

Viðauki I

**Nafnalisti, lyfjaform, styrkleiki lyfjavara til dýralækninga,
dýrategundir, íkomuleið, markaðsleyfishafar í
aðildarríkjunum**

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Austurríki	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Austurríki	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Austurríki	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Belgía	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Búlgaría	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Búlgaría	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Króatía	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Kýpur	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Tékkland	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Tékkland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Danmörk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Eistland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Finnland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Frakkland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Þýskaland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Þýskaland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Þýskaland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Grikkland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Grikkland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Ungverjaland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Ungverjaland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Ísland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Írland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Írland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Ítalía	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Ítalía	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Lettland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Lettland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Litháen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Litháen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulëms	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Holland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Holland	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Noregur	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Pólland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Pólland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Portúgal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60- 66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Portúgal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Rúmenía	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Rúmenía	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Slóvakía	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Slóvakía	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Slóvenía	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrategundir	Íkomuleið
Spánn	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Svíþjóð	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Bretland	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	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva
Bretland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Asaperón	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín	Notkun í vöðva

Viðauki II

Vísindalegar niðurstöður og grundvöllur fyrir breytingu á samantekt á eiginleikum vöru

Heildaryfirlit yfir vísindalegt mat á Stresnil 40 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín og tengd heiti, og almennar slíkar vörur (sjá viðauka I)

1. Inngangur

Lyfjavörurnar til dýralækninga, Stresnil 40 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín og tengd heiti, og almennar slíkar vörur eru inndælingarlausnir sem innihalda 40 mg asaperón fyrir hvern ml. Asaperón er róandi lyf, sem notað er til meðhöndlunar á árásargjarnri hegðun, til stjórnnunar á árásarhneigð í gyltum, til að fyrirbyggja streitu, í aðstæðum sem tengjast fæðingu, sem forlyf í staðdeyfinu eða svæfingu og fyrir meðferð til að lina þjáningar vegna smitandi vöðvarýrnunar í svínum.

Asaperón sem inndælingarlausn er gefin svínum með einni sprautu í vöðva í ráðlögðum skammti sem er allt frá 0,4 til 2 mg af asaperóni fyrir hvert kíló líkamsþyngdar (lþ).

Umsókn var lögð fram undir grein 13(1) í tilskipun 2001/82/EC, þ.e. almenn umsókn um markaðsleyfi undir sjálfstæðu leyfi fyrir lyfjavörur til dýralækninga Sedanol 40 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín, með Þýskaland sem aðildarríki tilvísunar (DE/V/0300/001/DC). Tilvísunarvaran er Stresnil Injektionslösung für Schweine (hér eftir nefnd „Stresnil“), markaðsett af Lilly Deutschland GmbH og viðurkennd í Þýskalandi síðan árið 1979.

Eftir að hafa farið yfir tiltæk afgangsgögn fyrir tilvísunarvöruna „Stresnil“ og þar sem að það var afgangur á vef sprautusvæðis sem var fyrir ofan hámarksgildi leifa á síðasta tímapunkti slátrunar (7 dögum eftir veitingu), þá hefur Þýskaland ásamt nokkrum öðrum aðildarríkjum ekki getað staðfest að 9 daga viðurkenndur biðtími til afurðanýtingar sé öruggur fyrir neytandann. Engin önnur gögn brotthvarfs leifa hafa verið gerð aðgengileg Þýskalandi til þess að staðfesta vísindalega réttlætanlegan öruggan biðtíma til afurðanýtingar.

Að auki hefur Þýskaland bent á að fyrir Stresnil og tengd heiti, og almennar slíkar vörur, þá hafa aðildarríki í ESB/EES staðfest mismunandi biðtíma til afurðanýtingar fyrir svínakjöt og innmat, þ.e. á milli sjö og átján daga.

Þjóðverjar töldu að það væru hagsmunir neytendaverndar í ESB að endurskoða hversu fullnægjandi biðtími til afurðanýtingar fyrir svínakjöt og innmat sé og vísuðu málinu til nefndar um lyfjavörur í dýralækningum (CVMP).

