

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
België	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Kroatië	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Cyprus	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Finland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Duitsland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Hongarije	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Hongarije	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
IJsland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	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	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Letland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Letland	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Litouwen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Noorwegen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Portugal	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	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slowakije	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slowakije	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slovenië	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	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	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Zweden	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	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	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I)

1. Inleiding

De geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan zijn oplossingen voor injectie die 40 mg azaperon per ml bevatten. Azaperon is een neuroleptisch sedativum dat wordt gebruikt voor de behandeling van agressief gedrag, beheersing van agressie bij zeugen, preventie van stress, obstetrische aandoeningen, als premedicatie bij lokale of algehele anesthesie en voor palliatieve behandeling van enzoötische spierdystrofie bij varkens.

Azaperon als injecteerbare oplossing wordt aan varkens toegediend via een enkelvoudige intramusculaire injectie in aanbevolen doses variërend van 0,4 tot 2 mg azaperon per kg lichaamsgewicht (lg).

Er is een aanvraag ingediend krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een generieke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Sedanol 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens, met Duitsland als referentielidstaat (DE/V/0300/001/DC). Het referentiegeneesmiddel is Stresnil Injektionslösung für Schweine (hierna 'Stresnil' genoemd), dat door Lilly Deutschland GmbH in de handel wordt gebracht en sinds 1979 in Duitsland is toegelaten.

Na beoordeling van de beschikbare residuegegevens voor het referentiemiddel 'Stresnil' en omdat er op het laatste slachttijdstip (7 dagen na toediening) in het injectieplaatsweefsel residuen boven de vastgestelde MRL werden waargenomen, konden Duitsland en enkele andere lidstaten niet bevestigen dat de goedgekeurde wachttijd van 9 dagen veilig is voor de consument. Er werden geen andere residuedepletiegegevens aan Duitsland beschikbaar gesteld om een wetenschappelijk onderbouwde veilige wachttijd vast te stellen.

Daarnaast merkte Duitsland op dat de EU/EER-lidstaten voor Stresnil en verwante namen, en generieke producten daarvan, verschillende wachttijden voor (orgaan)vlees van varkens hebben vastgesteld, d.w.z. tussen 7 en 18 dagen.

Duitsland was van oordeel dat omwille van de bescherming van de consumentenveiligheid in de Europese Unie moet worden beoordeeld of de wachttijden voor (orgaan)vlees van varkens toereikend zijn, en verwees de zaak naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP).

Daarom zette Duitsland op 17 september 2019 krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG een procedure in gang voor Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan. Het CVMP werd verzocht alle beschikbare residuedepletiegegevens te beoordelen en wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde varkens aan te bevelen.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Er werd informatie verstrekt over de samenstelling van de betrokken producten en de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stof van de betreffende producten is vergelijkbaar. Ook de samenstelling van de hulpstoffen kan als in wezen gelijkwaardig worden beschouwd.

Omdat de formuleringen sterk overeenkomen en in dezelfde dosering moeten worden toegediend, was het CVMP over het geheel genomen van oordeel dat alle producten een vergelijkbare absorptie vanaf de injectieplaats vertonen en concludeerde het dat dezelfde wachttijd kan worden toegepast voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Residuepletie bij varkens

Er werden gegevens van vier residuepletieonderzoeken bij varkens beschikbaar gesteld aan het CVMP. Er werden drie onderzoeken uitgevoerd met Stresnil 40 mg/ml, die allemaal conform goede laboratoriumpraktijk (GLP-conform) waren. Er werd één onderzoek uitgevoerd met een oplossing die radioactief gelabeld azaperon bevatte.

Daarnaast werden literatuurgegevens, waaronder MRL-rapporten, ingediend.

Onderzoek 1

Er werd een GLP-conform residuepletieonderzoek bij varkens ingediend dat in 2004 was uitgevoerd onder 30 dieren (15 gecastreerde mannetjes en 15 vrouwtjes) met een lichaamsgewicht bij aanvang van het onderzoek tussen 26,7 en 40,4 kg die werden toegewezen aan een van de vijf testgroepen, die elk uit zes dieren bestonden. De dieren kregen een enkelvoudige intramusculaire injectie Stresnil toegediend in de maximaal aanbevolen dosis van 2 mg azaperon per kg lichaamsgewicht. De gebruikte dieren waren kleiner dan aanbevolen in VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, wat niet overeenkomt met de totale doeldierpopulatie en leidt tot kleine injectievolumes variërend van 1,3 tot 2,0 ml.

