

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Austria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Belgio	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Bulgaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Bulgaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Croazia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Cipro	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Repubblica Ceca	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Repubblica Ceca	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Danimarca	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Estonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Finlandia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Francia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Germania	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Germania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Germania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Grecia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Grecia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Ungheria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Ungheria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Islanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Irlanda	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Irlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Italia	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Italia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Lettonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Lettonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Lituania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Lituania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Paesi Bassi	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Paesi Bassi	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Norvegia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Polonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Polonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Portogallo	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Portogallo	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Romania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Romania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Slovacchia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Slovacchia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Slovenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Spagna	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Svezia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Regno Unito	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	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare
Regno Unito	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperone	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini	Uso intramuscolare

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sintesi generale della valutazione scientifica di Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici (vedere Allegato I)

1. Introduzione

I medicinali veterinari Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, sono soluzioni iniettabili contenenti 40 mg di azaperone per ml. L'azaperone è un sedativo neurolettico, utilizzato per il trattamento di comportamento aggressivo, controllo dell'aggressione nelle scrofe, prevenzione dello stress, condizioni ostetriche, come premedicazione in caso di anestesia locale o generale e per il trattamento palliativo della distrofia muscolare enzootica nei suini.

L'azaperone in forma di soluzione iniettabile è somministrato ai suini in un'unica iniezione intramuscolare a dosi raccomandate comprese tra 0,4 e 2 mg di azaperone per kg di peso corporeo.

È stata presentata una domanda ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ossia una domanda generica di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura decentrata per il medicinale veterinario Sedanol 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini, con la Germania in qualità di Stato membro di riferimento (DE/V/0300/001/DC). Il prodotto di riferimento è Stresnil Injektionslösung für Schweine (d'ora in poi denominato "Stresnil"), commercializzato da Lilly Deutschland GmbH e autorizzato in Germania dal 1979.

Dopo aver esaminato i dati sui residui disponibili per il prodotto di riferimento "Stresnil" e poiché nel tessuto del sito di iniezione erano presenti residui che superavano il limite massimo di residui (LMR) stabilito nell'ultimo punto temporale di macellazione (7 giorni dopo la somministrazione), la Germania e alcuni altri Stati membri non hanno potuto confermare che il tempo di attesa autorizzato di 9 giorni sia sicuro per i consumatori. Nessun altro dato sulla deplezione dei residui è stato messo a disposizione della Germania affinché determinasse un tempo di attesa sicuro scientificamente giustificato.

Inoltre, la Germania ha osservato che per Stresnil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, gli Stati membri in tutta l'UE e nel SEE hanno stabilito diversi tempi di attesa per carne e visceri di suino, ossia tra sette e diciotto giorni.

Al fine di proteggere la sicurezza dei consumatori dell'Unione europea, la Germania ha ritenuto necessario riesaminare l'adeguatezza dei tempi di attesa per carne e visceri di suino e ha rinviato la questione al comitato per i medicinali veterinari (CVMP).

Pertanto, il 17 settembre 2019, la Germania ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici. Il CVMP è stato invitato a riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui e a fornire una raccomandazione sui tempi di attesa per carne e visceri provenienti da suini trattati.

2. Discussione dei dati disponibili

Composizione qualitativa e quantitativa

Sono state presentate informazioni in merito alla composizione dei prodotti interessati e la composizione qualitativa e quantitativa del principio attivo dei prodotti in questione è simile. Anche la composizione degli eccipienti può essere considerata essenzialmente simile.

In generale, poiché le formulazioni sono molto simili e devono essere somministrate alla stessa dose, il CVMP ha considerato che tutti i prodotti mostrano un assorbimento simile dal sito di iniezione e ha concluso che ai medicinali veterinari interessati da questa procedura di deferimento potrebbe essere applicato un tempo di attesa comune.

Deplezione dei residui nei suini

Sono stati messi a disposizione del comitato quattro studi sulla deplezione dei residui nei suini. Tre studi sono stati condotti con Stresnil 40 mg/ml, tutti in conformità con la buona pratica di laboratorio (BPL). Uno studio invece è stato condotto con una soluzione contenente azaperone radiomarcato.

Sono stati inoltre forniti alcuni dati di letteratura, comprese relazioni sui LMR.

Studio 1

È stato presentato uno studio della deplezione dei residui nei suini, conforme alla BPL, condotto nel 2004 su trenta animali (15 maschi castrati e 15 femmine), con un peso corporeo all'inizio dello studio compreso tra 26,7 e 40,4 kg, assegnati a uno di cinque gruppi sperimentali, ciascuno comprendente 6 animali. Agli animali è stata somministrata un'unica iniezione intramuscolare di Stresnil alla dose massima raccomandata di 2 mg di azaperone per kg di peso corporeo. Gli animali utilizzati erano di dimensioni inferiori rispetto a quelle raccomandate nella VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, non comprendendo così l'intera popolazione animale di destinazione, da cui derivano volumi di iniezioni esigui compresi tra 1,3 e 2,0 ml.

