

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Austria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Bułgaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Bułgaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Chorwacja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Cypr	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Republika Czeska	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Republika Czeska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Dania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Estonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Finlandia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Francja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Niemcy	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Niemcy	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Grecja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Grecja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Węgry	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Węgry	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Islandia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Łotwa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Łotwa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Litwa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Litwa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Norwegia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Polska	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Polska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Portugalia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Rumunia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Rumunia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Słowacja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Słowacja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Słowenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	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	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Szwecja	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Zjednoczone Królestwo	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	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Zjednoczone Królestwo	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperon	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Aneks II

Wnioski naukowe i uzasadnienie zmiany charakterystyki produktu leczniczego

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń i produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych (zob. Aneks I)

1. Wprowadzenie

Produkty lecznicze weterynaryjne Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń i produkty związane oraz ich produkty odtwórcze mają postać roztworów do wstrzykiwań zawierających 40 mg azaperonu na ml. Azaperon jest neuroleptykiem o działaniu uspokajającym, stosowanym w leczeniu agresywnego zachowania, do kontroli agresji u loch, zapobiegania stresowi, w położnictwie, jako premedykacja przed znieczuleniem miejscowym albo ogólnym i w leczeniu paliatywnym enzootycznej dystrofii mięśni u świń.

Azaperon w postaci roztworu do wstrzykiwań podaje się świniom w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 0,4–2 mg substancji na kg masy ciała (m.c.).

Na mocy art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE złożono wniosek (DE/V/0300/001/DC) o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu odtwórczego dla produktu leczniczego weterynaryjnego Sedanol 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń; Niemcy pełniły funkcję referencyjnego państwa członkowskiego. Produktem referencyjnym jest Stresnil Injektionslösung für Schweine (nazywany dalej „Stresnil”), wprowadzony na rynek przez Lilly Deutschland GmbH i dopuszczony do obrotu w Niemczech od 1979 r.

Po zapoznaniu się z dostępnymi danymi dotyczącymi pozostałości produktu referencyjnego Stresnil i ze względu na obecność pozostałości przekraczających ustalony maksymalny limit pozostałości (MRL) w próbkach z miejsca wstrzyknięcia pobranych w ostatnim punkcie czasowym (7 dni po podaniu) Niemcy, wraz z kilkoma innymi państwami członkowskimi, nie były w stanie potwierdzić, że przyjęty 9-dniowy okres karencji jest bezpieczny dla konsumentów. Niemcy nie otrzymały żadnych innych danych o zanikaniu pozostałości, które pozwoliłyby ustalić uzasadniony naukowo, bezpieczny okres karencji.

Ponadto zwróciły uwagę, że w przypadku produktu Stresnil i produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych państwa członkowskie UE/EOG przyjęły różne okresy karencji dla tkanek jadalnych świń, wynoszące 7–18 dni.

Niemcy uznały, że z punktu widzenia bezpieczeństwa konsumentów w UE wskazana jest weryfikacja adekwatności okresów karencji dla tkanek jadalnych świń, dlatego przekazały sprawę do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP).

W związku z powyższym 17 września 2019 r. Niemcy wszczęły procedurę na podstawie art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w sprawie produktu Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń i produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych. CVMP został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości oraz o ustalenie zalecanych okresów karencji dla tkanek jadalnych leczonych świń.

2. Omówienie dostępnych danych

Skład jakościowy i ilościowy

Przedstawiono informacje dotyczące składu produktów objętych procedurą. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej w tych produktach jest zbliżony, także skład substancji pomocniczych można uznać za zasadniczo podobny.

Ponieważ skład wszystkich produktów jest prawie identyczny, a dawkowanie jest takie samo, CVMP uznał, że ich wchłanianie z miejsca wstrzyknięcia jest podobne, i wywnioskował, że w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych objętych tą procedurą arbitrażową może być zastosowany wspólny okres karencji.