Voor analyse werden 1, 3, 5, 7 en 14 dagen na toediening (n = 6 dieren op elk meetpunt, gelijk aantal mannetjes en vrouwtjes) weefselmonsters genomen (van de lever, nieren, spieren, huid/vet in natuurlijke verhoudingen en van de injectieplaats). Het gewicht van de monsters was in overeenstemming met de aanbevelingen in VICH GL48¹. Er werden echter alleen kernmonsters van de injectieplaats genomen en geen monsters van het omliggende gebied.

De residuen werden gekwantificeerd met behulp van een vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrie (LC-MS/MS) met een bepalingsgrens (LOQ) van 0,025 mg/kg voor alle weefsels en beide stoffen, d.w.z. azaperon en azaperol. Residuconcentraties boven de MRL (100 µg/kg) werden alleen gemeten in huid/vet (in natuurlijke verhoudingen) op dag 1 na toediening en op de injectieplaats op dag 1, 3 en 7 na toediening.

In het licht van het feit dat alleen een kernmonster van de injectieplaats was genomen en geen monster van het omliggende gebied en omdat de gebruikte dieren kleiner waren dan aanbevolen in VICH GL48¹ (wat niet overeenkomt met de totale doeldierpopulatie en leidt tot kleine injectievolumes (1,3-2,0 ml)) was het CVMP van mening dat de resultaten van dit onderzoek gepaard gaan met niet nader gedefinieerde onzekerheden met een potentieel effect op de bepaling van de wachttijd.

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](#)

Onderzoek 2

Het andere GLP-conforme residudepletieonderzoek werd in 1992 uitgevoerd met het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Stresnil.

In totaal namen twaalf gecastreerde mannetjes en twaalf vrouwtjes van het ras Belgische Landrace deel aan dit onderzoek. Twintig varkens werden verdeeld in vijf groepen (met elk twee mannetjes en twee vrouwtjes) en kregen een intramusculaire injectie met de teststof (in de voor de handel bedoelde Stresnil-formulering die 40 mg azaperon per ml bevat) in de hals in de maximaal aanbevolen dosis van 2 mg azaperon per kg lichaamsgewicht (de injectievolumes varieerden van 4 tot 4,8 ml). De resterende vier dieren kregen geen teststof en dienden als controlemiddel (een van deze dieren werd op de eerste onderzoeksdag geslacht). Het gewicht van de dieren lag tussen 86 en 96 kg voor mannetjes en tussen 79 en 86 kg voor vrouwtjes.

Er werden 1, 2, 3, 5 en 7 dagen na toediening weefselmonsters genomen (250 g hamspier, 100 g subcutaan vet, 100 g huid, 100 g reuzel, hele lever, beide nieren en de injectieplaats [10 cm in diameter en 6 cm diep, 317-510 g]). De monsters werden tot de analyse bewaard onder -20 °C.

Er werd een gevalideerde HPLC-UV-methode (243 nm) gebruikt en de gevalideerde LOQ bleek voor azaperon en azaperol voor alle weefsels 25 µg/kg te zijn.

Het markerresidu was twee dagen na toediening in alle weefsels lager dan de MRL (100 µg/kg), behalve dat van de injectieplaats. In monsters van de injectieplaats ligt op het laatste monstertijdstip (zeven dagen na toediening) één waarde nog steeds boven de MRL.

Het CVMP was van oordeel dat op basis van de resultaten van dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat het injectieplaatsweefsel bepalend is voor de berekening van de wachttijd en dat een beperking van het maximale injectievolume noodzakelijk is. Aangezien in het injectieplaatsweefsel op het laatste monstertijdstip (zeven dagen na toediening) één waarde nog steeds boven de MRL ligt, kan uit dit onderzoek echter geen betrouwbare wachttijd voor (slacht)vlees worden vastgesteld.

Onderzoek 3

In het derde GLP-conforme residudepletieonderzoek dat werd overgelegd, werd de goedgekeurde formulering Stresnil samen met een experimentele formulering getest. Alleen de residudepletie van Stresnil zoals dat in de handel is, wordt relevant geacht voor deze verwijzingsprocedure en daarom worden hieronder alleen die resultaten beschreven. In 1999 werd verslag gedaan van het onderzoek met 30 dieren.

