

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az
alkalmazás módjának és az egyes tagállamokban a
forgalomba hozatali engedély jogosultjainak felsorolása**

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Ausztria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Ausztria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Ausztria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Belgium	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Bulgária	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Bulgária	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Horvátország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Ciprus	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Cseh Köztársaság	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Cseh Köztársaság	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Dánia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Észtország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Finnország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Franciaország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Németország	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Németország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Németország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Görögország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Görögország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Magyarország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Magyarország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Izland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Írország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Írország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Olaszország	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Olaszország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Lettország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Lettország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Litvánia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Litvánia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulëms	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Hollandia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Hollandia	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Norvégia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Lengyelország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Lengyelország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Portugália	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Portugália	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Románia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Románia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Szlovákia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Szlovákia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Szlovénia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Spanyolország	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Svédország	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Egyesült Királyság	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás
Egyesült Királyság	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés	Intramuszkuláris alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját érintő módosítások indoklása

A Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek és kapcsolódó nevek, illetve generikus termékeik állatgyógyászati oldatos injekciók, amelyek milliliterenként 40 mg azaperont tartalmaznak. Az azaperon egy neuroleptikus szedatívum, amelyet agresszív viselkedés kezelésére, a kocák agressziójának kontrollálására, stressz megelőzésére, szülészeti állapotok kezelésére, helyi vagy általános anesztézia esetén premedikációként, valamint sertéseknél az enzootiás izomdisztrófia palliatív kezelésére alkalmaznak.

Az azaperont injekciós oldat formájában, egyszeri intramuszkuláris injekcióban adják be sertéseknek 0,4 mg–2 mg azaperon testtömeg-kilogrammonkénti javasolt dózisban.

Decentralizált eljárás keretében a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, vagyis generikus kérelmet nyújtottak be a Sedanol 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek állatgyógyászati készítmény vonatkozásában, amelyben Németország szerepelt referencia-tagállamként (DE/V/0300/001/DC). A referencia-készítmény a Lilly Deutschland GmbH által forgalmazott és Németországban 1979 óta engedélyezett Stresnil Injektionslösung für Schweine (a továbbiakban „Stresnil”).

A „Stresnil” referencia-készítményre vonatkozóan rendelkezésre álló maradékanyag-adatok áttekintését követően, és mivel az injekció beadásának helyén a maradékanyag-határértéket (MRL) meghaladó mennyiségben találtak maradékanyagot az utolsó vágási időpontban (7 nappal a beadás után), Németország és egyes tagállamok nem tudták megerősíteni, hogy a 9 napos engedélyezett élelmezés-egészségügyi várakozási idő biztonságos a fogyasztókra nézve. Egyéb maradékanyag-kiürülési adat nem állt rendelkezésre Németország számára a tudományosan megalapozott, biztonságos élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához.

Ezen túlmenően Németország megjegyezte, hogy a Stresnil és kapcsolódó nevek, valamint azok generikus termékei esetében az EU/EGT tagállamokban eltérő (hét és tizennyolc nap közötti) élelmezés-egészségügyi várakozási időket határoztak meg a serteshúsról és -belsősegre vonatkozóan.

Németország úgy vélte, hogy az Unióban a fogyasztók biztonságának védelme érdekében felül kell vizsgálni a serteshúsról és -belsősegre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket megfelelőségét, és az ügyet az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) elé terjesztette.

Ezért 2019. szeptember 17-én Németország a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti eljárást kezdeményezett a Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek és kapcsolódó nevek, valamint azok generikus termékei tekintetében. Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg a maradékanyag-kiürülésre vonatkozóan rendelkezésre álló összes adatot, és tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre a kezelt sertésekből származó hús és belsőség esetén.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Minőségi és mennyiségi összetétel

Rendelkezésre bocsátották az érintett készítmények összetételével kapcsolatos információkat, és az érintett készítmények hatóanyagának minőségi és mennyiségi összetétele hasonló. A segédanyagok összetétele is lényegében hasonlóan tekinthető.