Zanikanie pozostałości u świń

Komitetowi udostępniono wyniki czterech badań zanikania pozostałości u świń. Trzy badania przeprowadzono z produktem Stresnil 40 mg/ml. Były one zgodne z wytycznymi dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP). W jednym badaniu wykorzystano roztwór zawierający znakowany radioaktywnie azaperon.

Ponadto przedstawiono dane literaturowe, w tym raporty dotyczące MRL.

Badanie 1

Przedstawiono wyniki zgodnego z GLP badania nad zanikaniem pozostałości u świń, przeprowadzonego w 2004 r. na 30 zwierzętach (15 wykastrowanych samcach i 15 samicach) o masie ciała w momencie rozpoczęcia badania w zakresie 26,7–40,4 kg, które przydzielono do jednej z pięciu badanych grup (po 6 zwierząt w każdej). Zwierzętom podano pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe produktu Stresnil w maksymalnej zalecanej dawce, tj. 2 mg azaperonu na kg m.c. Podawana objętość była niewielka (1,3–2,0 ml), ponieważ wykorzystano zwierzęta mniejsze od zalecanych w VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, nie reprezentujące całej populacji docelowej zwierząt .

Próbki tkanek (wątroby, nerek, mięśni, skóry/tłuszczu w naturalnych proporcjach oraz tkanki z miejsca wstrzyknięcia) pobrano do analizy po 1, 3, 5, 7 i 14 dniach od podania dawki (n = 6 zwierząt w każdym punkcie czasowym, równe liczby samców i samic). Masa próbek odpowiadała zaleceniom VICH GL 48¹. Pobrano jednak tylko próbki bezpośrednio otaczające miejsce wstrzyknięcia, nie pobrano próbek otaczających tkanek.

Pozostałości oznaczono metodą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) z granicą oznaczalności (LoQ) 0,025 mg/kg w przypadku wszystkich tkanek i obydwu substancji, tj. azaperonu i azaperolu. Stężenie pozostałości przekraczające MRL (100 µg/kg) stwierdzono wyłącznie w skórze/tłuszczu (w naturalnych proporcjach) w dniu 1. po podaniu oraz w miejscu podania po 1, 3 i 7 dniach od podania.

W związku z tym, pamiętając, że pobrano tylko próbkę z miejsca wstrzyknięcia, bez otaczających tkanek, oraz że podawana objętość była niewielka (1,3–2,0 ml), ponieważ wykorzystane zwierzęta były mniejsze, niż jest to zalecane w VICH GL48¹ (dlatego badanie nie obejmuje całej populacji docelowej zwierząt), Komitet uznał, że wyniki tego badania wiążą się z bliżej nie określonymi wątpliwościami, które mogą mieć wpływ na wyznaczenie okresu karencji.

Badanie 2

Przedstawiono wyniki kolejnego zgodnego z GLP badania nad zanikaniem pozostałości, przeprowadzonego w 1992 r. z użyciem objętego procedurą produktu leczniczego weterynaryjnego Stresnil.

Do badania włączono łącznie 12 wykastrowanych samców i 12 samic świń belgijskiej rasy krajowej (Belgian Landrace). 20 świń podzielono na pięć grup (po 2 samce i 2 samice w każdej) i podano im we wstrzyknięciu domięśniowym w szyję badaną substancję (komercyjny produkt Stresnil, zawierający 40 mg azaperonu na ml) w maksymalnej zalecanej dawce, tj. 2 mg azaperonu na kg m.c. (wstrzykiwana objętość wynosiła 4–4,8 ml). Pozostałe 4 zwierzęta stanowiły grupę kontrolną, której nie podano

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](#)

badanej substancji (jedno z tych zwierząt poddano ubojowi w pierwszym dniu badania). Masa ciała zwierząt wynosiła 86–96 kg w przypadku samców i 79–86 kg w przypadku samic.

Próbki tkanek (250 g mięśni szynki, 100 g tłuszczu podskórnego, 100 g skóry, 100 g słoniny, całą wątrobę, obydwie nerki i tkankę z miejsca wstrzyknięcia [średnica 10 cm, głębokość 6 cm, 317–510 g]) pobrano po 1, 2, 3, 5 i 7 dniach od podania dawki. Do momentu analizy próbki przechowywano w temperaturze -20°C.