Voor het onderzoek naar de voor de handel bedoelde 'Stresnil'-formulering werden slechts 12 van de 30 dieren geselecteerd (met een gewicht tussen 20 en 30 kg bij aankomst). Twaalf gecastreerde mannelijke Belgische Landrace-varkens kregen een intramusculaire injectie in de hals, in de maximaal aanbevolen dosis van 2 mg azaperon per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml Stresnil per 20 kg lg).

Er werden 7, 14 en 21 dagen na toediening weefselmonsters genomen (≈ 250 g hamspier, 100 g huid/vet, de hele lever, beide nieren en de injectieplaats [cilinder 10 cm in diameter en 6 cm diep]) (n = 4 varkens per meetpunt) en de monsters werden tot de analyse bewaard onder -18 °C.

De monsters werden geanalyseerd op azaperon en de metaboolt ervan, azaperol, met behulp van een gevalideerde HPLC-UV-methode en de LOQ voor beide analyses over alle matrices heen was 25 µg/kg.

Slechts in één injectieplaatsmonster werden zeven dagen na toediening waarden boven de MRL's (100 µg/kg) gevonden.

De dieren in dit onderzoek hadden een zeer laag lichaamsgewicht (en kregen daarom slechts een laag injectievolume toegediend), wat niet overeenkomt met de doeldierpopulatie. Het gewicht van de varkens op het moment van toediening van het geneesmiddel wordt in het onderzoek niet duidelijk beschreven (het gewicht wordt alleen vermeld bij aankomst, d.w.z. 20-30 kg) en daarom is het niet duidelijk welke volumes van het product daadwerkelijk op de injectieplaats werden toegediend. Het precieze tijdschema van de werkzaamheden, met name in de dierfase, werd in het onderzoek niet beschreven en er werden geen monsters van het gebied rond de injectieplaats genomen.

Concluderend was het CVMP van oordeel dat bij het bepalen van de wachttijd rekening dient te worden gehouden met de bovengenoemde onzekerheden.

Onderzoek 4

In een radioactief gelabeld onderzoek in 1976 werden acht varkens (lichaamsgewicht 15-25 kg) geïnjecteerd met 4 mg/kg ³H azaperon.

2, 24, 48 en 72 uur na toediening werden weefselmonsters (lever, nieren, spieren, huid, vet en injectieplaats) genomen en onderworpen aan een analyse van de aard van het residu en een analyse van het totale radioactieve residu.

De injectieplaatsmonsters waren ongeveer 2 x 2 x 10 cm. De monsters werden blootgesteld aan verbranding en de totale radioactiviteit werd bepaald als µg/g (ppm) en als percentage van de toegediende dosis. De weefsels met de hoogste concentraties azaperon en azaperol waren de injectieplaats en de lever.

Dit behoorlijk oude onderzoek voldoet niet aan de huidige richtsnoeren. Het werd uitgevoerd met een radioactieve formulering van azaperon en er werden per meetpunt slechts twee dieren geslacht. Bovendien werd het testmiddel toegediend in een hogere dosis dan aanbevolen, maar het injectievolume was relatief laag vanwege het lage lichaamsgewicht van de dieren. Het CVMP is daarom van mening dat dit onderzoek niet relevant is voor het bepalen van de wachttijd.

Bepaling van de wachttijd

Over het geheel genomen kan uit alle overgelegde gegevens over residudepletiegegevens worden geconcludeerd dat het injectieplaatsweefsel bepalend is voor de berekening van de wachttijd. Het CVMP concludeerde dat de statistische benadering niet kan worden gebruikt om op basis van de overgelegde onderzoeken een schatting te maken van de wachttijd. Overeenkomstig het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² moeten slachtmeetpunten met waarden die voor meer dan de helft onder de LOQ liggen, uit de statistische beoordeling worden verwijderd. Daardoor kunnen de overgelegde datasets niet worden beoordeeld met behulp van de statistische benadering.

Het CVMP stemde ermee in de alternatieve benadering te hanteren, in lijn met het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels², in combinatie met een veiligheidsmarge van ~30%, rekening houdend met alle onzekerheden in de overgelegde onderzoeken (zoals het feit dat alleen kernmonsters werden genomen en dieren met een laag lichaamsgewicht werden gebruikt). De veiligheidsmarge wordt ook noodzakelijk geacht aangezien de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) voor azaperon gebaseerd is op een farmacologisch (bijvoorbeeld acuut) eindpunt. Dit zou resulteren in een wachttijd van 18 dagen (het eerste meetpunt waarin alle waarden onder de MRL liggen (dag 14 + ~30% veiligheidsmarge)).

