

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stipruma, dzīvnieku sugu, ievadišanas veidu, pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Austrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Austrija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Beļģija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Bulgārija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Bulgārija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Horvātija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Kipra	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Čehijas Republika	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Čehijas Republika	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Dānija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Igaunija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Somija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Francija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Vācija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Vācija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Vācija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Grieķija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Grieķija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Ungārija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Ungārija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Islande	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Īrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Īrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Itālija	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Itālija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Latvija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Latvija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Lietuva	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Lietuva	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Nīderlande	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Nīderlande	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Norvēģija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Polija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Polija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Portugāle	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Portugāle	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Rumānija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Rumānija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Slovākija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Slovākija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Slovēnija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Zviedrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Apvienotā Karaliste	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	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperons	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai lietošanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta izmaiņām

Stresnil 40 mg/ml šķīduma injekcijām cūkām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Veterinārās zāles *Stresnil* 40 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām un ar tām saistītie nosaukumi, kā arī to ģenēriskās zāles ir šķīdumi injekcijām, kas satur 40 mg azaperona vienā ml. Azaperons ir neiroleptisks nomierinošs līdzeklis, ko izmanto agresīvas izturēšanās ārstēšanai, sivēnmāšu agresijas kontrolei, stresa novēršanai, dzemdību stāvokļiem, kā premedikāciju vietējā vai vispārējā anestēzijā un enzootiskās muskuļu distrofijas paliatīvā ārstēšanā cūkām.

Azaperonu injekciju šķīduma veidā cūkām ievada ar vienu intramuskulāru injekciju ar ieteicamajām devām no 0,4 līdz 2 mg azaperona uz kg ķermeņa masas (bw).

Pieteikumu iesniedza saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, proti, kā pieteikumu ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības piešķiršanai decentralizētās procedūras veidā attiecībā uz veterinārajām zālēm "Sedanol 40 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām", kuru atsauces dalībvalsts ir Vācija (DE/V/0300/001/DC). Atsauces zāles ir "*Stresnil Injektionslösung für Schweine*" (turpmāk tekstā "*Stresnil*"), ko tirgo uzņēmums "Lilly Deutschland GmbH" un kas kopš 1979. gada ir reģistrētas Vācijā.

Pārskatot pieejamos datus par atsauces zāļu "*Stresnil*" atliekām un tāpēc, ka pēdējā kaušanas laikā (7 dienas pēc zāļu ievadīšanas) injekcijas vietas audos bija atlikumi virs noteiktā MAL, Vācija un dažas citas dalībvalstis nespēja apstiprināt, ka atļautais 9 dienu izdalīšanās periods būtu drošs patērētājam. Vācijai nebija pieejami citi dati par atlieku izzušanu, lai noteiktu zinātniski pamatotu drošu zāļu izdalīšanās periodu.

Turklāt Vācija norādīja, ka *Stresnil* sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm dažādās ES/EEZ dalībvalstīs ir noteikti atšķirīgi izdalīšanās periodi no ārstētajām cūkām iegūtās gaļas un subproduktu izmantošanai, proti, no septiņām līdz astoņpadsmit dienām.

Vācija uzskatīja, ka nolūkā aizsargāt Eiropas Savienības patērētāju drošību ir jāpārskata, vai izdalīšanās periodi cūkgaļas un blakusproduktu izmantošanā ir pietiekami, un nodeva šo lietu Veterināro zāļu komitejai (CVMP).

Tāpēc 2019. gada 17. septembrī Vācija saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu uzsāka procedūru par *Stresnil* 40 mg/ml šķīdumu injekcijām cūkām, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm. (CVMP) tika lūgts pārskatīt visus pieejamos datus par atlieku izzušanu un ieteikt izdalīšanās periodus ārstētu cūku gaļas un blakusproduktu izmantošanai.

2. Pieejamo datu apspriešana

Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Tika sniegta informācija par ietekmēto zāļu sastāvu, un attiecīgo zāļu aktīvās vielas kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir līdzīgs. Arī palīgvielu sastāvu var uzskatīt par būtībā līdzīgu.

Kopumā zāļu formas bija ļoti līdzīgas, un tās jāievada vienā un tajā pašā devā, tāpēc (CVMP) uzskatīja, ka visas zāles no injekcijas vietas absorbējas līdzīgi, un secināja, ka veterinārajām zālēm, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, varētu piemērot kopēju izdalīšanās periodu.