Zastosowano zwalidowaną metodę HPLC-UV (243 nm) — zwalidowana LoQ wynosiła 25 µg/kg dla azaperonu i azaperolu we wszystkich tkankach.

Po 2 dniach od podania dawki we wszystkich tkankach — z wyjątkiem miejsca wstrzyknięcia — zawartość pozostałości znacznikowej była mniejsza od MRL (100 µg/kg). W próbkach z miejsca wstrzyknięcia co najmniej jedna wartość z ostatniego punktu czasowego (7 dni po podaniu) przekraczała MRL.

Zdaniem Komitetu na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że tkanka z miejsca wstrzyknięcia stanowi tkankę decydującą o długości okresu karencji oraz że konieczne jest zastosowanie ograniczenia maksymalnej objętości wstrzyknięcia. Ponieważ w tkance z miejsca wstrzyknięcia co najmniej jedna wartość z ostatniego momentu pobierania próbek (7 dni po podaniu) przekraczała MRL, na podstawie tego badania nie da się wyznaczyć wiarygodnego okresu karencji dla tkanek jadalnych.

Badanie 3

W trzecim zgodnym z GLP badaniu nad zanikaniem pozostałości testowano produkt Stresnil o składzie zarejestrowanym oraz jego wersję. W ramach tej procedury arbitrażowej uwzględnia się jedynie zanikanie pozostałości dopuszczonego do obrotu produktu Stresnil, dlatego poniżej przedstawiono tylko te wyniki. Badanie wykonane na 30 zwierzętach opisano w 1999 r..

W przypadku badania komercyjnego produktu Stresnil spośród 30 zwierząt wybrano tylko 12 świń (o masie ciała 20–30 kg w momencie przybycia). 12 kastrowanym samcom świń belgijskiej rasy krajowej produkt podano domięśniowo w szyję w maksymalnej zalecanej dawce, tj. 2 mg azaperonu na kg m.c. (co odpowiada 1 ml produktu Stresnil na 20 kg mc.).

Próbki tkanek (ok. 250 g mięśni szynki, 100 g skóry/tłuszczu, całą wątrobę, obydwie nerki i tkankę z miejsca wstrzyknięcia [próbka rdzeniowa o średnicy 10 cm, głębokość 6 cm]) pobrano po 7, 14 i 21 dniach od podania dawki (n = 4 świny na każdy punkt czasowy) i przechowywano w temperaturze -18°C do momentu analizy.

Próbki analizowano pod kątem zawartości azaperonu i jego metabolitu (azaperolu) z użyciem zwalidowanej metody HPLC-UV, a wartość LoQ dla obydwu analitów we wszystkich matrycach wynosiła 25 µg/kg.

Wartości przekraczające MRL (100 µg/kg) stwierdzono jedynie w przypadku próbki z miejsca wstrzyknięcia po 7 dniach od podania.

Zwierzęta wykorzystane w tym badaniu miały bardzo niską masę ciała (przez co podawana objętość była niewielka), dlatego nie reprezentują one całej populacji docelowej zwierząt. W badaniu nie określono wyraźnie masy ciała świń w momencie podania produktu (zaznaczono jedynie masę ciała w chwili przybycia, tj. 20–30 kg), zatem nie wiadomo, jaka była rzeczywista objętość produktu wstrzykiwana w jedno miejsce. Nie opisano dokładnego harmonogramu prac badawczych, zwłaszcza w fazie klinicznej, ani nie pobrano próbek tkanek otaczających miejsce wstrzyknięcia.

W podsumowaniu CVMP uznał, że wspomniane powyżej wątpliwości należy uwzględnić podczas wyznaczania okresu karencji.

Badanie 4

W przeprowadzonym w 1976 r. badaniu z radioznakowaną substancją 8 świniom (o masie ciała 15–25 kg) podano 4 mg/kg ³H azaperonu.