Daarnaast achtte het CVMP een beperking van het maximale injectievolume per injectieplaats noodzakelijk. De houder van de handelsvergunning stelde een beperking tot 5 ml voor, hoewel het

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

onderzoek met de grootste injectievolumes (uitgevoerd in 1992) slechts volumes van 4 tot 4,8 ml beslaat. Het CVMP was van oordeel dat deze lichte derivatie aanvaardbaar is, omdat het tijdsbestek tussen het laatste meetpunt met waarden boven de MRL (zeven dagen na toediening) en het volgende slachtmeetpunt (14 dagen na toediening) een extra veiligheidsmarge biedt.

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare residugegevens voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan, te beoordelen en passende wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde varkens aan te bevelen.

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij varkens in het kader van deze verwijzing niet specifiek is beoordeeld, worden de producten die hier worden beoordeeld werkzaam geacht bij varkens vanwege het sedatieve effect ervan. De aanbevolen doses voor de verschillende indicaties variëren van 0,4 tot 2 mg azaperon per kg lichaamsgewicht.

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure zijn de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker en het milieurisico voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet beoordeeld. Bovendien werd de bio-equivalentie voor generieke producten niet beoordeeld, aangezien dit reeds was gedaan binnen de respectieve procedures voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen.

Azaperon werd eerder door het CVMP beoordeeld³ om MRL's vast te stellen. De ADI werd afgeleid van een acute farmacologische dosis zonder waargenomen effect (no observed effect level, NOEL) van 0,08 mg/kg lg en een veiligheidsfactor van 100, overeenkomend met een ADI van 0,8 µg/kg lg (overeenkomend met 48 µg voor een persoon van 60 kg). Aangezien deze ADI wordt vastgesteld op basis van de farmacologische werking, is deze alleen van toepassing op farmacologisch werkzame bestanddelen (d.w.z. azaperon en de metaboliet azaperol).

Het markerresidu is de som van azaperon en azaperol. De MRL's voor de som van azaperon en azaperol zijn 100 µg/kg in alle weefsels (spieren, huid/vet, lever en nieren). Deze MRL's zullen in theorie leiden tot een dagelijkse inname van 50 µg. Aangezien deze inname grotendeels overschat is (uitgaande van het worstcasescenario dat de farmacologische werking van azaperol gelijk is aan die van azaperon), is deze verenigbaar met de ADI van 48 µg voor een persoon van 60 kg.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de duur van de goedgekeurde wachttijden voor (orgaan)vlees van varkens. Voor sommige geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is de goedgekeurde wachttijd mogelijk onvoldoende voor een daling van residuen van de som van azaperon en azaperol in eetbare weefsels tot onder de respectieve MRL, waardoor de consument aan risico is blootgesteld na orale inname van injectieplaatsweefsel van varkens die met deze producten zijn behandeld.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Om de veiligheid van consumenten van voedsel en levensmiddelen afkomstig van dieren die met deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn behandeld, te waarborgen, was het CVMP van

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

mening dat de wachttijd voor (slacht)vlees van varkens die zijn behandeld met Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan, moet worden gewijzigd.

Op basis van de beschikbare residuepletiegegevens bij varkens zijn voor alle producten een wachttijd voor (orgaan)vlees van 18 dagen en een beperking van het maximale injectievolume per injectieplaats tot 5 ml per injectieplaats afgeleid. Deze wachttijd en de beperking van het maximale injectievolume per injectieplaats worden voldoende geacht om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van varkens die met de betrokken producten zijn behandeld, moeten worden gewijzigd zoals aanbevolen en dat ook een beperking van het maximale injectievolume per injectieplaats noodzakelijk is om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De algehele baten-risicoverhouding voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan, blijft positief, mits de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- op grond van de beschikbare residuepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde varkens moeten worden gewijzigd en dat ook een beperking van het maximale injectievolume per injectieplaats noodzakelijk is om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de productkenmerken

4.9 Dosering en toedieningsweg

Per injectieplaats niet meer dan 5 ml toedienen.

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 18 dagen.

Etikettering

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Per injectieplaats niet meer dan 5 ml toedienen.

8. WACHTTIJD(EN)

Vlees en slachtafval: 18 dagen.

Bijsluiter

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG EN WIJZE VAN GEBRUIK

Per injectieplaats niet meer dan 5 ml toedienen.

10. WACHTTIJD(EN)

Vlees en slachtafval: 18 dagen.