Sono stati ottenuti campioni di tessuto (fegato, rene, muscolo, cute/grasso in proporzioni naturali e sito di iniezione) da analizzare 1, 3, 5, 7 e 14 giorni dopo la somministrazione (n = 6 animali per ciascun punto temporale, numero uguale di maschi e femmine). Il peso dei campioni era in conformità con le raccomandazioni della VICH GL48¹. Tuttavia, sono stati raccolti solo campioni dal centro del sito di iniezione e non campioni dalle zone circostanti.

I residui sono stati quantificati utilizzando un metodo di cromatografia liquida abbinata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) con un limite di quantificazione (LOQ) di 0,025 mg/kg per tutti i tessuti ed entrambe le sostanze, ossia azaperone e azaperolo. Concentrazioni di residui sopra l'LMR (100 µg/kg) sono state misurate solo in cute/grasso (in proporzioni naturali) 1 giorno dopo la somministrazione e nel sito di iniezione 1, 3 e 7 giorni dopo la somministrazione.

Pertanto, tenendo in considerazione che è stato prelevato solo un campione dal centro del sito di iniezione e nessun campione dalle zone circostanti, e poiché gli animali utilizzati erano di dimensioni inferiori a quelle raccomandate nella VICH GL48¹ (non comprendendo così l'intera popolazione animale di destinazione, da cui derivano volumi di iniezioni esigui [1,3-2,0 ml]), il comitato ha ritenuto che i risultati di questo studio siano associati ad alcune incertezze non definite ulteriormente con un potenziale impatto sulla determinazione del tempo di attesa.

Studio 2

È stato presentato un altro studio sulla deplezione dei residui conforme alla BPL, condotto nel 1992 con il medicinale veterinario Stresnil in questione.

In questo studio sono stati inclusi in totale dodici suini maschi castrati e dodici femmine Landrace belga. Venti suini sono stati divisi in 5 gruppi (ciascuno con due maschi e due femmine) e hanno ricevuto un'iniezione intramuscolare nel collo della sostanza di prova (formulazione commerciale di Stresnil contenente 40 mg di azaperone per ml) alla dose massima raccomandata di 2 mg di azaperone per kg di peso corporeo (i volumi di iniezione erano compresi tra 4 e 4,8 ml). I quattro animali restanti

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](#)

non hanno ricevuto alcuna sostanza di prova e hanno svolto funzione di controllo (uno di questi animali è stato macellato al primo giorno dello studio). Il peso degli animali era compreso tra 86 e 96 kg per i maschi e tra 79 e 86 kg per le femmine.

I campioni di tessuto (250 g di muscolo della coscia, 100 g di grasso sottocutaneo, 100 g di cute, 100 g di lardo, l'intero fegato, entrambi i reni e il sito di iniezione [10 cm di diametro e 6 cm di profondità, 317–510 g] sono stati raccolti 1, 2, 3, 5 e 7 giorni dopo la somministrazione. I campioni sono stati conservati a una temperatura inferiore a -20 °C fino al momento dell'analisi.

È stato utilizzato un metodo convalidato di cromatografia liquida ad alta risoluzione e rivelatore UV (HPLC-UV) (243 nm) ed è stato riferito un LOQ convalidato di 25 µg/kg per l'azaperone e l'azaperolo per tutti i tessuti.

Due giorni dopo la somministrazione, il residuo marcatore era inferiore all'LMR (100 µg/kg) in tutti i tessuti, a eccezione del sito di iniezione. Nei campioni dei siti di iniezione, è ancora presente un valore superiore all'LMR all'ultimo punto temporale (7 giorni dopo la somministrazione).

Il comitato ha ritenuto che, in base ai risultati di questo studio, si possa concludere che il tessuto del sito di iniezione rappresenti il tessuto che determina il tempo di attesa e che sia necessaria una restrizione del volume di iniezione massimo. Tuttavia, poiché un valore nel tessuto del sito di iniezione è ancora superiore all'LMR all'ultimo punto temporale di campionamento (7 giorni dopo la somministrazione), da questo studio non è possibile determinare un tempo di attesa affidabile per carne e visceri.

Studio 3

Nel terzo studio sulla deplezione dei residui conforme alla BPL presentato, la formulazione autorizzata Stresnil è stata testata insieme a una formulazione sperimentale. Solo la deplezione dei residui di Stresnil nella forma immessa in commercio è ritenuta pertinente a questa procedura di deferimento e pertanto di seguito sono descritti solo quei risultati. Lo studio è stato condotto nel 1999 su trenta animali.