Próbki tkanek (wątroby, nerek, mięśni, skóry, tłuszczu i tkanka z miejsca wstrzyknięcia) pobrano po 2, 24, 48 i 72 godzinach od podania oraz poddano analizie pod kątem charakteru pozostałości, a także całkowitych pozostałości radioaktywnych.

Próbki z miejsca wstrzyknięcia miały wymiary ok. 2 x 2 x 10 cm. Próbki spalono, a całkowitą radioaktywność określono w µg/g (ppm) oraz w procentach podanej dawki. Tkankami o najwyższym stężeniu azaperonu i azaperolu były tkanki z miejsca wstrzyknięcia i wątroba.

To dość dawne badanie nie odpowiada obecnym wytycznym. Przeprowadzono je z wykorzystaniem azaperonu znakowanego radioaktywnie, a w każdym punkcie czasowym ubojowi poddawano tylko 2 zwierzęta. Ponadto badany produkt podawano w dawkach wyższych od zalecanych, ale wstrzykiwana objętość była względnie mała z powodu niskiej masy ciała zwierząt. Dlatego też zdaniem CVMP to badanie nie ma zastosowania w wyznaczaniu okresu karencji.

Wyznaczanie okresu karencji

Na podstawie wszystkich przedstawionych danych dotyczących zanikania pozostałości można ogólnie stwierdzić, że tkanką wyznaczającą okres karencji jest tkanka z miejsca wstrzyknięcia. CVMP uznał, że na podstawie przedstawionych badań do oszacowania okresu karencji nie można użyć metody statystycznej. Zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² punkty czasowe uboju z ponad połową wartości poniżej LoQ powinny być wykluczone z oceny statystycznej. W takim przypadku statystyczna obróbka pozostałych danych nie jest możliwa.

Komitet uznał za właściwe użycie metody alternatywnej, zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych², z zastosowaniem ok. 30-procentowego marginesu bezpieczeństwa ze względu na wątpliwości związane z przedstawionymi badaniami (np. pobieraniem wyłącznie próbek rdzeniowych, niską masą ciała zwierząt). Zastosowanie marginesu bezpieczeństwa uznano za niezbędne również dlatego, że dopuszczalne dzienne spożycie (ADI) azaperonu określono na podstawie kryterium farmakologicznego (np. ostrego). W wyniku takiego podejścia wyznaczono by 18-dniowy okres karencji (dzień 14. jako pierwszy punkt czasowy ze wszystkimi wartościami poniżej MRL + ok. 30-procentowy margines bezpieczeństwa).

Ponadto CVMP uznał, że konieczne jest ograniczenie maksymalnej objętości podawanej w jedno miejsce. Podmiot odpowiedzialny zaproponował ograniczenie jej do 5 ml, choć największa objętość podawana w badaniu (przeprowadzonym w 1992 r.) wynosiła 4–4,8 ml. CVMP stwierdził, że przyjęcie takiej wartości jest dopuszczalne, ponieważ okres między ostatnim punktem czasowym z wartościami powyżej MRL (7 dni po podaniu) a kolejnym punktem czasowym uboju (14 dni po podaniu) zapewnia dodatkowy margines bezpieczeństwa.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

CVMP został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących pozostałości produktu leczniczego weterynaryjnego Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń

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

i produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych, a także o ustalenie zalecanych okresów karencji dla tkanek jadalnych leczonych świń.

Ocena korzyści

Choć w ramach tej procedury arbitrażowej nie prowadzono szczególnej oceny skuteczności rozpatrywanych produktów u świń, to uznaje się, że oceniane produkty są skuteczne w przypadku tych zwierząt ze względu na swoje działanie uspokajające. Zalecana dawka w różnych wskazaniach wynosi 0,4–2 mg azaperonu na kg m.c.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury arbitrażowej nie dokonano oceny jakości, bezpieczeństwa stosowania u zwierząt docelowych, bezpieczeństwa dla użytkownika ani ryzyka środowiskowego w odniesieniu do rozpatrywanych produktów leczniczych weterynaryjnych. Ponadto w przypadku produktów odtwórczych nie oceniano biorównoważności, ponieważ dokonano tego w ramach odpowiednich procedur związanych z wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