Összességében elmondható, hogy a gyógyszerformák nagyon hasonlóak, valamint figyelembe véve azt a tényt, hogy ugyanolyan dózisban kell adagolni őket, a CVMP úgy ítélte meg, hogy minden készítmény hasonló felszívódást mutat az injekció beadási helyéről, és arra a következtetésre jutott, hogy közös élelmezés-egészségügyi várakozási idő alkalmazható a jelen betérjesztési eljárásban érintett állatgyógyászati készítményekre.

Maradékanyag-kiürülés sertéseknél

Négy, sertésekkel végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálatot bocsátottak a bizottság rendelkezésére. Három vizsgálatot a Stresnil 40 mg/ml készítménnyel végeztek, amelyek mindegyike megfelelt a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP). Egy vizsgálatot pedig radiojelzett azaperont tartalmazó oldattal végeztek.

Ezenfelül szakirodalmi adatokat, köztük MRL jelentéseket nyújtottak be.

1. vizsgálat

Benyújtották a 2004-ben sertésekkel, a GLP-nek megfelelően végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálat adatait; 30 állatot vizsgáltak (15 kasztrált hím és 15 nőtényt), amelyek testtömege a vizsgálat kezdetekor 26,7 kg–40,4 kg között volt, és az állatokat öt vizsgálati csoportba sorolták be, minden csoportba 6 állat jutott. Az állatoknak egyetlen intramuszkuláris Stresnil injekciót adtak, a legmagasabb javasolt azaperon dózisban: 2 mg/ttkg. A vizsgálatba bevont állatok kisebbek voltak a VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹ által javasoltnál, ami nem fedte le a teljes célállat-populációt, így alacsonyok voltak az injektált térfogatok: 1,3 ml–2,0 ml.

Szövetmintát (máj, vese, izom, bőr/zsír természetes arányban és az injekció beadási helyéről) vettek elemzésre 1, 3, 5, 7 és 14 nappal a beadás után (n = 6 állat minden időpontban, hímek és nőtények azonos számban). A minták tömege megfelelt a VICH GL 48 ajánlásainak¹. Azonban az injekció beadásának helyéről csak magmintát vettek, és nem vettek mintát a környező szövetekből.

A maradékanyagok mennyiségét folyadékkromatográfiás-tandem tömegspektrometriás (LC-MS/MS) módszerrel határozták meg, a kvantifikálási határérték (LOQ) minden szövetnél és mindkét anyag (azaperon és azaperol) esetében 0,025 mg/kg volt. Az MRL-t (100 µg/kg) meghaladó maradékanyag-koncentrációkat csak a (természetes arányú) bőr/zsír szövetben mértek a beadás utáni 1. napon és az injekció beadási helyén az 1., 3. és 7. napon.

Ezért, figyelembe véve, hogy az injekció beadási helyéről csak magmintát vettek, tehát a környező szövetekből nem vettek mintát, továbbá a VICH GL48 által ajánlott¹ kisebbek voltak a vizsgált állatok (így a vizsgálat nem fedte le a teljes célállat-populációt, és az injekciózási térfogatok alacsonyok voltak (1,3 ml–2,0 ml)), a bizottság úgy ítélte meg, hogy ennek a vizsgálatnak az eredményeihez bizonyos – tovább nem részletezett – bizonytalanságok társulnak, amelyek hatással lehetnek az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására.

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](#)

2. vizsgálat

Benyújtották egy másik, GLP-nek megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálat adatait is, amelyet 1992-ben végeztek az érintett Stresnil állatgyógyászati készítménnyel.

A vizsgálatba összesen tizenkét ivartalanított hím és tizenkét nőstény belga landrace sertést vontak be. Húsz sertést 5 csoportba osztottak (minden csoportba két hím és két nőstény került), és a nyakba beadott intramuszkuláris injekció formájában kapták a vizsgált készítményt (kereskedelmi forgalomban kapható Stresnil készítmény, amely milliliterenként 40 mg azaperont tartalmaz) a legmagasabb javasolt dózisban: 2 mg azaperon testtömeg-kilogrammonként (az injektált térfogat 4 ml–4,8 ml között volt). A fennmaradó négy állat nem kapott semmilyen vizsgálati készítményt, hanem kontrollként szolgált (ezek egyikét a vizsgálat első napján levágták). Az állatok tömege a hímek esetében 86 kg–96 kg, a nőstények esetében pedig 79 kg–86 kg volt.