Atlieku izzušana cūkām

Komitejai tika iesniegti četri atlieku izzušanas pētījumi ar cūkām. Tika veikti trīs pētījumi ar *Stresnil* 40 mg/ml, visi bija saderīgi ar labu laboratorijas praksi (LLP). Viens pētījums tika veikts ar šķīdumu, kas satur radioaktīvi iezīmētu azaperonu.

Turklāt tika iesniegti daži literatūras dati, tostarp MAL ziņojumi.

1. pētījums

Tika iesniegts LLP atbilstošs atlieku izzušanas pētījums ar cūkām, kas veikts 2004. gadā, izmantojot trīsdesmit dzīvniekus (15 kastrētus tēviņus un 15 mātītes), ar ķermeņa masu pētījuma sākumā no 26,7 līdz 40,4 kg, kas tika iekļauti vienā no piecām testa grupām, katrā no kurām bija 6 dzīvnieki. Dzīvniekiem tika ievadīta *Stresnil* vienreizēja intramuskulāra injekcija ar maksimālo ieteicamo devu 2 mg azaperona uz kg ķermeņa masas. Izmantotie dzīvnieki bija mazāki, nekā ieteikts VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, kas neaptver kopējo mērķa dzīvnieku populāciju, kā rezultātā tika ievadīti nelieli injekciju tilpumi no 1,3 līdz 2,0 ml.

Audu paraugus (aknas, nieres, muskuļus, ādu/taukus dabīgās proporcijās un injekcijas vietā) analizēm ieguva 1, 3, 5, 7 un 14 dienas pēc dozēšanas (n = 6 dzīvnieki katrā laikposmā, vienāds skaits tēviņu un mātīšu). Paraugu svars atbilda VICH GL48 ieteikumiem¹. Tomēr tika paņemti tikai ievadīšanas vietas pamata paraugi, bet apkārtējie paraugi netika ņemti.

Atliekas kvantitatīvi noteica, izmantojot šķidrums hromatogrāfijas un tandēma masas spektrometrijas (LC-MS/MS) metodi ar kvantitatīvās noteikšanas robežu (LOQ) 0,025 mg/kg visiem audiem un abām vielām, proti, azaperonam un azaperolam. Atlieku koncentrācijas virs MAL (100 µg/kg) tika izmērītas ādā/taukos (dabiskās proporcijās) tikai 1. dienā pēc ievadīšanas un injekcijas vietā 1., 3. un 7. dienā pēc ievadīšanas.

Tāpēc, paturot prātā to, ka tika ņemti tikai pamata paraugi injekcijas vietā, bet ne apkārtējais paraugs, un tāpēc, ka izmantotie dzīvnieki bija mazāki, nekā ieteikts VICH GL48¹ (kas neaptver kopējo mērķa dzīvnieku populāciju, kā rezultātā rodas nelieli injekcijas tilpumi (1.3–2.0 ml)), Komiteja uzskatīja, ka šī pētījuma rezultāti ir saistīti ar dažām sīkāk nenoteiktām neskaidrībām, kas var ietekmēt izdalīšanās perioda noteikšanu.

2. pētījums

Tika iesniegts vēl viens LLP atbilstošs pētījums par atlieku izzušanu, kas tika veikts 1992. gadā ar attiecīgajām veterinārajām zālēm *Stresnil*.

Kopumā šajā pētījumā tika iekļauti divpadsmit neitrēti "Belgian landrace" šķirnes cūku tēviņi un divpadsmit mātītes. Divdesmit cūkas tika sadalītas 5 grupās (ar diviem tēviņiem un divām mātītēm katrā grupā), un tām intramuskulāri kaklā tika ievadīta testējamās vielas (komerciālā *Stresnil* zāļu forma, kas satur 40 mg azaperona/ml) ar maksimālo ieteicamo devu 2 mg azaperona uz kg ķermeņa masa (injekcijas tilpums svārstījās no 4–4,8 ml). Atlikušie četri dzīvnieki nesaņēma nevienu testa vielu un kalpoja kā kontrole (viens no šiem dzīvniekiem tika nokauts pirmajā pētījuma dienā). Dzīvnieku svars bija no 86 līdz 96 kg tēviņiem un no 79 līdz 86 kg mātītēm.

