pour les femelles.

Des échantillons tissulaires (250 g de muscle de jambon, 100 g de graisse sous-cutanée, 100 g de peau, 100 g de lard, le foie entier, les deux reins et du tissu au niveau du site d'injection [10 cm de diamètre pour 6 cm de profondeur, 317-510 g]) ont été prélevés aux jours 1, 2, 3, 5 et 7 après l'administration. Les échantillons ont été conservés à une température inférieure à -20 °C jusqu'au moment de l'analyse.

Une méthode HPLC-UV (243 nm) valide a été utilisée et une LOQ validée de 25 microgrammes/kg pour l'azapérone et l'azapérol a été rapportée pour tous les tissus.

Le résidu marqueur était inférieur à la LMR (100 microgrammes/kg) deux jours après l'administration dans tous les tissus, à l'exception du site d'injection. Dans les échantillons prélevés au site d'injection, il reste encore une valeur supérieure à la LMR à la dernière date d'échantillonnage (7 jours après l'administration).

Le comité a estimé que, sur la base des résultats de cette étude, il peut être conclu que le tissu au site d'injection représente le tissu déterminant pour déterminer le temps d'attente et qu'une limitation du volume maximal d'injection est nécessaire. Cependant, étant donné qu'il existe encore une valeur supérieure à la LMR au dernier moment d'échantillonnage (7 jours après l'administration), dans le tissu au site d'injection, il est impossible de déterminer un temps d'attente fiable pour la viande et les abats à partir de cette étude.

Étude 3

Dans la troisième étude de déplétion des résidus conforme aux BPL qui a été soumise, la formulation autorisée de Stresnil a été testée en même temps qu'une formulation expérimentale. Seule la déplétion des résidus de Stresnil sous sa forme commercialisée est considérée comme pertinente pour cette procédure de saisine, et donc seuls ces résultats sont décrits ci-dessous. L'étude a été publiée en 1999 et a été menée sur trente animaux.

Pour l'étude de la formulation commerciale de «Stresnil», seuls 12 porcins ont été sélectionnés sur 30 animaux (pesant entre 20 et 30 kg à l'arrivée). Douze porcs mâles castrés de race Landrace belge ont reçu une injection intramusculaire dans le cou, à la dose maximale recommandée de 2 mg d'azapérone par kilogramme de poids corporel (correspondant à 1 mL de Stresnil par 20 kg de poids corporel).

Des échantillons tissulaires (≈250 g de muscle de jambon, 100 g de peau/graisse, le foie entier, les deux reins et du tissu au niveau du site d'injection [un cylindre de 10 cm de diamètre et de 6 cm de profondeur]) ont été prélevés aux jours 7, 14 et 21 après l'administration (n = 4 porcs par point dans le temps), et conservés à une température inférieure ou égale à -18 °C jusqu'au moment de l'analyse.

Les échantillons ont été analysés pour l'azapérone et son métabolite, l'azapérol, à l'aide d'une méthode HPLC-UV valide. La LOQ pour les deux analytes était de 25 microgrammes/kg dans toutes les matrices.

Des valeurs supérieures aux LMR (100 microgrammes/kg) n'ont été trouvées que dans un seul échantillon au site d'injection, sept jours après l'administration.

Les animaux inclus dans cette étude avaient un poids corporel très faible (les porcins n'ont donc reçu qu'un faible volume d'injection), ce qui ne couvre pas la population animale cible. Les poids des porcins au moment de l'administration du produit ne sont pas clairement décrits dans l'étude (les poids sont mentionnés à l'arrivée seulement, c'est-à-dire de 20 à 30 kg) et il est donc difficile de savoir quels volumes réels de produit ont été administrés au site d'injection. Le calendrier exact des travaux, notamment en phase animale, n'est pas décrit dans l'étude et aucun échantillon périphérique au site d'injection n'a été prélevé.

En conclusion, le CVMP a estimé que les incertitudes mentionnées ci-dessus doivent être prises en compte pour la détermination du temps d'attente.

