

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Austria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Bulgaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Bulgaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Croația	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Cipru	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Republica Cehă	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Republica Cehă	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Danemarca	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Estonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Finlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Franța	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Germania	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Germania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Germania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Grecia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Grecia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Ungaria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Ungaria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Islanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Irlanda	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Irlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Italia	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Italia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Letonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Letonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Lituania	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Lituania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Țările de Jos	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Țările de Jos	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Norvegia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Polonia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Polonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Portugalia	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Portugalia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
România	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
România	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Slovacia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Slovacia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Slovenia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Suedia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Regatul Unit	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	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară
Regatul Unit	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperonă	40 mg/ml	soluție injectabilă	porci	administrare intramusculară

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia (vezi Anexa I)

1. Introducere

Medicamentele de uz veterinar Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și produsele generice ale acestuia sunt soluții injectabile care conțin azaperonă 40 mg per ml. Azaperona este un sedativ neuroleptic, utilizat pentru tratamentul comportamentului agresiv, controlul agresivității la scroafe, prevenirea stresului, afecțiuni obstetrice, ca pre-medicație în anestezia locală sau generală și pentru tratamentul paliativ al distrofiei musculare enzootice la porcine.

Azaperona ca soluție injectabilă se administrează la porcine într-o singură injecție intramusculară în dozele recomandate, între 0,4 și 2 mg azaperonă per kg greutate corporală (kg corp).

A fost depusă o cerere în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare de comercializare a unui medicament generic prin procedură descentralizată, pentru medicamentul de uz veterinar Sedanol 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine, statul membru de referință fiind Germania (DE/V/0300/001/DC). Produsul de referință este Stresnil Injektionslösung für Schweine (denumit în documentul de față „Stresnil”), comercializat de Lilly Deutschland GmbH și autorizat în Germania din 1979.

În urma revizuirii datelor disponibile privind reziduurile pentru produsul de referință „Stresnil” și deoarece au existat reziduuri în țesutul de la locul injectării peste limita maximă de reziduuri stabilită la ultimul reper temporal al sacrificării (la 7 zile de la administrare), Germania și câteva alte state membre nu au putut confirma că perioada de așteptare autorizată de 9 zile este sigură pentru consumator. Germania nu a avut la dispoziție alte date privind depleția reziduurilor, pentru a stabili o perioadă de așteptare sigură, justificată științific.

În plus, Germania a observat că, pentru Stresnil și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia, statele membre din EU/SEE au stabilit perioade de așteptare diferite pentru carnea și organele provenite de la porcine, și anume între șapte și optsprezece zile.

Germania a considerat că revizuirea adecvării perioadelor de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcine este în interesul protejării siguranței consumatorului din Uniune și a sesizat Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP).

Prin urmare, la data de 17 septembrie 2019, Germania a inițiat o procedură în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și produsele generice ale acestuia. S-a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor și să recomande perioade de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcinele tratate.

2. Discutarea datelor disponibile

Compoziția calitativă și cantitativă

Au fost furnizate informații privind compoziția produselor afectate, iar compoziția calitativă și cantitativă a substanței active din produsele vizate este similară. De asemenea, compoziția excipienților poate fi considerată în esență similară.

În general, formulările fiind foarte similare și luând în considerare faptul că se administrează în aceeași doză, CVMP a considerat că toate medicamentele prezintă o absorbție similară de la locul injectării și a concluzionat că se poate aplica o perioadă de așteptare comună pentru medicamentele de uz veterinar care fac obiectul acestei proceduri de sesizare.

Depleția reziduurilor la porcine

Comitetul a avut la dispoziție patru studii privind depleția reziduurilor la porcine. Trei studii au fost efectuate cu Stresnil 40 mg/ml, toate fiind în conformitate cu bunele practici de laborator (BPL). Un studiu a fost efectuat cu o soluție care a conținut azaperonă marcată radioactiv.

De asemenea, au fost furnizate date din literatură care au inclus rapoarte privind LMR.

Studiul 1

A fost depus un studiu privind depleția reziduurilor la porcine, conform cu BPL, efectuat în 2004 la treizeci de animale (15 masculi castrați și 15 femele), cu o greutate corporală la începerea studiului între 26,7 și 40,4 kg, împărțite în cinci grupuri de testare, fiecare grup fiind format din 6 animale. Animalelor li s-a administrat o singură injecție intramusculară cu Stresnil, la doza maximă recomandată de 2 mg azaperonă per kg corp. Animalele utilizate au fost mai mici decât se recomandă în VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, ceea ce nu acoperă întreaga populație de animale țintă, determinând volume injectate mai mici, între 1,3 și 2,0 ml.