A beadás után 1, 2, 3, 5 és 7 nappal vettek szövetmintát: 250 g combizom, 100 g szubkután zsír, 100 g bőr, 100 g zsír, teljes máj, mindkét vese, valamint szövet az injekció beadási helyéről (10 cm átmérővel és 6 cm mélységben, 317 g–510 g). A mintákat az elemzésig -20 °C alatt tárolták.

Egy validált HPLC-UV (243 nm) módszert alkalmaztak, és a validált LOQ az azaperon és az azaperol esetében minden szövetnél 25 µg/kg lett.

A jelző maradékanyag szintje a beadás után két nappal minden szövetben az MRL (100 µg/kg) alatt volt, kivéve az injekció beadásának helyéről vett mintákat. Az injekció beadási helyéről vett mintákban még volt egy érték, amely meghaladta az MRL-t a legutolsó mintavételi időpontban (7 nappal a beadás után).

A bizottság a vizsgálat eredményei alapján úgy ítélte meg, hogy az injekció beadási helyén lévő szövetnek van döntő szerepe az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásában, és hogy a maximális injektált térfogat korlátozására van szükség. Mivel azonban az injekció beadási helyén egy érték még a legkésőbbi mintavételi időpontban (7 nappal a beadás után) is meghaladta az MRL-t, ebből a vizsgálatból a húsról és belsőségekre vonatkozó megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt nem lehet megállapítani.

3. vizsgálat

A benyújtott harmadik, GLP-nek megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatban az engedélyezett gyógyszerformájú Stresnil készítményt egy kísérleti gyógyszerformával együtt vizsgálták. A jelen beterjesztési eljárás szempontjából csak a forgalomban lévő Stresnil maradékanyag-kiürülése releváns, ezért az alábbiakban csak az erre vonatkozó eredményeket közöljük. A vizsgálatot harminc állattal végezték, az eredményeket 1999-ben tették közzé.

A forgalomban lévő Stresnil készítmény vizsgálatára a 30 állatból 12 sertést választottak ki (amelyek érkezéskor 20 kg–30 kg közötti testtömegűek voltak). Tizenkét ivartalanított hím belga landrace sertés kapott intramuszkuláris injekciót a nyakba, az azaperon maximális javasolt adagjával, ami 2 mg/ttkg (ez 1 ml Stresnil-nek felel meg 20 ttkg-onként).

A beadás után 7, 14 és 21 nappal vettek szövetmintákat (n = 4 sertés/időpont), amelyeket az elemzésig -18 °C-on vagy az alatt tároltak (≈ 250 g combizom, 100 g bőr/zsír, a teljes máj, mindkét vese, továbbá az injekció beadási helyéről vett, henger alakú szövetminta [10 cm átmérővel 6 cm mélységben]).

A mintákat az azaperonra és a metabolitjára, az azaperolra vizsgálták egy validált HPLC-UV módszerrel, és mindkét analit esetében az LOQ 25 µg/kg volt az összes mátrixban.

Az MRL-t (100 µg/kg) meghaladó értékeket csupán egyetlen, az injekció beadási helyéről vett mintában mértek a beadás utáni 7. napon.

Az ebbe a vizsgálatba bevont állatok testtömege nagyon alacsony volt (ezért csak nagyon kis térfogatú injekciót kaptak), így a vizsgálat nem fedte le a teljes célállat-populációt. A vizsgálatban pontosan nem jegyezték fel a sertések testtömegét a készítmény beadásakor (csupán azt említik, hogy az állatok az érkezéskor 20 kg–30 kg között voltak), ezért nem lehet tudni, hogy ténylegesen mekkora térfogatot injektáltak a készítményből. A pontos ütemezést – különösen az állatkísérleti fázisban – nem írták le a vizsgálatban, és nem vettek mintát az injekció beadásának helyét körülvevő területről.

Ezek alapján a CVMP úgy vélte, hogy a fent említett bizonytalanságokat figyelembe kell venni az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásánál.

4. vizsgálat

Az 1976-ban radiojelzett készítménnyel végzett vizsgálatban nyolc sertésnek (15 kg–25 kg) 4 mg/kg ³H azaperont adtak injekcióban.

