

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Cesta podania
Rakúsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Chorvátsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Cyprus	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Česká republika	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Česká republika	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Fínsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Nemecko	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknek A.U.V.	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Island	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Cesta podania
Litva	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Litva	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nórsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Cesta podania
Portugalsko	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60- 66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rumunsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rumunsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovensko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovensko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovinsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Cesta podania
Španielsko	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Švédsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	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	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	azaperón	40 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané a súvisiace názvy a jeho generických liekov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Veterinárny liek Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané a súvisiace názvy, ako aj jeho generické lieky sú injekčné roztoky, ktoré obsahujú 40 mg azaperónu na ml. Azaperón je neuroleptické sedatívum používané na liečbu agresívneho správania, na kontrolu agresivity u prasníc, na prevenciu stresu, počas pôrodu, ako premedikácia pri lokálnej a celkovej anestézii a na paliatívnu liečbu enzootickej muskulárnej dystrofie u ošípaných.

Azaperón sa ako injekčný roztok podáva ošípaným jednou intramuskulárnou injekciou v odporúčaných dávkach v rozsahu 0,4 až 2 mg azaperónu na kg telesnej hmotnosti (bw).

Žiadosť bola predložená podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. žiadosť o rozhodnutie o registrácii generického lieku v rámci decentralizovaného postupu pre veterinárny liek Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané, pričom referenčným členským štátom bolo Nemecko (DE/V/0300/001/DC). Referenčným liekom je liek Stresnil Injektionslösung für Schweine (ďalej len „Stresnil“), ktorý uviedla na trh spoločnosť Lilly Deutschland GmbH a ktorý je povolený v Nemecku od roku 1979.

Po preskúmaní dostupných údajov o rezíduách pre referenčný liek Stresnil a vzhľadom na skutočnosť, že sa rezídua nachádzali v tkanive v mieste podania injekcie v množstve prekračujúcom stanovený maximálna hladina rezíduí (MRL) v čase porážky (7. deň po podaní), Nemecko a niektoré členské štáty nedokázali potvrdiť, že povolená ochranná lehota 9 dní pre spotrebiteľov je bezpečná. Nemecko nemalo k dispozícii ďalšie údaje o odbúravaní rezíduí na stanovenie vedecky odôvodnenej bezpečnej ochrannej lehoty.

Nemecko uviedlo, že členské štáty EÚ/EHP určili pre liek Stresnil a súvisiace názvy a jeho generické lieky rôzne ochranné lehoty pre bravčové mäso a vnútornosti, t. j. sedem až osemnásť dní.

Nemecko usúdilo, že v záujme ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii treba preskúmať primeranosť ochranných lehôt pre bravčové mäso a vnútornosti, a vec postúpilo Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

Nemecko preto 17. septembra 2019 začalo postup v súlade s článkom 35 smernice 2001/82/ES týkajúci sa lieku Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané a súvisiacich názvov a jeho generických liekov. Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a aby odporučil ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených ošípaných.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Poskytnuté boli informácie týkajúce sa zloženia príslušných liekov a kvalitatívne a kvantitatívne zloženie liečiva príslušných liekov je podobné. Takisto sa aj zloženie pomocných látok môže považovať v zásade za podobné.

Vzhľadom na to, že sú formulácie veľmi podobné, a vzhľadom na skutočnosť, že sa podávajú v rovnakej dávke, výbor CVMP usúdil, že všetky lieky vykazujú podobnú absorpciu v mieste podania injekcie, a dospel k záveru, že na veterinárne lieky, ktorých sa týka toto konanie o postúpenej veci, sa môže uplatňovať spoločná ochranná lehota.

Odbúravanie rezíduí u ošípaných

Výboru boli predložené štyri štúdie o odbúravaní rezíduí u ošípaných. Tri štúdie sa vykonali s liekom Stresnil 40 mg/ml a všetky boli uskutočnené v súlade so správnou laboratórnou praxou (GLP). Jedna zo štúdií bola vykonaná s roztokom, ktorý obsahoval rádioaktívne označený azaperón.

Navyše boli poskytnuté niektoré údaje z literatúry vrátane správ o MRL.