Étude 4

Dans une étude radiomarkée menée en 1976, huit porcs (poids corporel de 15 à 25 kg) ont reçu une injection de 4 mg/kg d'azapérone ³H.

Des échantillons tissulaires (foie, rein, muscle, graisse et tissu au niveau du site d'injection) ont été prélevés 2, 24, 48 et 72 heures après l'administration et soumis à une analyse de la «nature des résidus» ainsi qu'à une analyse des «résidus radioactifs totaux».

La taille des échantillons au site d'injection était d'environ de 2 x 2 x 10 cm. Les échantillons ont été soumis à une combustion et la radioactivité totale a été déterminée en microgramme/g (ppm) ainsi qu'en pourcentage de la dose administrée. Les tissus présentant les plus fortes concentrations d'azapérone et d'azapérol provenaient du site d'injection et du foie.

Cette étude assez ancienne n'est pas conforme aux directives actuelles. Elle a été réalisée avec une formulation radioactive d'azapérone et seuls deux animaux ont été abattus à chaque point dans le temps. De plus, la substance testée a été administrée à une dose plus élevée que celle recommandée, bien que le volume d'injection fût relativement faible en raison du faible poids corporel des animaux. Par conséquent, le CVMP est d'avis que cette étude n'est pas pertinente pour la détermination du temps d'attente.

Détermination du temps d'attente

Globalement, à partir de toutes les données fournies sur la déplétion des résidus, on peut conclure que le tissu au site d'injection est déterminant pour le calcul du temps d'attente. Le CVMP a conclu que l'approche statistique ne peut pas être utilisée pour estimer un temps d'attente à partir des études fournies. Conformément à la ligne directrice du CVMP sur la détermination des temps d'attente pour les tissus comestibles (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², les dates d'abattage dont plus de la moitié des valeurs sont inférieures à la LOQ doivent être exclues de l'évaluation statistique. Les ensembles de données fournis ne peuvent dès lors être évalués selon l'approche statistique.

Le comité est convenu d'utiliser l'approche alternative, conformément à la ligne directrice du CVMP sur la détermination des temps d'attente pour les tissus comestibles², ainsi qu'une marge de sécurité d'environ 30 % pour tenir compte de toutes les incertitudes dans les études fournies (par exemple, prélèvement uniquement d'échantillons carottés, animaux de faible poids corporel). La marge de sécurité est également considérée comme nécessaire puisque la dose journalière admissible (DJA) pour l'azapérone est basée sur un critère d'efficacité pharmacologique (par exemple, aigu). Cette approche se traduirait par un temps d'attente de 18 jours [premier point dans le temps avec toutes les valeurs inférieures à la LMR [jour 14 + environ 30 % de marge de sécurité]].

De plus, le CVMP estime nécessaire de limiter le volume maximal d'injection par site d'injection. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé une limitation à 5 mL, bien que l'étude

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

portant sur les plus volumes d'injection les plus élevés (réalisée en 1992) ne couvre que des volumes de 4 à 4,8 mL. Le CVMP a estimé que cette légère dérivation est acceptable, car l'intervalle entre le dernier point dans le temps où les valeurs sont supérieures à la LMR (7 jours après l'administration) et la date d'abattage suivante (14 jours après l'administration) offre une marge de sécurité supplémentaire.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Il a été demandé au CVMP d'évaluer toutes les données disponibles sur les résidus pour le médicament à usage vétérinaire Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcins et noms associés, ainsi que pour leurs génériques, et de recommander les temps d'attente appropriés pour la viande et les abats provenant de porcins traités.

Évaluation des bénéfices

Si l'efficacité des médicaments concernés chez les porcins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les médicaments soumis à l'évaluation sont considérés comme efficaces chez les porcins pour leurs effets sédatifs. Les doses recommandées pour les différentes indications vont de 0,4 à 2 mg d'azapérone par kilogramme de poids corporel.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité pour l'animal cible, la sécurité pour l'utilisateur et le risque pour l'environnement des médicaments vétérinaires concernés n'ont pas été évalués dans le cadre de cette procédure de saisine. En outre, pour les médicaments génériques, la bioéquivalence n'a pas été évaluée, puisque cela avait déjà été fait dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché respectives.