A beadás után 2, 24, 48 és 72 órával szövetmintákat vettek (máj, vese, izom, bőr, zsír, valamint az injekció beadási helye), majd a mintákat „a maradékanyag jellege” és „teljes radioaktív maradékanyag” elemzésnek vetették alá.

Az injekció beadásának helyéről vett minták kb. 2x2x10 cm méretűek voltak. A mintákat megégették, és a teljes radioaktivitást µg/g (ppm) formában, valamint a beadott dózis százalékos arányában határozták meg. Az azaperon és az azaperol legmagasabb koncentrációját az injekció beadási helyéről és a májból vett minták mutatták.

Ez a meglehetősen régi vizsgálat nem felel meg a jelenlegi irányelveknek. Az azaperon radioaktív formájával végezték, és időpontonként csupán két állatot vágtak le. Ezenkívül a vizsgált készítményt a javasoltnál magasabb dózisban alkalmazták, de az injekció térfogata az állatok alacsony testtömege miatt viszonylag alacsony volt. Ezért a CVMP azon a véleményen van, hogy ez a vizsgálat nem releváns az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározása szempontjából.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározása

Összességében, a benyújtott maradékanyag-kiürülési adatokból azt a következtetést lehet levonni, hogy az injekció beadási helye az a szövet, amely alapján meg kell határozni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt. A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a statisztikai megközelítés nem használható az élelmezés-egészségügyi várakozási idő becslésére a benyújtott vizsgálatokból. Az emberi fogyasztásra alkalmas szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározásáról szóló CVMP iránymutatással (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² összhangban a statisztikai értékelésből törölni kell azokat a vágási időpontokat, amelyeknél az értékek több mint fele az LOQ alatt van. Ezt megtéve a kialakuló adatsorok nem értékelhetők ki statisztikai módszerrel.

A bizottság egyetértett azzal, hogy az alternatív megközelítést alkalmazzák, összhangban az emberi fogyasztásra alkalmas szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározásáról szóló CVMP iránymutatással², valamint alkalmazni kell egy kb. 30%-os biztonsági hosszabbítást a benyújtott vizsgálatok bizonytalanságai miatt (pl. kizárólag magmintákat vettek, az állatoknak alacsony volt a testtömege). A biztonsági hosszabbítást azért is szükségesnek tartják, mert az azaperonra vonatkozó megengedett napi bevitel (ADI) értéke farmakológiai (pl. akut) végponton alapul. Ez a módszer 18 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezne: az első olyan időpont, amikor minden érték alacsonyabb az MRL-nél (ez a 14. nap) + kb. 30%-os biztonsági hosszabbítás.

Ezenfelül a CVMP szükségesnek tartja az injekció beadási helyenkénti maximális térfogatának korlátozását. A forgalombahozatali engedély jogosultja 5 ml-re történő korlátozást javasolt, bár a

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

legnagyobb injektált térfogatot alkalmazó (1992-ben végzett) vizsgálatban is csak 4–4,8 ml-es térfogatokat adtak be. A CVMP úgy vélte, hogy ez az enyhe eltérés elfogadható, mivel az utolsó olyan időpont, ahol még vannak MRL-t meghaladó értékek (a beadás után 7 nappal) és a következő levágási időpont (a beadás után 14 nappal) közötti időtartam további biztonsági hosszabbítást jelent.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja felül a Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek és kapcsolódó nevek, illetve generikus termékeik tekintetében rendelkezésre álló, maradékanyagokra vonatkozó összes adatot, és tegyen javaslatot a kezelt sertésekből származó húsról és belsőségekre vonatkozó megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási időkre.

Az előnyök értékelése

Bár a készítmények hatásosságát sertéseknél nem vizsgálták célzottan a jelen betérjesztés részeként, az értékelés alatt álló készítményeket hatásosnak tartják a sertéseknél előidézett szedatív hatásuk következtében. A különböző javallatok esetében a javasolt dózisok 0,4 mg és 2 mg azaperon/ttkg között mozognak.