Audu paraugi (250 g šķiņķa muskuļa, 100 g zemādas tauku, 100 g ādas, 100 g speķa, visas aknas, abas nieres un injekcijas vieta [10 cm diametrā un 6 cm dziļumā, 317–510 g]) tika paņemti 1, 2, 3, 5 un 7 dienas pēc dozēšanas. Paraugus līdz analīzei glabāja temperatūrā zem –20 °C.

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](#)

Tika izmantota validēta HPLC-UV (243 nm) metode, un tika ziņots, ka validētais LOQ ir 25 µg/kg azaperonam un azaperolam visiem audiem.

Marķiera atlikums bija zem MAL (100 µg/kg) divas dienas pēc ievadīšanas visos audos, izņemot injekcijas vietu. Injekcijas vietas paraugos vēl joprojām ir viena vērtība, kas pārsniedz MAL vēlākajā paraugu ņemšanas laika posmā (7 dienas pēc ievadīšanas).

Komiteja uzskatīja, ka, pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, var secināt, ka injekcijas vietas audi atspoguļo izdalīšanās periodu, kas attiecas uz audiem, un ka ir nepieciešams ierobežot maksimālo injekcijas tilpumu. Tomēr, tā kā injekcijas vietas audos vēl vienā paraugu ņemšanas brīdī (7 dienas pēc ievadīšanas) joprojām ir viena vērtība, kas pārsniedz MAL, no šī pētījuma nevar noteikt ticamu izdalīšanās periodu gaļai un subproduktiem.

3. pētījums

Trešajā iesniegtajā LLP atbilstošajā atlieku izzušanas pētījumā *Stresnil* atļauto zāļu formu testēja kopā ar eksperimentālu preparātu. Tikai pārdošanā esošo *Stresnil* atlieku izzušana tiek uzskatīta par būtisku šai pārvērtēšanas procedūrai, un tāpēc tikai šie rezultāti ir aprakstīti turpmāk. Par pētījumu tika ziņots 1999. gadā, izmantojot trīsdesmit dzīvniekus.

Komerčiālās "*Stresnil*" formulas izpētei no 30 dzīvniekiem tika atlasītas tikai 12 cūkas (ar ķermeņa masu 20 līdz 30 kg iekļaušanas dienā). Divpadsmit neitrētu "Belgian landrace" šķirnes cūku tēviņiem intramuskulāri injicēja kaklā maksimālo ieteicamo devu – 2 mg azaperona uz kg ķermeņa masas (kas atbilst 1 ml *Stresnil* uz 20 kg ķermeņa masas).

Audu paraugus (≈250 g šķiņķa muskuļa, 100 g ādas/tauku, visas aknas, abas nieres un injekcijas vietu (cilindrs ar diametru 10 cm un dziļumu 6 cm)) paņēma 7, 14 un 21 dienu pēc dozēšanas (n = 4 cūkas vienā laikposmā) un līdz analīzei glabāja –18 °C vai zemākā temperatūrā.

Paraugi tika analizēti attiecībā uz azaperonu un tā metabolītu azaperolu, izmantojot apstiprinātu HPLC-UV metodi, un abu analītu LOQ visās matricās bija 25 µg/kg.

7 dienas pēc ievadīšanas vērtības, kas pārsniedz MAL (100 µg/kg), tika atklātas tikai vienā injekcijas vietas paraugā.

Šajā pētījumā iekļautajiem dzīvniekiem bija ļoti maza ķermeņa masa (t.i., tāpēc cūkas saņēma tikai mazu injekcijas tilpumu), kas neaptver mērķa dzīvnieku populāciju. Cūku svars zāļu ievadīšanas laikā pētījumā nav skaidri aprakstīts (svars ir minēts tikai iekļaušanas dienā, proti, 20–30 kg), un tāpēc nav skaidrs, kādi patiesie zāļu tilpumi tika ievadīti injekcijas vietā. Precīzs darbu grafiks, it īpaši dzīvnieku fāzē, pētījumā nav aprakstīts, un paraugi ap injekcijas vietu netika paņemti.

Noslēgumā (CVMP) uzskatīja, ka, nosakot zāļu izdalīšanās periodu, jāņem vērā iepriekš minētās neskaidrības.

4. pētījums

Radioaktīvi iezīmētā pētījumā, kas veikts 1976. gadā, astoņām cūkām (ķermeņa masa 15–25 kg) tika injicēti 4 mg/kg ³H azaperona.