Štúdia č. 1

Predložená bola štúdia o odbúravaní rezíduí u ošípaných, ktorá bola v roku 2004 vykonaná v súlade s GLP s použitím tridsiatich zvierat (15 vykastrovaných samcov a 15 samíc), ktorých telesná hmotnosť bola na začiatku štúdie v rozsahu 26,7 až 40,4 kg a ktoré boli priradené do jednej z piatich testovacích skupín po 6 zvieratách. Zvieratám bola podaná jedna intramuskulárna injekcia lieku Stresnil v maximálnej odporúčanej dávke 2 mg azaperónu na kg telesnej hmotnosti. Použité zvieratá mali nižšiu hmotnosť, ako sa odporúča v usmernení VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)¹, takže nebola zahrnutá celková cieľová populácia zvierat, čo malo za následok malé objemy látky podávané injekciou v rozsahu 1,3 až 2,0 ml.

Na účely analýzy boli v 1., 3., 5., 7. a 14. deň po podaní dávky (n = 6 zvierat v každom časovom úseku pri rovnakom množstve samcov a samíc) odobraté vzorky tkanív (pečene, obličiek, svalov, kože/tuku v prirodzenej podobe a z miesta podania injekcie). Hmotnosti vzoriek boli v súlade s odporúčaniami v usmernení VICH GL 48¹. Boli však odobraté len základné vzorky z miesta podania injekcie a neboli odobraté vzorky z jeho okolia.

Rezíduá boli kvantifikované pomocou metódy kvapalinovej chromatografie pripojenej k tandemovej hmotnostnej spektrometrii (LC-MS/MS) s limitom kvantifikácie (LOQ) 0,025 mg/kg pre všetky tkanivá a obidve látky, t. j. azaperón a azaperol. Koncentrácie rezíduí nad MRL (100 µg/kg) boli namerané len v koži/tuku (v prirodzenej podobe) v 1. deň po podaní a z miesta podania injekcie v 1., 3. a 7. deň po podaní.

Vzhľadom na skutočnosť, že bola odobratá len základná vzorka z miesta podania injekcie a nebola odobratá vzorka z okolia a že použité zvieratá mali nižšiu hmotnosť, ako sa odporúča v usmernení VICH GL48¹ [takže nie je zahrnutá celková cieľová populácia zvierat, čo malo za následok nízke objemy injekcie (1,3 až 2,0 ml)], výbor dospel k záveru, že výsledky tejto štúdie sa spájajú s určitými neistotami, ktoré neboli ďalej definované, čo má potenciálny vplyv na stanovenie ochrannej lehoty.

Štúdia č. 2

Uskutočnená bola ďalšia štúdia o odbúravaní rezíduí, ktorá bola v roku 1992 vykonaná v súlade s GLP s príslušným veterinárnym liekom Stresnil.

Do tejto štúdie bolo zahrnutých celkovo dvanásť vykastrovaných samcov a dvanásť samíc ošípaných plemena belgického Landrace. Dvadsať ošípaných bolo rozdelených do 5 skupín (po dvoch samcoch a dvoch samiciach) a bola im podaná intramuskulárna injekcia testovanej látky do krku (komerčná formulácia lieku Stresnil s obsahom 40 mg azaperónu na ml) v maximálnej odporúčanej dávke 2 mg azaperónu na kg telesnej hmotnosti (objemy injekcie sa pohybovali v rozsahu 4 až 4,8 ml). Zostávajúcim štyrom zvieratám nebola podaná žiadna testovaná látka a tieto slúžili ako kontrolné zvieratá (jedno z týchto zvierat bolo porazené v prvý deň štúdie). Hmotnosť zvierat sa u samcov pohybovala medzi 86 a 96 kg a u samíc medzi 79 a 86 kg.

V 1., 2., 3., 5. a 7. deň po podaní dávky boli odobraté vzorky tkaniva (250 g stehenného svalu, 100 g podkožného tuku, 100 g kože, 100 g sadla, celej pečene, oboch obličiek a z miesta podania injekcie [s

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](#)

polomerom 10 cm a hĺbkou 6 cm, 317 – 510 g]. Vzorky boli do vykonania analýzy uskladnené pri teplote nižšej ako -20 °C.