CVMP ocenił wcześniej azaperon³ w celu określenia MRL. Na podstawie ostrego farmakologicznego poziomu narażenia, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOEL), wynoszącego 0,08 mg/kg m.c. i współczynnika bezpieczeństwa wynoszącego 100, określono wartość ADI wynoszącą 0,8 µg/kg m.c. (co odpowiada 48 µg na osobę o masie ciała 60 kg). Ponieważ taką wartość ADI określono na podstawie aktywności farmakologicznej, dotyczy ona wyłącznie składników farmakologicznie czynnych (tj. azaperonu i metabolitu — azaperolu).

Pozostałość znacznikowa jest sumą azaperonu i azaperolu. MRL dla sumy azaperonu i azaperolu wynosi 100 µg/kg we wszystkich tkankach (mięśniach, skórze/tłuszczu, wątrobie i nerkach). Taka wartość MRL teoretycznie daje dzienne spożycie na poziomie 50 µg. Ponieważ takie spożycie jest znacznie przeszacowane (na podstawie najbardziej pesymistycznego scenariusza zakładającego, że aktywność farmakologiczna azaperolu jest równoważna z aktywnością azaperonu), jest ono zgodne z wartością ADI wynoszącą 48 µg na osobę o masie ciała 60 kg.

Stwierdzono ryzyko związane z długością zatwierdzonych okresów karencji dla tkanek jadalnych świń. W przypadku niektórych produktów leczniczych weterynaryjnych zatwierdzony okres karencji może być niewystarczający, aby zawartość pozostałości azaperonu i azaperolu łącznie spadła w tkankach jadalnych poniżej odpowiedniego MRL, co stanowi zagrożenie dla konsumentów w razie spożycia tkanek z miejsca wstrzyknięcia pochodzących od świń leczonych tymi produktami.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

W celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentom żywności i produktów spożywczych pochodzących od zwierząt leczonych tymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi CVMP uznał, że należy zmienić okres karencji dla tkanek jadalnych świń leczonych produktem Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń i produktami związanymi oraz ich produktami odtwórczymi.

Na podstawie danych dotyczących zanikania pozostałości u świń wyznaczono okres karencji dla tkanek jadalnych świń wynoszący 18 dni oraz wprowadzono ograniczenie maksymalnej objętości podawanej w jedno miejsce do 5 ml w przypadku wszystkich produktów. Taki okres karencji i takie ograniczenie maksymalnej objętości wstrzyknięcia uznaje się za odpowiednie do zapewnienia konsumentom bezpieczeństwa.

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

Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Uwzględnivszy uzasadnienie wszczęcia niniejszej procedury arbitrażowej i dostępne dane, CVMP uznał, że okresy karencji dla tkanek jadalnych pochodzących od świń leczonych produktami ujętymi w procedurze należy zmienić zgodnie z zaleceniami oraz że w celu zapewnienia konsumentom bezpieczeństwa niezbędne jest także wprowadzenie ograniczenia maksymalnej objętości wstrzykiwanej w jedno miejsce .

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń i produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje:

- na podstawie dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości CVMP uznał, że okresy karencji dla tkanek jadalnych leczonych świń powinny zostać zmienione oraz że w celu zapewnienia konsumentom bezpieczeństwa niezbędne jest także wprowadzenie ograniczenia maksymalnej objętości wstrzykiwanej w jedno miejsce;
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych objętych niniejszą procedurą pozostaje dodatni pod warunkiem dokonania zmian w drukach informacyjnych;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu produktu Stresnil 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń i produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych wymienionych w Aneksie I, których charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Charakterystyka produktu leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Nie podawać więcej niż 5 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia.

4.11 Okres(y) karencji

Tkanki jadalne: 18 dni.

Oznakowanie opakowań

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Nie podawać więcej niż 5 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Tkanki jadalne: 18 dni.

Ulotka informacyjna

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Nie podawać więcej niż 5 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Tkanki jadalne: 18 dni.