Þess vegna höfðu Þjóðverjar þann 17. september 2019 frumkvæði að aðgerð undir grein 35 af tilskipun 2001/82/EC, fyrir Stresnil 40 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín og tengd heiti, og almennar slíkar vörur. Óskað var eftir því að CVMP myndi endurskoða öll aðgengileg gögn um brotthvarf leifa og þann biðtíma til afurðanýtingar sem mælt er með vegna kjöts og innmatar sem nýttur er úr svínum sem hafa verið til meðferðar.

2. Umræða um tiltæk gögn

INNIHALDSLÝSING

Upplýsingar varðandi samsetningu þeirra vara sem urðu fyrir áhrifum var veitt og innihaldslýsing virkra efna þeirra vara sem eiga hlut að máli er svipuð. Einnig er hægt að líta á að samsetning bindiefna sé svipuð í meginatriðum.

Heilt á litið, þar sem framsetningin er mjög svipuð og sú staðreynd að að þær skulu vera veittar í sömu skammtastærðum, þá taldi dýrallyfjanefnd að allar vörur sýni svipaða upptöku frá sprautusvæði og

komst að þeirri niðurstöðu að almennum biðtíma til afurðanýtingar gæti verið beitt á lyfjavörur til dýralækninga sem eiga hlut að máli í þessum tilvísunaraðgerðum.

Brotthvarf leifa í svínum

Fjórar rannsóknir á brotthvarfi leifa í svínum voru gerðar aðgengilegar nefndinni. Premur rannsóknum var stjórnað með Stresnil 40 mg/ml og fylgdu allar góðum starfsvenjum við rannsóknir. Einni rannsókn var stjórnað með lausn sem innihélt geislamerkt asaperón.

Að auki voru einhver skrifleg gögn veitt, að meðtöldum skýrslum um hámarksgildi leifa.

Rannsókn 1

Rannsókn sem fylgdi góðum starfsvenjum við rannsóknir á brotthvarfi leifa í svínum var lögð fram, og stjórnað árið 2004 með því að nota þrjátíu dýr (15 geld karldýr og 15 kvendýr), með líkamsþyngd við upphaf rannsóknar á milli 26,7 og 40,4 kíló sem var úthlutað til eins af fimm prófunarhópum, sem samanstóð hver um sig af 6 dýrum. Dýrum voru gefin ein sprauta í vöðva af Stresnil í ráðlögðum hámarksskammti af 2 mg af asaperóni fyrir hvert kíló af líkamsþyngd. Dýrin sem voru notuð voru minni en ráðlagt var í VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, sem nær ekki yfir heildarmarkmið dýrastofns, sem skilaði sér í litlu magni innsprautunar frá 1,3-2,0 ml.

Vefjasýni (lifur, nýru, vöðvi, húð/fita í eðlilegum hlutföllum og sprautusvæði) fengust til greiningar við 1, 3, 5, 7 og 14 daga eftir að skammtur var gefinn (n = 6 dýr á hverjum tímapunkti, jafn mörg kvendýr og karldýr). Þyngd sýnanna var í samræmi við ráðleggingar í VICH GL 48¹. Samt sem áður voru einungis kjarnasýnum safnað frá sprautusvæði og engum aðliggjandi sýnum var safnað.

Leifarnar voru magngreindar með því að nota litskiljun í vökvaformi með aðferð einfaldrar röðunar í hóplitrófsgreiningu (LC-MS/MS) með takmörkun á mælingu (LOO) sem nemur 0,025 mg/kg fyrir alla vefi og bæði efni, þ.e. asaperón og asaperól. Styrkur leifa fyrir ofan hámarksgildi leifa (100 µg/kg) var einungis mældur í húð/fitu (í eðlilegum hlutföllum) á degi 1 eftir veitingu og á sprautusvæði á degi 1, 3 og 7 eftir veitingu.

Þ.a.l., með það í huga að einungis kjarnasýni fyrir sprautusvæði var tekið og engin aðliggjandi sýni voru tekin, og vegna þess að dýrin sem voru notuð voru minni en ráðlagt var í VICH GL 48¹ (sem nær ekki yfir heildarmarkmið dýrastofns, sem skilaði sér í litlu magni innsprautunar (1,3-2,0 ml), þá taldi nefndin að niðurstöður þessarar rannsóknar tengist einhverri óvissu sem ekki hefur verið skilgreind, með mögulegum áhrifum á ákvörðun um biðtíma til afurðanýtingar.