Bola použitá validovaná metóda HPLC-UV (243 nm) a bol hlásený validovaný LOQ 25 µg/kg pre azaperón a azaperol pre všetky tkanivá.

Markerové rezídium sa nachádzalo pod MRL (100 µg/kg) dva dni po podaní vo všetkých tkanivách s výnimkou miesta podania injekcie. V prípade vzoriek z miesta podania injekcie je jedna hodnota v poslednom časovom úseku odberu vzoriek (v 7. deň po podaní) stále nad MRL.

Výbor sa domnieval, že na základe výsledkov tejto štúdie je možné dospieť k záveru, že tkanivo na mieste podania injekcie je rozhodujúcim tkanivom na stanovenie ochrannej lehoty a že je nutné obmedziť maximálny objem látky podávanej injekčne. Keďže je však v prípade tkaniva z miesta podania injekcie jedna hodnota v poslednom časovom úseku na odber vzoriek stále nad MRL (v 7. deň po podaní), na základe tejto štúdie nie je možné stanoviť spoľahlivú ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti.

Štúdia č. 3

V tretej štúdii o odbúravaní rezíduí, ktorá bola vykonaná v súlade s GLP, bola testovaná povolená formulácia lieku Stresnil s experimentálnou formuláciou. Pre toto konanie o postúpení veci sa za relevantné považuje len odbúravanie rezíduí pri lieku Stresnil, ako bol uvedený na trh, a preto sú uvedené len tieto výsledky. Štúdia bola oznámená v roku 1999 a bolo pri nej použitých tridsať zvierat.

Pre štúdiu komerčnej formulácie lieku Stresnil bolo z 30 zvierat vybraných len 12 ošípaných (pri príchode sa ich hmotnosť pohybovala medzi 20 až 30 kg). Dvanástim vykastrovaným samcom plemena belgického Landrace bola podaná intramuskulárna injekcia do krku pri maximálnej odporúčanej dávke 2 mg azaperónu na kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 1 ml lieku Stresnil na 20 kg telesnej hmotnosti).

V 7., 14. a 21. deň po podaní dávky (n = 4 ošípané za časový úsek) boli odobraté vzorky tkaniva (≈ 250 g stehenného svalu, 100 g kože/tuku, celej pečene, oboch obličiek a z miesta podania injekcie [valec s polomerom 10 cm a hĺbkou 6 cm]) a do vykonania analýzy boli uskladnené pri teplote nižšej ako -18 °C.

Vo vzorkách sa analyzovala prítomnosť azaperónu a jeho metabolitu azaperolu pomocou validovanej metódy HPLC-UV, pričom LOQ pre obidve analyzované látky vo všetkých matriciach dosahovala 25 µg/kg.

Hodnoty presahujúce MRL (100 µg/kg) boli zistené len v jednej vzorke z miesta podania injekcie v 7. deň po podaní.

Zvieratá zaradené do tejto štúdie mali veľmi nízku telesnú hmotnosť (t. j. ošípaným bol podaný len malý objem injekcie), čiže nebola zahrnutá cieľová populácia zvierat. V štúdii nie sú jasne uvedené hmotnosti ošípaných v čase podania lieku (hmotnosti sú uvedené len pri príchode, t. j. 20 až 30 kg), a preto nie je jasné, aké skutočné objemy lieku boli podané v mieste podania injekcie. V štúdii nie je uvedený presný harmonogram prác, najmä vo fáze týkajúcej sa zvierat, a neboli odobraté žiadne vzorky z okolia miesta podania injekcie.

Výbor CVMP dospel k záveru, že pri stanovení ochrannej lehoty treba vziať do úvahy vyššie uvedené neisté údaje.

Štúdia č. 4

V štúdii používajúcej rádioaktívne označenú látku, ktorá bola vykonaná v roku 1976, bola ôsmim ošípaným (s telesnou hmotnosťou 15 až 25 kg) podaná injekcia s 4 mg/kg ³H azaperónu.