Ai fini dello studio della formulazione commerciale di "Stresnil", sono stati selezionati solo 12 suini su 30 (dal peso compreso tra 20 e 30 kg all'arrivo). Dodici suini castrati Landrace belga hanno ricevuto un'iniezione intramuscolare nel collo, alla dose massima raccomandata di 2 mg di azaperone per kg di peso corporeo (corrispondente a 1 ml di Stresnil per 20 kg di peso corporeo).

I campioni di tessuto (≈ 250 g di muscolo della coscia, 100 g di cute/grasso, l'intero fegato, entrambi i reni e il sito di iniezione [cilindro di 10 cm di diametro e 6 cm di profondità]) sono stati raccolti 7, 14 e 21 giorni dopo la somministrazione (n = 4 maiali per punto temporale) e conservati a una temperatura uguale o inferiore a -18 °C fino al momento dell'analisi.

I campioni sono stati analizzati per l'azaperone e il suo metabolita azaperolo utilizzando un metodo HPLC-UV convalidato e il limite di quantificazione per entrambi gli analiti in tutte le matrici è stato di 25 µg/kg.

Sono stati registrati valori superiori ai LMR (100 µg/kg) solo in un campione del sito di iniezione 7 giorni dopo la somministrazione.

Gli animali inclusi in questo studio avevano un peso corporeo molto basso (e pertanto i suini avevano ricevuto solo un basso volume di iniezione) e quindi non rappresentativo della popolazione animale di destinazione. Il peso dei suini al momento della somministrazione del prodotto non è descritto con precisione nello studio (si menziona solo il peso all'arrivo, ossia 20–30 kg) e pertanto non è chiaro quali volumi effettivi di prodotto siano stati somministrati nel sito di iniezione. Il calendario esatto dei

lavori, soprattutto nella fase animale, non è descritto nello studio e non sono stati raccolti campioni della zona circostante il sito di iniezione.

In conclusione, il CVMP ha ritenuto che le incertezze summenzionate debbano essere tenute in considerazione per la determinazione del tempo di attesa.

Studio 4

In uno studio radiomarcato condotto nel 1976, a otto suini (di peso corporeo tra 15 e 25 kg) sono stati iniettati 4 mg/kg di ³H azaperone.

I campioni di tessuto (fegato, rene, muscolo, cute, grasso e sito di iniezione) sono stati raccolti 2, 24, 48 e 72 ore dopo la somministrazione e sottoposti a un'analisi sulla "natura dei residui" nonché a un'analisi dei "residui radioattivi totali".

Le dimensioni dei campioni del sito di iniezione erano di circa 2 x 2 x 10 cm. I campioni sono stati sottoposti a combustione e sono state determinate la radioattività totale in µg/g (ppm) e la percentuale di dose somministrata. I tessuti con le maggiori concentrazioni di azaperone e azaperolo erano il sito di iniezione e il fegato.

Questo studio piuttosto datato non è conforme alle linee guida attuali. È stato condotto con una formulazione radioattiva di azaperone e sono stati macellati solo due animali per punto temporale. Inoltre, la sostanza di prova è stata somministrata a una dose superiore a quella raccomandata, ma il volume di iniezione era relativamente basso a causa del basso peso corporeo degli animali. Pertanto, il CVMP è dell'opinione che questo studio non sia pertinente per la determinazione del tempo di attesa.

Determinazione del tempo di attesa

Complessivamente, da tutti i dati sulla deplezione dei residui presentati, si può concludere che il sito di iniezione è il tessuto che determina il calcolo del tempo di attesa. Il CVMP ha concluso che il criterio statistico non possa essere utilizzato per stimare un tempo di attesa dagli studi presentati. In conformità con la linea guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², i punti temporali della macellazione con oltre metà dei valori inferiori al limite di quantificazione devono essere rimossi dalla valutazione statistica. In questo modo, i set di dati forniti non possono essere valutati utilizzando il criterio statistico.

Il comitato ha convenuto di utilizzare il criterio alternativo, in sintonia con la linea guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili², insieme a una tollerabilità di sicurezza di circa il 30% per giustificare tutte le incertezze negli studi presentati (ad esempio, solo i campioni del centro raccolti, animali con basso peso corporeo). Anche la tollerabilità di sicurezza è ritenuta necessaria, perché la dose giornaliera ammissibile (DGA) per l'azaperone si basa su un endpoint farmacologico (ad es. acuto). Questo criterio comporterebbe un tempo di attesa di 18 giorni (primo punto temporale con tutti i valori inferiori all'LMR [giorno 14 + ~30% di tollerabilità di sicurezza]).