Rannsókn 2

Önnur rannsókn var veitt, sem fylgir góðum starfsvenjum við rannsóknir, og framkvæmd árið 1992 með viðkomandi lyfjavöru til dýralækninga, Stresnil.

Í heild voru tólf geld karldýr og tólf kvendýr af svínategund belgísks staðaryrkis innifalinn í þessari rannsókn. Tuttugu svínum var skipt í 5 hópa (með tveimur karldýrum og tveimur kvendýrum í hverjum hóp) og fengu þau sprautu með prófunarefninu í vöðva í hálsi (faglegur styrkleiki sem innihélt 40 mg af asaperóni fyrir hvern ml) í ráðlögðum hámarksskammti af 2 mg af asaperóni fyrir hvert kíló líkamsþyngdar (innsprautunarmagn var frá 4-4,8 ml). Þau fjögur dýr sem eftir voru fengu ekkert prófunarefni og þjónuðu tilgangi stjórnunar (einu af þessum dýrum var slátrað á fyrsta degi rannsóknar). Þyngd dýranna var á milli 86-96 kíló fyrir karldýr og á milli 79-86 kíló fyrir kvendýr.

Vefjasýnum (250 gr. af lærvöðva, 100 gr. af fitu undir húð, 100 gr. af húð, 100 gr. af svínafeiti, heil lifur, bæði nýru og sprautusvæði [10 cm að rúmmáli og 6 cm að dýpt, 317-510 gr] var safnað á 1, 2,

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](#)

3, 5 og 7 degi eftir að skammtur var gefinn. Sýnin voru öll geymd undir -20°C þangað til þau voru greind.

Staðfest HPLC-UV (243 nm) aðferð var notuð og staðfest takmörkun á mælingu var skýrt frá að væri 25 µg/kg fyrir asaperón og asaperól fyrir alla vefi.

Leifar merkisins voru fyrir neðan hámarksgildi leifa (100 µg/kg) tveimur dögum eftir að veiting átti sér stað í alla vefi, að undanskildu sprautusvæðinu. Í sýnum sprautusvæðis er enn eitt gildi fyrir ofan hámarksgildi leifa á nýjasta tímapunkti sýnatöku (7 dögum eftir veitingu).

Nefndin taldi, byggt á niðurstöðum þessarar rannsóknar, að það getur verið staðfest að vefir á sprautusvæði tákni þann biðtíma til afurðanýtingar sem ákvarðar vefi og að þörf sé á takmörkunum á hámarks sprautumagni. Samt sem áður, eftir vef sprautusvæðis, þá er enn eitt gildi fyrir ofan hámarksgildi leifa á nýjasta tímapunkti sýnatöku (7 dögum eftir veitingu), og að ekki sé hægt að ákvarða áreiðanlegan biðtíma til afurðanýtingar kjöts og innmats frá þessari rannsókn.

Rannsókn 3

Í þriðju rannsókn sem lögð far fyrir, sem fylgir góðum starfsvenjum við rannsóknir, er varðar brotthvarf leifa, var viðurkennd framsetning Stresnís prófuð saman með tilraunaframsetningu. Einungis það brotthvarf leifa Stresnís sem var markaðsett er talið skipta máli við tilvísunaraðgerð, og þ.a.l. eru einungis þeim niðurstöðum lýst hér fyrir neðan. Skýrt var frá rannsókninni árið 1999 og notuð voru þrjátíu dýr.

Fyrir rannsókn á faglegum styrkleika Stresnís, voru einungis 12 svín valin úr 30 dýrum (vigtuð á milli 20-30 kíló við komu). Tólf geld karldýr af svínategund belgísks staðaryrkis voru sprautuð í vöðva í hálsi, í ráðlögðu hámarksmagni af 2 mg af asaperóni fyrir hvert kíló líkamsþyngdar (sem samsvarar 1 ml af Stresnil fyrir hvert kíló líkamsþyngdar).