V 2., 24., 48. a 72. hodine po podaní boli odobraté vzorky tkanív (pečene, obličky, svaly, kože, tuku a z miesta podania injekcie) a tieto boli podrobené analýze tzv. charakteru rezídua, ako aj analýze tzv. celkového rádioaktívneho rezídua.

Vzorky z miesta podania injekcie mali rozmer približne 2 x 2 x 10 cm. Vzorky boli spálené a bola stanovená celková rádioaktivita v µg/g (ppm), ako aj percentuálna hodnota podanej dávky. Tkanivá s najvyššími koncentráciami azaperónu a azaperolu boli v mieste podania injekcie a v pečeni.

Táto pomerne stará štúdia nie je v súlade so súčasnými usmerneniami. Bola vykonaná s rádioaktívnou formuláciou azaperónu a v každom časovom úseku boli porazené len dve zvieratá. Navyše bola testovaná látka podaná vo vyššej dávke, ako sa odporúča, pričom objem injekcie bol pomerne nízky v dôsledku nízkej telesnej hmotnosti zvierat. Výbor CVMP preto zastáva názor, že táto štúdia nie je relevantná na stanovenie ochrannej lehoty.

Stanovenie ochrannej lehoty

Celkovo možno na základe všetkých poskytnutých údajov o odbúravaní rezíduí dospieť k záveru, že v mieste podania injekcie sa nachádza rozhodujúce tkanivo na výpočet ochrannej lehoty. Výbor CVMP dospel z poskytnutých štúdií k záveru, že na odhad ochrannej lehoty nie je možné použiť štatistický prístup. V súlade s usmernením výboru CVMP k stanoveniu ochranných lehôt pre jedlé tkanivá (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² treba časové úseky porážky s viac než polovicou hodnôt pod LOQ zo štatistického hodnotenia vypustiť. Poskytnuté súbory údajov tak nie je možné hodnotiť pomocou štatistického prístupu.

Výbor súhlasil s použitím alternatívneho prístupu v súlade s usmernením výboru CVMP na stanovenie ochranných lehôt pre jedlé tkanivá² Error! Bookmark not defined. spolu s ~30 % bezpečnostným rozpätím na zohľadnenie všetkých neistých údajov v poskytnutých štúdiách (napr. odber len základných vzoriek, nízka telesná hmotnosť zvierat). Bezpečnostné rozpätie sa považuje za nevyhnutné aj z toho dôvodu, že prijateľný denný príjem (ADI) pre azaperón je založený na farmakologickom (napr. akútnom) ukazovateli. Tento prístup by viedol k ochrannej lehote 18 dní (prvý časový úsek so všetkými hodnotami pod MRL (14. deň + ~30 % bezpečnostné rozpätie)).

Výbor CVMP navyše považuje za potrebné obmedziť maximálny objem injekcie v mieste podania injekcie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol obmedzenie na 5 ml, hoci štúdia s najvyššími objemami injekcie (vykonaná v roku 1992) zahŕňala len objemy 4 až 4,8 ml. Výbor CVMP sa domnieval, že táto drobná odchýlka je prijateľná, keďže časové rozpätie medzi posledným časovým úsekom s hodnotami nad MRL (7. deň po podaní) a ďalším časovým úsekom porážky (14. deň po podaní) poskytuje ďalšie bezpečnostné rozpätie.

3. Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o rezíduách pre veterinárny liek Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané a súvisiace názvy a jeho generické lieky a aby odporučil primerané ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených ošípaných.

Posúdenie prínosu

Hoci sa v rámci tohto postúpenia veci konkrétne neposudzovala účinnosť dotknutých liekov u ošípaných, lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné u ošípaných v dôsledku ich

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

sedatívnych účinkov. Odporúčané dávky pre rôzne indikácie sa pohybujú od 0,4 do 2 mg azaperónu na kg telesnej hmotnosti.

Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov ani riziko pre životné prostredie v súvislosti s dotknutými veterinárnymi liekmi. V prípade generických liekov sa ďalej nehodnotila biologická rovnocennosť, keďže sa hodnotenie vykonalo už v príslušných postupoch pre rozhodnutie o registrácii.