Au fost obținute probe de țesut (ficat, rinichi, mușchi, piele/grăsime în proporții naturale și locul injectării) pentru analiză, la 1, 3, 5, 7 și 14 zile de la injecție (n = 6 animale la fiecare reper temporal, masculi și femele în număr egal). Greutatea probelor a fost în conformitate cu recomandările din VICH GL 48¹. Cu toate acestea, au fost recoltate numai probe de la locul injectării și nu din jurul locului injectării.

Reziduurile au fost cuantificate utilizând metoda cromatografiei în fază lichidă cuplată cu spectrometrie de masă în tandem (LC-MS/MS), cu o limită de cuantificare (LOQ) de 0,025 mg/kg pentru toate țesuturile și ambele substanțe, adică azaperonă și azaperol. Concentrații ale reziduurilor peste LMR (100 µg/kg) au fost măsurate numai în piele/grăsime (în proporții naturale) în ziua 1 de la administrare și la locul injectării în zilele 1, 3 și 7 de la administrare.

Prin urmare, luând în considerare faptul că a fost prelevată o singură probă de la locul injectării și nicio probă din jurul locului injectării și faptul că animalele utilizate au fost mai mici decât se recomandă în VICH GL48¹ (ceea ce nu acoperă întreaga populație de animale țintă, determinând volume injectate mai mici, între 1,3 și 2,0 ml), Comitetul a considerat că rezultatele acestui studiu sunt asociate cu anumite incertitudini nedefinite suplimentar, cu impact potențial asupra determinării perioadei de așteptare.

Studiul 2

Un alt studiu privind depleția reziduurilor, conform cu BPL, a fost efectuat în 1992, cu medicamentul veterinar vizat Stresnil.

În total, în acest studiu au fost incluși doisprezece masculi castrați și douăsprezece femele de porci din rasa Landrace belgian. Douăzeci de porci au fost împărțiți în 5 grupuri (fiecare cu doi masculi și două femele) și li s-a administrat o injecție intramusculară la nivelul gâtului cu substanța de testare (formularea comercială Stresnil care conține 40 mg azaperonă per ml) în doza maximă recomandată de 2 mg azaperonă per kg corp (volumele injectate au variat între 4 și 4,8 ml). Celor patru animale rămase nu li s-a administrat substanța de testare și au servit drept martori (unul dintre acestea a fost

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](#)

sacrificat în prima zi de studiu). Greutatea animalelor a fost între 86 și 96 kg în cazul masculilor și între 79 și 86 kg în cazul femelelor.

Au fost prelevate probe de țesut (250 g de mușchi pentru șuncă, 100 g de grăsime subcutanată, 100 g de piele, 100 g de untură, ficatul întreg, ambii rinichi și locul injectării [10 cm diametru și 6 cm adâncime, 317–510 g]) în zilele 1, 2, 3, 5 și 7 de la administrare. Probele au fost păstrate la temperaturi sub -20 °C până la analiză.

A fost utilizată o metodă HPLC-UV (243 nm) validată, iar LOQ validată a fost raportată ca fiind 25 µg/kg pentru azaperonă și azaperol, pentru toate țesuturile.

Reziduul marker a fost sub LMR (100 µg/kg) la două zile de la administrare în toate țesuturile, cu excepția locului injectării. În probele de la locul injectării, există totuși o valoare peste LMR la ultimul reper temporal al prelevării (la 7 zile de la administrare).

Comitetul a considerat că, pe baza rezultatelor acestui studiu, se poate trage concluzia că țesutul de la locul injectării reprezintă țesutul pentru determinarea perioadei de așteptare și că este necesară o restricție privind volumul maxim injectat. Cu toate acestea, deoarece pentru țesutul de la locul injectării există totuși o valoare peste LMR la ultimul reper temporal al prelevării (la 7 zile de la administrare), din acest studiu nu poate fi derivată o perioadă de așteptare fiabilă pentru carne și organe.

Studiul 3

În al treilea studiu privind depleția reziduurilor, conform cu BPL, formularea autorizată Stresnil a fost testată împreună cu o formulare experimentală. Doar depleția reziduală a Stresnil comercializat a fost considerată relevantă pentru această procedură de sesizare, prin urmare numai aceste rezultate sunt descrise mai jos. Studiul a fost raportat în 1999 și a fost efectuat la treizeci de animale.