Vefjasýnum (≈ 250 grömm af lærvöðva, 100 grömm af húð/fitu, heil lifur, bæði nýru og sprautusvæði [hólkur sem er 10 cm að rúmmáli og 6 cm að dýpt]) var safnað við 7, 14 og 21 daga eftir skömmtun (n = 4 svín á hverjum tímapunkti), og geymd fyrir neðan -18°C þangað til greining fór fram.

Sýni voru greind fyrir asaperóni og myndefni þess asaperóli, með því að nota staðfesta HPLC-UV aðferð, og takmörkun á mælingu fyrir bæði greiniefni í yfir allan grunnmassa var 25 µg/kg.

Gildi fyrir ofan hámarksgildi leifa (100 µg/kg) fundust eingöngu í sýni sprautusvæðis 7 dögum eftir veitingu.

Dýrin sem voru tekin með í þessa rannsókn höfðu mjög lága líkamsþyngd (þ.e. svínin fengu einungis lágt magn innsprautunar), sem nær ekki yfir heildarmarkmið dýrastofnsins. Þyngd svína við tímabil veitingar vörunnar er ekki lýst í rannsókninni á skýran hátt (þyngdir eru nefndar einungis við komu, þ.e. 20-30 kíló) og þess vegna er það ekki skýrt hvert raunverulegt magn vörunnar er sem var veitt á sprautusvæðinu. Nákvæm tímaáætlun vinnu, sérstaklega á stigi dýra, er ekki lýst í rannsókninni og engum aðliggjandi sýnum í kringum sprautusvæðið var safnað.

Niðurstaðan er að CVMP taldi að taka skyldi tillit til þeirrar óvissu sem lýst er hér að ofan þegar ákvarðað er um biðtíma til afurðanýtingar.

Rannsókn 4

Í geislamerktri rannsókn sem stjórnað var árið 1976 voru átta svín (líkamsþyngd 15-25 kíló) sprautuð með 4 mg/kg ³H af asaperóni.

Vefjasýnum (lifur, nýru, vöðva, húð, fitu og sprautusvæði) var safnað 2, 24, 48 og 72 klukkutímum eftir veitingu, og háð greiningu á „eðli leifa“ ásamt greiningu á „geislavirkum heildarleifum“.

Sýni frá sprautusvæði voru u.þ.b. 2 x 2 x 10 cm. Sýni voru háð bruna og heildar geislavirkni var ákvörðuð sem µg/g (ppm) ásamt prósentuhlutfalli af veittum skammti. Vefirnir með hæsta styrkleika af asaperóni og asaperóli voru sprautusvæði og lifur.

Þessi heldur gamla rannsókn er ekki í samræmi við núverandi leiðbeiningarreglur. Henni var stjórnað með geislavirkri framsetningu á asaperóni og einungis tveimur dýrum var slátrað á hverjum tímapunkti. Þar að auki var prófunarhlutnum gefinn hærri skammtur heldur en mælt er með, en sprautumagn var tiltölulega lágt vegna lágrar líkamsþyngdar dýranna. Þ.a.l. er það skoðun CVMP að þessi rannsókn sé ekki viðeigandi þegar kemur að því að ákvarða biðtíma til afurðanýtingar.

Ákvörðun biðtíma til afurðanýtingar

Frá öllum gögnum um brotthvarf leifa sem í boði eru, er almennt hægt að komast að þeirri niðurstöðu að sprautusvæði sé sá vefur sem ákvarðar útreikning biðtíma til afurðanýtingar. CVMP komst að þeirri niðurstöðu að ekki sé hægt að nota tölfræðilega nálgun til þess að áætla biðtíma til afurðanýtingar frá þeim rannsóknnum sem í boði eru. Í samræmi við leiðbeiningarreglur CVMP um ákvörðun biðtíma afurðanýtingar fyrir vefi ætlaða til manneldis (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², skal eyða tímabilum slátrunar með meira en helming gildanna undir takmörkun á mælingu frá tölfræðilegu mati. Með því að gera það, þá geta þau gagnasett sem í boði eru ekki verið metin með því að nota tölfræðilega nálgun.