L'azapérone a été précédemment évaluée par le CVMP³ afin de déterminer les LMR. La DJA a été calculée à partir d'une dose sans effet pharmacologique aigu (DSE) de 0,08 mg/kg de poids corporel et d'un facteur de sécurité de 100, ce qui correspond à une DJA de 0,8 microgramme/kg de poids corporel (équivalent à 48 microgrammes pour une personne de 60 kg). Cette DJA étant fixée sur la base de l'activité pharmacologique, elle s'applique uniquement aux substances pharmacologiquement actives (c'est-à-dire l'azapérone et le métabolite azapérol).

Le résidu marqueur est la somme de l'azapérone et de l'azapérol. Les LMR pour la somme de l'azapérone et l'azapérol sont de 100 microgrammes/kg dans tous les tissus (muscle, peau/graisse, foie et rein). Ces LMR se traduiront théoriquement par une dose journalière de 50 microgrammes. Cette dose étant largement surestimée (sur la base du scénario le plus pessimiste selon lequel l'activité pharmacologique de l'azapérol est égale à celle de l'azapérone), elle est compatible avec une DJA de 48 microgrammes pour une personne de 60 kg.

Un risque relatif à la durée des temps d'attente autorisés pour la viande et les abats de porcins a été identifié. Pour certains médicaments à usage vétérinaire, le temps d'attente autorisé pourrait être insuffisant pour permettre aux résidus de la somme d'azapérone et d'azapérol de tomber en dessous des LMR respectives dans des tissus comestibles, créant ainsi un risque pour les consommateurs après une ingestion orale de tissus prélevés au site d'injection chez des porcs traités par ces médicaments.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Pour garantir la sécurité des consommateurs de denrées alimentaires et de produits alimentaires dérivés d'animaux traités par ces médicaments vétérinaires, le CVMP a estimé que le temps d'attente

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

pour la viande et les abats de porcins traités par Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcins et noms associés, ainsi que par leurs génériques, devaient être modifiés.

Sur la base des données relatives à la déplétion des résidus chez les porcins, un temps d'attente de 18 jours pour la viande et les abats de porcins et une limitation du volume maximal d'injection à 5 mL par site d'injection ont été établis pour tous les médicaments. Ce temps d'attente et la limitation du volume maximal d'injection par site d'injection sont jugés adéquats pour garantir la sécurité des consommateurs.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Après avoir examiné les motifs de cette procédure de saisine et les données disponibles, le CVMP a conclu que les temps d'attente pour la viande et les abats provenant de porcins traités par les médicaments concernés devraient être modifiés comme recommandé et qu'une limitation du volume maximal d'injection par site d'injection est également nécessaire pour garantir la sécurité des consommateurs.

Le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments à usage vétérinaire Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcs et noms associés, ainsi que pour leurs génériques, demeure positif sous réserve des modifications des informations sur le produit recommandées.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- sur la base des données disponibles sur la déplétion des résidus, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour la viande et les abats provenant de porcins traités devraient être modifiés et qu'une limitation du volume maximal d'injection par site d'injection est également nécessaire pour garantir la sécurité des consommateurs;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des médicaments vétérinaires faisant l'objet de cette procédure demeure positif, sous réserve de modifications des informations sur le produit;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Stresnil 40 mg/mL solution injectable pour porcins et noms associés, ainsi que pour leurs génériques figurant à l'Annexe I, pour lesquels le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'Annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé des caractéristiques du produit

4.9 Posologie et voie d'administration

Ne pas administrer plus de 5 mL par site d'injection.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats: 18 jours.

Étiquetage

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Ne pas administrer plus de 5 mL par site d'injection.

8. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats: 18 jours.

Notice

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas administrer plus de 5 mL par site d'injection.

10. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats: 18 jours.