Pentru studiul formulării comerciale „Stresnil”, au fost selectați doar 12 porci din 30 de animale (cu greutatea între 20–30 kg la sosire). La doisprezece porci masculi castrați din rasa Landrace belgian s-a administrat o injecție intramusculară în zona gâtului, în doza maximă recomandată de 2 mg azaperonă per kg corp (corespunzătoare cu 1 ml de Stresnil per 20 kg corp).

Au fost prelevate probe de țesut (≈ 250 g de mușchi pentru șuncă, 100 g de piele/grăsime, ficatul întreg, ambii rinichi și locul injectării [cilindru de 10 cm diametru și 6 cm adâncime]) la 7, 14 și 21 de zile de la administrare (n = 4 porci per reper temporal) și păstrate la o temperatură de -18 °C sau mai mică până la analiză.

Probele au fost analizate pentru azaperonă și metabolitul acesteia, azaperol, utilizând o metodă HPLC-UV validată, iar LOQ pentru ambii analiți și toate matricele a fost de 25 µg/kg.

Valorile peste LMR (100 µg/kg) au fost identificate numai într-o probă de la locul injectării la 7 zile de la administrare.

Animalele incluse în acest studiu au avut o greutate corporală foarte mică (de aceea, porcilor li s-a administrat doar un volum mic injectat), ceea ce nu acoperă populația de animale țintă. Greutatea porcilor la momentul administrării medicamentului nu este descrisă clar în studiu (greutatea este menționată numai la sosire, și anume 20–30 kg) și, prin urmare, nu este clar ce volume efective de produs au fost administrate la locul injectării. Orarul exact al operațiunilor, în special în faza la animale, nu este descris în studiu, și nu au fost recoltate probe din jurul locului injectării.

În concluzie, CVMP a considerat că incertitudinile menționate mai sus trebuie luate în considerare pentru determinarea perioadei de așteptare.

Studiul 4

Într-un studiu cu marcare radioactivă efectuat în 1976, opt porci (cu greutate corporală 15–25 kg) au fost injectați cu 4 mg/kg ^3H azaperonă.

Probele de țesut (ficat, rinichi, mușchi, piele, grăsime și locul injectării) au fost recoltate la 2, 24, 48 și 72 de ore de la administrare și au fost supuse unei analize a „naturii reziduurilor”, precum și analizei „reziduurilor radioactive totale”.

Probele de la locul injectării au fost de aproximativ 2 x 2 x 10 cm. Probele au fost supuse combustiei, iar radioactivitatea totală a fost determinată ca $\mu\text{g/g}$ (ppm), la fel ca și procentajul dozei administrate. Țesuturile cu cele mai mari concentrații de azaperonă și azaperol au fost locul injectării și ficatul.

Acest studiu destul de vechi nu este în conformitate cu orientările actuale. Acesta a fost efectuat cu o formulare de azaperonă marcată radioactiv și au fost sacrificate doar două animale la fiecare reper temporal. De asemenea, medicamentul testat a fost administrat într-o doză mai mare decât cea recomandată, însă volumul injectat a fost relativ mic, din cauza greutății corporale mici a animalelor. Prin urmare, CVMP este de părere că acest studiu nu este relevant pentru determinarea perioadei de așteptare.

Determinarea perioadei de așteptare

În general, pe baza tuturor datelor privind depleția reziduurilor furnizate, se poate concluziona că locul injectării este țesutul care determină calculul perioadei de așteptare. CVMP a concluzionat că nu se poate utiliza abordarea statistică pentru a estima perioada de așteptare pe baza studiilor furnizate. Conform Ghidului CVMP pentru determinarea perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile (*CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues*, EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², reperele temporale ale sacrificării cu mai mult de jumătate dintre valorile sub LOQ vor fi eliminate din evaluarea statistică. Din această cauză, seturile de date furnizate nu pot fi evaluate utilizând abordarea statistică.

Comitetul a fost de acord să utilizeze abordarea alternativă, în concordanță cu Ghidul CVMP privind determinarea perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile², împreună cu o marjă de siguranță de ~30%, pentru a lua în considerare toate incertitudinile din studiile furnizate (de ex. recoltarea probelor exclusiv de la locul injectării, greutatea corporală mică a animalelor). De asemenea, marja de siguranță este considerată necesară deoarece doză zilnică acceptabilă (DZA) pentru azaperonă este bazată pe un criteriu de evaluare farmacologic (de exemplu, acut). Această abordare ar duce la o perioadă de așteptare de 18 zile [primul reper temporal cu toate valorile sub LMR (ziua 14 + marja de siguranță de ~30%)].