Nefndin samþykkti að nota aðra nálgun, í samræmi við leiðbeiningarreglur CVMP um ákvörðun á biðtíma til afurðanýtingar fyrir vefi ætlaða til manneldis², saman með ~30% öryggisbili til þess að taka til allrar óvissu í þeim rannsóknum sem í boði eru (þ.e. einungis kjarnasýnum er safnað, dýr með lága líkamsþyngd). Öryggisbilið er einnig talið nauðsynlegt þar sem viðunandi dagleg inntaka af asaperóni er byggð á lyfjafræðilegum (þ.e. aðkallandi) lokapunkti. Þessi nálgun myndi skila sér í 18 daga biðtíma til afurðanýtingar (fyrsti tímapunktur með öllum gildum undir hámarksgildum leifa (dagur 14 + ~30% öryggisbil)).

Að auki telur CVMP nauðsynlegt að takmarka hámarks sprautumagn fyrir hverja sprautu. MAH kynnti takmörkun að 5 ml, þrátt fyrir að rannsóknin með hæsta sprautumagnið (stjórnað árið 1992) nái einungis yfir magn 4-4,8 ml. CVMP taldi að þessi smávægilega afleiðsla sé ásættanleg, vegna þess að tímabilið á milli síðsta tímapunkts með gildum fyrir ofan hámarksgildi leifa (7 dagar eftir veitingu) og næsti tímapunktur slátrunar (14 dagar eftir veitingu) veiti aukið öryggistímabil.

3. Mat á ávinningi og áhættu

Inngangur

Þess var óskað við CVMP að þeir færu yfir öll aðgengileg gögn um brotthvarf leifa lyfjavörunnar til dýralækninga Stresnís 40 mg/ml stungulyf, lausn í svín og tengd heiti, og almennum slíkum vörum og að þeir myndu mæla með viðeigandi biðtíma til afurðanýtingar í kjöti og innmat sem kemur frá svínum sem hafa verið til meðferðar.

Mat á ávinningi

Á meðan áhrif þessara vara á svín hafa ekki verið sérstaklega metin sem hluti af þessari tilvísun, þá eru þessar vörur sem eru undir mati taldar vera skilvirkar í svínum vegna róandi áhrifa þeirra. Ráðlagðir skammtar fyrir mismunandi vísanir eru frá 0,4 til 2 mg af asaperóni fyrir hvert kíló líkamsþyngdar.

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

Áhættumat

Gæði, markmið um öryggi dýra, öryggi notenda og umhverfisáhætta vegna þessara lyfjavara til dýralækninga hafa ekki verið metnar í þessu tilvísanaferli. Enn frekar, fyrir almennar slíkar vörur, var lífjafngildi ekki metið, þar sem það var nú þegar búið að gera það innan viðkomandi markaðsleyfisferla.

Asaperón var áður metið af CVMP³ til þess að staðfesta hámarksgildi leifa. Viðunandi dagleg inntaka var fengin frá aðkallandi lyfjafræðilegu stigi sem hafði ekki áhrif, af 0,08 mg/kg á líkamsþyngd og öryggisþátt 100 í samræmi við viðunandi daglega inntöku af 0,8 µg/kg á líkamsþyngd (jafngildir 48 µg fyrir 60 kg manneskju). Þar sem þessi viðunandi daglega inntaka er stillt á grundvelli lyfjafræðilegrar virkni, þá á hún einungis við lyfjafræðilega virka íhluti (t.d. asaperón og myndefnið asaperól).

Leifar merkisins eru samtala asaperóns og asaperóls. Hámarksgildi leifa fyrir samtölu asaperóns og asaperóls er 100 µg/kg í öllum vefjum (vöðva, húð/fitu, lifur og nýrum). Þessi hámarksgildi leifa munu fræðilega skila sér í daglegri inntöku af 50 µg. Þar sem þessi inntaka er verulega ofmetin (byggt á verstu mögulegu útkomu ef að lyfjafræðileg virkni asaperóls er jöfn virkni asaperóns), þá samrýmist hún viðunandi daglegri inntöku af 48 µg fyrir manneskju sem er 60 kíló.