Audu paraugus (aknas, nieres, muskuļus, ādu, taukus un injekcijas vietu) paņēma 2, 24, 48 un 72 stundas pēc ievadīšanas, un tiem veica "atlieku veida" analīzi, kā arī "kopējo radioaktīvo atlieku" analīzi.

Injekcijas vietas paraugi bija aptuveni 2 x 2 x 10 cm lieli. Paraugi tika pakļauti sadedzināšanai, un kopējo radioaktivitāti noteica kā µg/g (ppm), kā arī procentos no ievadītās devas. Audi ar augstāko azaperona un azaperola koncentrāciju bija injekcijas vieta un aknas.

Šis samērā vecais pētījums neatbilst pašreizējām vadlīnijām. To veica ar azaperona radioaktīvu preparātu, un vienā laikposmā tika nokauti tikai divi dzīvnieki. Turklāt testējamais priekšmets tika ievadīts ar lielāku devu nekā ieteikts, bet dzīvnieku zemās ķermeņa masas dēļ injekcijas tilpums bija salīdzinoši mazs. Tāpēc (CVMP) uzskata, ka šis pētījums nav būtisks izdalīšanās perioda noteikšanai.

Izdalīšanās perioda noteikšana

Kopumā no visiem iesniegtajiem datiem par atlieku izzušanu var secināt, ka injekcijas vieta ir audi, kas nosaka izdalīšanās perioda aprēķinu. (CVMP) secināja, ka statistisko pieeju nevar izmantot, lai novērtētu izdalīšanās periodu no iesniegtajiem pētījumiem. Saskaņā ar (CVMP) vadlīnijām par izdalīšanās periodu noteikšanu ēdamajiem audiem (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², kaušanas laika punkti, kuros vairāk nekā puse no vērtībām ir zemāki par LOQ, jāsvīturo no statistiskā novērtējuma. To darot, sniegtās datu kopas nevar novērtēt, izmantojot statistisko pieeju.

Komiteja piekrita izmantot alternatīvu pieeju saskaņā ar (CVMP) vadlīnijām par izdalīšanās periodu noteikšanu ēdamajiem audiem ² kopā ar ~30 % drošības diapazonu, lai ņemtu vērā visas nenoteiktības sniegtajos pētījumos (piemēram, tika paņemti tikai pamatparaugi, mazas ķermeņa masas dzīvnieki). Drošības diapazons tiek uzskatīts arī par nepieciešamu, jo azaperona pieļaujamā dienas deva (PDD) balstās uz farmakoloģisko (piemēram, akūtu) parametru. Šis pieejas rezultāts būtu 18 dienu izdalīšanās periods (pirmais laika punkts ar visām vērtībām zem MAL (14. diena + ~30 % drošības diapazons)).

Turklāt (CVMP) uzskata par nepieciešamu ierobežot maksimālo injekcijas tilpumu vienā injekcijas vietā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja ierobežojumu līdz 5 ml, lai gan pētījums ar vislielākajiem injekciju apjomiem (veikts 1992. gadā) aptver tikai 4–4,8 ml tilpumus. (CVMP) uzskatīja, ka šī nelielā atkāpe ir pieņemama, jo laikposms starp pēdējo laika punktu ar vērtībām virs MAL (7 dienas pēc ievadīšanas) līdz nākamajam kaušanas laika punktam (14 dienas pēc ievadīšanas) nodrošina papildu drošības diapazonu.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

(CVMP) tika lūgts izskatīt visus pieejamos atlieku datus par veterinārajām zālēm *Stresnil* 40 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm un ieteikt atbilstošus izdalīšanās periodus ārstētu cūku gaļas un blakusproduktu izmantošanai.

Ieguvumu novērtējums

Lai gan šajā pārvērtēšanas procedūrā netika īpaši vērtēta attiecīgo zāļu efektivitāte cūkām, tiek uzskatīts, ka vērtējamās zāles ar savu sedatīvo iedarbību efektīvi ārstē cūkas. Ieteicamās devas dažādām indikācijām ir no 0,4 līdz 2 mg azaperona uz kg ķermeņa masas.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam un risks videi. Turklāt ģenērisko zāļu bioekvivalence netika novērtēta, jo tas jau tika veikts attiecīgajās tirdzniecības atļauju piešķiršanas procedūrās.