Inoltre, una limitazione del volume di iniezione massimo per sito di iniezione è considerata necessaria dal CVMP. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una restrizione a 5 ml, benché lo studio con i volumi di iniezione massimi (condotto nel 1992) comprenda solo volumi compresi tra 4 e 4,8 ml. Il CVMP ha ritenuto accettabile questa leggera deviazione, poiché il tempo intercorso tra l'ultimo punto temporale con valori superiori all'LMR (7 giorni dopo la somministrazione) e il punto temporale di macellazione successivo (14 giorni dopo la somministrazione) fornisce una tollerabilità di sicurezza aggiuntiva.

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

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

Il CVMP è stato invitato a riesaminare tutti i dati disponibili sui residui per i medicinali veterinari Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, e a raccomandare adeguati tempi di attesa per carne e visceri provenienti da suini trattati.

Valutazione del beneficio

Sebbene l'efficacia dei prodotti interessati nei suini non sia stata valutata in modo specifico nell'ambito del presente deferimento, i prodotti in esame sono ritenuti efficaci nei suini per i loro effetti sedativi. Le dosi raccomandate per le diverse indicazioni terapeutiche variano tra 0,4 e 2 mg di azaperone per kg di peso corporeo.

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori e il rischio ambientale per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati nella presente procedura di deferimento. Inoltre, per i prodotti generici, non è stata valutata la bioequivalenza, poiché tale valutazione era già stata effettuata nell'ambito delle rispettive procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'azaperone era stato valutato in precedenza dal CVMP³ ai fini della determinazione dei LMR. La DGA era stata derivata da una dose senza effetto osservato (NOEL) farmacologico acuto di 0,08 mg/kg di peso corporeo e un fattore di sicurezza di 100, corrispondente a una DGA di 0,8 µg/kg di peso corporeo (equivalente a 48 µg per una persona di 60 kg). Poiché questa DGA è determinata sulla base dell'attività farmacologica, si applica solo ai componenti farmacologicamente attivi (ossia azaperone e il metabolita azaperolo).

Il residuo marcatore è il totale di azaperone e azaperolo. I LMR per il totale di azaperone e azaperolo sono pari a 100 µg/kg in tutti i tessuti (muscoli, cute/grasso, fegato e rene). Questi LMR comporteranno, in via teorica, un'assunzione quotidiana di 50 µg. Poiché tale assunzione è ampiamente sovrastimata (in base alla peggiore delle ipotesi, ossia che l'attività farmacologica dell'azaperolo sia uguale a quella dell'azaperone), è compatibile con la DGA di 48 µg per una persona di 60 kg.

È stato individuato un rischio che riguarda la durata dei tempi di attesa autorizzati per carne e visceri di suino. Per alcuni medicinali veterinari il periodo di attesa autorizzato potrebbe non essere sufficiente per consentire ai residui del totale di azaperone e azaperolo di scendere al di sotto del rispettivo LMR nei tessuti commestibili, comportando così un rischio per i consumatori a seguito di assunzione orale del tessuto del sito di iniezione dei suini trattati con i suddetti prodotti.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Per assicurare la sicurezza dei consumatori di cibo e prodotti alimentari derivati da animali trattati con questi medicinali veterinari, il CVMP ha ritenuto che il tempo di attesa per carne e visceri di suini trattati con Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, debba essere modificato.

Sulla base dei dati sulla deplezione dei residui nei suini, per tutti i prodotti sono stati derivati un tempo di attesa per carne e visceri di suino di 18 giorni e una limitazione del volume di iniezione massimo a

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

5 ml per sito di iniezione. Tale tempo di attesa e la restrizione del volume massimo di iniezione per sito di iniezione sono ritenuti adeguati per garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischio/beneficio

Dopo aver considerato i motivi di questa procedura di deferimento e i dati disponibili, per garantire la sicurezza dei consumatori, il CVMP ha concluso che i tempi di attesa per carne e visceri derivanti da suini trattati con i prodotti in questione debbano essere modificati come da raccomandazione e che sia necessaria anche una limitazione del volume di iniezione massimo per sito di iniezione.

Il rapporto rischio/beneficio complessivo dei medicinali veterinari Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Considerato che

- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per carne e visceri derivati da suini trattati debbano essere modificati e che sia necessaria anche una limitazione del volume di iniezione massimo per sito di iniezione per garantire la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha ritenuto favorevole il rapporto rischio/beneficio complessivo dei medicinali veterinari ai sensi di questa procedura, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Non somministrare più di 5 ml per sito di iniezione.

4.11 Tempo(i) di attesa

Carne e visceri: 18 giorni.

Etichettatura

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non somministrare più di 5 ml per sito di iniezione.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Carne e visceri: 18 giorni.

Foglio illustrativo

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Non somministrare più di 5 ml per sito di iniezione.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Carne e visceri: 18 giorni.