Kockázatértékelés

A jelen betérjesztési eljárásban nem vizsgálták az érintett állatgyógyászati készítmények minőségét, a célállatfajok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, valamint a környezeti kockázatot. Továbbá a generikus készítmények esetében nem értékelték a biológiai egyenértékűséget, mivel ezt már a megfelelő forgalombahozatali engedélyezési eljárások keretében elvégezték.

A CVMP³ az azaperont az MRL-ek meghatározása céljából korábban értékelte. A megengedett napi bevitelt (ADI) 0,08 mg/ttkg-os akut farmakológiai hatásmentes szint (NOEL) és 100-as biztonsági tényező alapján származtatták, ami 0,8 µg/ttkg ADI-nek felel meg (60 kg-os személy esetében ez 48 µg). Mivel ezt az ADI-t farmakológiai aktivitás alapján határozták meg, csak a farmakológiai aktív összetevőkre (tehát az azaperonra és metabolitjára, az azaperolra) vonatkozik.

A jelző maradékanyag az azaperon és azaperol összege. Az azaperon és azaperol összegének MRL értéke minden szövetben 100 µg/kg (izom, bőr/zsír, máj és vese). Ezek az MRL értékek elméletileg 50 µg napi bevitelt fognak eredményezni. Mivel ez a bevitel nagymértékben túlbecsült (a legrossabb esetet feltételezve, amikor az azaperol farmakológiai aktivitása megegyezik az azaperonéval), ez 60 kg-os személy esetében 48 µg ADI-vel összeegyeztethető.

Kockázatot azonosítottak a serteshúsról és -belsőségekre vonatkozó engedélyezett élelmezés-egészségügyi várakozási időkre vonatkozóan. Egyes állatgyógyászati készítmények esetében a jelenleg engedélyezett élelmezés-egészségügyi várakozási idő elégtelen lehet ahhoz, hogy az azaperon és azaperol maradékanyagok az ehetséges szövetekben a megfelelő MRL alá csökkenjenek; ez kockázatot jelent a fogyasztók számára az említett termékekkel kezelt sertésekből, a beadás helyéről származó szövet elfogyasztása esetén.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

Az ezen állatgyógyászati készítményekkel kezelt állatokból származó élelmiszerek és élelmiszertermékek fogyasztóinak biztonsága érdekében a CVMP úgy vélte, hogy módosítani kell a Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek készítménnyel és kapcsolódó nevekkkel, illetve

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

generikus termékekkel kezelt sertések húrára és belsőségére vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

Sertésekre vonatkozó maradékanyag-kiürülési adatok alapján sertéshúsról és belsőségre 18 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt írtak elő, és a maximális injektálási térfogatot 5 ml-re korlátozták az összes készítmény esetében. Ez az élelmezés-egészségügyi várakozási idő és a beadási helyenkénti maximális injektálási térfogat korlátozása megfelelőnek tekinthető a fogyasztók biztonságának biztosításához.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A jelen betérjesztési eljárás indoklásának és a rendelkezésre álló adatoknak a mérlegelését követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az érintett készítményekkel kezelt sertésekből származó húsról és belsőségre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket a javasoltnak megfelelően módosítani kell, és a beadási helyenkénti maximális injektálási térfogat korlátozására is szükség van a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében.

A Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek és kapcsolódó nevek, illetve generikus termékek általános előny-kockázat profilja továbbra is pozitív, amennyiben elvégzik a kísérőiratok javasolt módosításait.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján a CVMP úgy vélte, hogy a kezelt sertésekből származó húsról és belsőségre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket módosítani kell, és a beadási helyenkénti maximális injektálási térfogat korlátozására van szükség a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében;
- a CVMP úgy vélte, hogy a jelen betérjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosításai esetén;

a CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek és kapcsolódó nevek, illetve generikus termékek forgalombahozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója,
a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek
módosításai**

A készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ne adjon be 5 ml-nél többet egy injektálási helyre.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Hús és belsőség: 18 nap.

Címkeszöveg

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Ne adjon be 5 ml-nél többet egy injektálási helyre.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)
--

Hús és belsőség: 18 nap.

Használati utasítás

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ne adjon be 5 ml-nél többet egy injektálási helyre.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Hús és belsőség: 18 nap.