Výbor CVMP už vykonal hodnotenie azaperónu³ s cieľom stanoviť MRL. ADI bol odvodený z hladiny bez pozorovaného akútneho farmakologického účinku (NOEL) 0,08 mg/kg telesnej hmotnosti a bezpečnostného faktora 100, čo zodpovedá ADI 0,8 µg/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent k 48 µg v prípade 60 kg jedinca). Keďže ADI je stanovený na základe farmakologickej účinnosti, uplatňuje sa len pre farmakologicky účinné zložky (t. j. azaperón a metabolit azaperol).

Markerové rezídium predstavuje súčet azaperónu a azaperolu. Limity MRL pre súčet azaperónu a azaperolu sú 100 µg/kg vo všetkých tkanivách (sval, koža/tuk/pečeň a oblička). Tieto hodnoty MRL budú teoreticky viesť k dennému príjmu 50 µg. Keďže tento príjem je vo veľkej miere nadhodnotený (na základe najhoršieho možného scenára, keď je farmakologická účinnosť azaperolu rovnaká ako účinnosť azaperónu), je kompatibilný s ADI 48 µg v prípade 60 kg jedinca.

Zistilo sa riziko týkajúce sa dĺžky povolených ochranných lehôt pre bravčové mäso a vnútornosti. V prípade niektorých veterinárnych liekov nemusí byť povolená ochranná lehota dostatočná na to, aby reziduá súčtu azaperónu a azaperolu v jedlých tkanivách mohli klesnúť pod príslušný MRL, čo predstavuje riziko pre spotrebiteľov po perorálnom príjme tkaniva z miesta podania injekcie od ošípaných liečených týmito liekmi.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Na zaistenie bezpečnosti konzumentov potravín a potravinových výrobkov zo zvierat liečených týmito veterinárnymi liekmi sa výbor CVMP domnieval, že ochranná lehota pre mäso a vnútornosti ošípaných liečených liekom Stresnil 40 ml/mg injekčný roztok pre ošípané a súvisiace názvy a jeho generické lieky sa má zmeniť.

Na základe údajov o odbúravaní rezíduí u ošípaných sa odvodila ochranná lehota pre bravčové mäso a vnútornosti na 18 dní a obmedzenie maximálneho objemu injekčne podávanej látky na 5 ml na miesto podania injekcie. Táto ochranná lehota a obmedzenie maximálneho objemu injekčne podávanej látky na miesto podania injekcie sa považujú za primerané na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Vzhľadom na dôvody tohto konania o postúpenej veci a na dostupné údaje dospel výbor CVMP k záveru, že ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti z ošípaných liečených príslušnými liekmi sa majú zmeniť na základe odporúčaní a že je tiež potrebné obmedziť maximálny objem injekčne podávanej látky na miesto podania injekcie na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Celkový pomer prínosu a rizika veterinárneho lieku Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané a súvisiace názvy a jeho generických liekov zostáva pozitívny s podmienkou vykonania odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

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

Odôvodnenie zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa

Kedže

- výbor CVMP na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí usúdil, že ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených ošípaných sa majú zmeniť a že je tiež potrebné obmedziť maximálny objem injekčne podávanej látky na miesto podania s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre veterinárne lieky, ktorých sa tento postup týka, zostáva pozitívny s podmienkou zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmenu rozhodnutí o registrácii lieku Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané a súvisiace názvy a jeho generické lieky uvedené v prílohe I, ktorých súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa je uvedená v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.9 Dávkovanie a cesta podania lieku

Nepodávajte viac ako 5 ml na miesto podania injekcie.

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Mäso a vnútornosti: 18 dní.

Označenie obalu

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU
--

Nepodávajte viac ako 5 ml na miesto podania injekcie.

8. OCHRANNÁ(-É) LEHOTA(-Y)

Mäso a vnútornosti: 18 dní.

Písomná informácia pre používateľa

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Nepodávajte viac ako 5 ml na miesto podania injekcie.

10. OCHRANNÁ(-É) LEHOTA(-Y)

Mäso a vnútornosti: 18 dní.