Borin hafa verið kennsl á áhættu varðandi lengd leyfilegs biðtíma til afurðanýtingar fyrir svín (kjöt og innmat). Vegna sumra lyfjavara til dýralækninga getur núverandi biðtími til afurðanýtingar verið ófullnægjandi til að leyfa leifum af samtölu asaperóns og asaperóls að komast niður fyrir viðkomandi hámarksgildi leifa í vefjum ætluðum til manneldis sem skapar þannig áhættu fyrir neytendur eftir neyslu á vef sprautusvæðis hjá svínum sem meðhöndluð hafa verið með þessum vörum.

Ráðstafanir til að stjórna og draga úr áhættu

Til þess að tryggja öryggi neytenda hvað varðar mat og matvæli sem fengin eru frá dýrum sem hafa verið meðhöndluð með þessum lyfjavörum til dýralækninga, hefur CVMP talið að breyta skuli biðtíma til afurðanýtingar á kjöti og innmat sem er meðhöndlaður með Stresnil 40 mg/ml stungulyf, lausn í svín og tengd heiti, og almennar slíkar vörur.

Byggt á gögnum um brotthvarf leifa í svínum, hefur fengist 18 daga biðtími til afurðanýtingar fyrir svínakjöt og innmat og 5 ml takmörkun á hámarks sprautumagni fyrir hvert sprautusvæði, og á það við allar vörur. Þessi biðtími til afurðanýtingar og takmarkanirnar á hámarks sprautumagni fyrir hvert sprautusvæði er talin fullnægjandi til þess að tryggja öryggi neytenda.

Mat og niðurstöður varðandi samband milli ávinnings og áhættu

Eftir að hafa skoðað grundvöll fyrir þessari tilvísunaraðgerð og þeirra gagna sem í boði voru, þá komst CVMP að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi biðtíma til afurðanýtingar fyrir kjöt og innmat frá svínum og meðhöndlaður með viðkomandi vörum eins og mælst er fyrir um, og að það sé einnig þörf á takmörkunum á hámarks sprautumagni fyrir hvert sprautusvæði til þess að sjá til þess að öryggi neytandans sé tryggt.

Í heildina er sambandið milli ávinnings og áhættu í lyfjavörum til dýralækninga Stresnil 40 mg/ml stungulyf, lausn í svín og tengd heiti, og almennra slíkra vara áfram jákvætt með fyrirvara um ráðlagðar breytingar á vöruupplýsingum.

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

Grundvöllur fyrir breytingu á samantekt á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli

þar sem

- byggt er á fyrirliggjandi gögnum um brotthvarf leifa taldi CVMP að biðtíma til afurðanýtingar fyrir kjöt og innmat sem kemur úr meðhöndluðum svínum ætti að vera breytt og að krefjast skyldi takmörkunar á hámarks sprautumagni fyrir hvert sprautusvæði til að tryggja neytendaöryggi;
- CVMP taldi að sambandið milli ávinnings og áhættu fyrir lyfjavörur til dýralækninga undir þessu verklagi væri áfram jákvætt með fyrirvara um breytingu á vöruupplýsingum;

CVMP hefur mælt með breytingu á markaðsleyfum fyrir Stresnil 40 mg/ml stungulyf, lausn í svín og tengd heiti, og almennum slíkum vörum eins og vísað er til í Viðauka I þar sem samantektin á eiginleikum vörunnar, merkingum og fylgiseðli pakkans eru tilgreind í Viðauka III.

Viðauki III

Breytingar á tilheyrandi hlutum samantektar á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.9 Magn lyfjagjafar og íkomuleiðir lyfjagjafar

Veitið ekki meira en 5 ml fyrir hvert sprautusvæði.

4.11 Biðtími til afurðanýtingar

Kjöt og innmatur: 18 dagar.

Merkingar

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Veitið ekki meira en 5 ml fyrir hvert sprautusvæði.

8. BIÐTÍMI TIL AFURÐANÝTINGAR

Kjöt og innmatur: 18 dagar.

Fylgiseðill

8. SKAMMTUR HVERRAR TEGUNDAR, ÍKOMULEIÐIR OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Veitið ekki meira en 5 ml fyrir hvert sprautusvæði.

10. BIÐTÍMI TIL AFURÐANÝTINGAR

Kjöt og innmatur: 18 dagar.