Azaperonu iepriekš novērtēja (CVMP)³, lai noteiktu MAL. PDD tika atvasināta no akūta farmakoloģiska beziedarbības līmeņa (NOEL) 0,08 mg/kg ķermeņa masas un drošības koeficienta 100, kas atbilst PDD 0,8 µg/kg ķermeņa masas (ekvivalents 48 µg 60 kg smagam cilvēkam). Tā kā šo PDD nosaka,

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

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

pamatojoties uz farmakoloģisko aktivitāti, tā attiecas tikai uz farmakoloģiski aktīviem komponentiem (proti, azaperonu un metabolītu azaperolu).

Marķiera atlikums ir azaperona un azaperola summa. MAL azaperona un azaperola summai ir 100 µg/kg visos audos (muskulos, ādā/taukos, aknās un nierēs). Šie MAL teorētiski radīs dienas devu 50 µg. Tā kā šī deva ir pārspīlēti novērtēta (pamatojoties uz sliktākā gadījuma scenāriju, ka azaperola farmakoloģiskā aktivitāte ir vienāda ar azaperona aktivitāti), tā ir saderīga ar PDD 48 µg 60 kg smagam cilvēku.

Ir konstatēts risks saistībā ar atļauto izdalīšanās periodu ilgumu cūku gaļas un blakusproduktu izmantošanā. Dažām veterinārajām zālēm pašlaik noteiktais izdalīšanās periods var būt nepietiekams, lai azaperola atliekas nokristos zem noteiktā MAL līmeņa ēdamiem audiem, un tas rada risku patērētājiem, kuri uzturā uzņem injekcijas vietas audus no cūkām, kas ārstētas ar šīm zālēm.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Lai nodrošinātu to pārtikas un pārtikas produktu, kuri iegūti no dzīvniekiem, kuri ārstēti ar šīm veterinārajām zālēm, patērētāju drošību, (CVMP) uzskatīja, ka izdalīšanās periodu cūku, kas ārstētas ar *Stresnil* 40 mg/ml šķīdumu injekcijām cūkām, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm, gaļai un subproduktiem ir jāgroza.

Balstoties uz datiem par atlieku izzušanu cūkām, visiem produktiem ir noteikts 18 dienu izdalīšanās periods cūkgaļai un subproduktiem un maksimālā injekcijas tilpuma ierobežojums līdz 5 ml vienā injekcijas vietā. Šis izdalīšanās periods un maksimālā injekcijas tilpuma ierobežojums vienā injekcijas vietā tiek uzskatīts par pietiekamu, lai nodrošinātu patērētāju drošību.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Izskatot šīs pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, (CVMP) secināja, ka izdalīšanās periodi gaļai un subproduktiem, kas iegūti no cūkām, kuras ārstētas ar attiecīgajām zālēm, jāgroza, kā ieteikts, un ir arī jāierobežo maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā, lai nodrošinātu patērētāju drošību.

Veterināro zāļu *Stresnil* 40 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu vispārējā ieguvumu un riska attiecība paliek pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu informācijā tiek ieviestas ieteiktās izmaiņas.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- pamatojoties uz pieejamajiem atlieku izzušanas datiem, (CVMP) uzskatīja, ka patērētāju drošības nolūkos ir jāgroza izdalīšanās periods ārstētu cūku gaļas un blakusproduktu izmantošanā un arī ir jāierobežo maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā;
- CVMP uzskatīja, ka šajā procedūrā kopējā veterināro zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām bija pozitīva, ņemot vērā zāļu aprakstam veiktos grozījumus;

(CVMP) ieteica mainīt *Stresnil* 40 mg/ml šķīduma injekcijām cūkām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības noteikumus, kā norādīts I pielikumā, kam III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija.

III pielikums

Veterināro zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas attiecīgo punktu izmaiņas

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Neievadīt vairāk par 5 ml vienā injekcijas vietā.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Gājai un blakusproduktiem: 18 dienas.

Marķējums

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)
--

Neievadīt vairāk par 5 ml vienā injekcijas vietā.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ
--

Gājai un blakusproduktiem: 18 dienas.

Lietošanas instrukcija

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Neievadīt vairāk par 5 ml vienā injekcijas vietā.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Gājai un blakusproduktiem: 18 dienas.