Suplimentar, CVMP consideră necesară o limitare a volumului injectat maxim per zonă de injectare. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o limită de 5 ml, deși studiul cu cele mai mari volume injectate (efectuat în 1992) a acoperit numai volume între 4 și 4,8 ml. CVMP a considerat că această ușoară abatere este acceptabilă, deoarece intervalul de timp dintre ultimul reper temporal cu valori peste LMR (la 7 zile de la administrare) și următorul reper temporal al sacrificării (la 14 zile de la administrare) furnizează o marjă de siguranță suplimentară.

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

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

S-a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor referitoare la medicamentul de uz veterinar Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și la produsele generice ale acestuia, și să recomande perioade de așteptare adecvate pentru carnea și organele provenite de la porcinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea la porcine a medicamentelor vizate nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele evaluate sunt considerate eficace la porcine pentru efectele lor sedative. Dozele recomandate pentru diferitele indicații sunt între 0,4 și 2 mg azaperonă per kg corp.

Evaluarea riscului

Calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului și riscul de mediu asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare. De asemenea, pentru produsele generice nu a fost evaluată bioechivalența, deoarece acest lucru a fost deja efectuat în cadrul procedurilor respective de autorizare de punere pe piață.

Azaperona a fost evaluată anterior de către CVMP³, cu scopul stabilirii LMR. DZA a rezultat dintr-un nivel la care nu se observă niciun efect (NOEL) de 0,08 mg/kg corp și un factor de siguranță de 100, corespunzător cu o DZA de 0,8 µg/kg corp (echivalentă cu 48 µg pentru o persoană de 60 kg). Deoarece această DZA este stabilită pe baza activității farmacologice, se aplică numai pentru componentele active farmacologic (și anume azaperona și metabolitul azaperol).

Markerul rezidual este suma dintre azaperonă și azaperol. Limitele maxime de reziduuri (LMR) pentru suma dintre azaperonă și azaperol sunt 100 µg/kg în toate țesuturile (mușchi, piele/grăsime, ficat și rinichi). Aceste LMR-uri vor duce, teoretic, la o doză zilnică de 50 µg. Deoarece această doză este mult supraestimată (pe baza celui mai pesimist scenariu, conform căruia activitatea farmacologică a azaperolului este egală cu cea a azaperonei), este compatibilă cu o DZA de 48 µg pentru o persoană de 60 kg.

A fost identificat un risc privind lungimea perioadelor de așteptare autorizate pentru porcine (carne și organe). Pentru unele medicamente de uz veterinar, este posibil ca perioada de așteptare autorizată să nu fie suficientă pentru a permite reziduurilor corespunzătoare sumei dintre azaperonă și azaperol să scadă sub LMR respectivă în țesuturile comestibile, reprezentând astfel un risc pentru consumatori după ingerarea țesutului de la locul injectării provenit de la porcinele tratate cu aceste produse.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Pentru a garanta siguranța consumatorilor de alimente și produse alimentare provenite de la animalele tratate cu aceste medicamente de uz veterinar, CVMP a considerat că perioada de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcinele tratate cu Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și cu produsele generice ale acestuia, trebuie modificată.

Pe baza datelor privind depleția reziduurilor la porcine, a fost stabilită o perioadă de așteptare de 18 zile pentru carne și organe de porc, cu limitarea volumului injectat la 5 ml per zonă de injectare, pentru toate medicamentele. Această perioadă de așteptare și restricția volumului maxim injectat per zonă de injectare sunt considerate adecvate pentru a garanta siguranța consumatorului.

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

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

După evaluarea motivelor acestei sesizări și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcinele tratate cu produsele vizate trebuie modificate conform recomandărilor și, de asemenea, este necesară o limitare a volumului maxim injectat per zonă de injectare, pentru a garanta siguranța consumatorului.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentul de uz veterinar Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia, continuă să fie pozitiv, sub rezerva introducerii modificărilor recomandate în textul informațiilor referitoare la medicament.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcinele tratate trebuie modificate și, de asemenea, este necesară o limitare a volumului maxim injectat per zonă de injectare, pentru a se garanta siguranța consumatorului;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele de uz veterinar din cadrul acestei proceduri, sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la medicament;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de comercializare pentru Stresnil 40 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Nu administrați mai mult de 5 ml per zonă de injectare.

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Carne și organe: 18 zile.

Etichetare

7. MOD ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu administrați mai mult de 5 ml per zonă de injectare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 18 zile.

Prospect

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Nu administrați mai mult de 5 ml per zonă de injectare.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 18 zile.