

## **I. MELLÉKLET**

### **GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK NEVEI, GYÓGYSZERFORMÁI, ÁLLATFAJTÁK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett megnevezés	Gyógyszerforma	Állatfaj	Adagolás gyakorisága	Javasolt dózis	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő (meat and milk)
Belgium	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Cseh Köztársaság	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Németország	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Észtország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Görögország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Spanyolország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Franciaország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Írország	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Olaszország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Ciprus	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Lettország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Litvánia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett megnevezés	Gyógyszerforma	Állatfaj	Adagolás gyakorisága	Javasolt dózis	Élelmezés-egészségügyi várakozási idő (meat and milk)
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Ausztria	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Lengyelország	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Portugália	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Szlovénia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Szlovákia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap
Egyesült Királyság	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammális kenőcs	Tejelő szarvasmarhák	Egyszeri adag	150 mg cefquinom	Hús és élelmezési célra alkalmas vágási melléktermékek: 2 nap Tej: 49 nap

## **II. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGVÁLTOZTATÁSÁNAK INDOKLÁSA**



időszak hosszát. A szárazon állás időszakában is napi két fejéssel számoltak, jóllehet az állatokat nem fejték meg. Az így kapott élelmezés-egészségügyi várakozási idő a kezelést követő 69 „fejés”, vagyis 34,5 nap volt. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai az élelmezés-egészségügyi várakozási időt a kezelést követő 35 napban javasolták megállapítani.

A betérjesztési eljárás során a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak képviselője elismerte, hogy

- van kiürülés a szárazon állás időszak alatt,
- borjazás után a kiürülés gyorsabb, és
- a borjazás után fejt tej élelmezés-egészségügyi várakozási ideje a száraz időszak hosszától függ.

A tej élelmezés-egészségügyi várakozási idejének megadására két alternatíva került megfontolásra:

#### 1. Borjazás utáni élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek a borjazás után fejésben történő megadására több (pl. 3) szárazon állás időszak kategóriát kell felállítani, ami a gyakorlatban nehezen valósítható meg. Ez néhány esetben még logikátlannak is tűnhet (két olyan élelmezés-egészségügyi várakozási idő összehasonlítása, melyeknél a szárazon állás időszak csak kissé eltérő, azonban különböző kategóriákba tartoznak). Ez több kategória, sőt az összes lehetséges szárazon állási időszak kategória felállításával kerülhető el. Ezt azonban lehetetlenség megvalósítani legelői körülmények között.

#### 2. Kezelés utáni élelmezés-egészségügyi várakozási idő

A tejből történő kiürülés két (vagyis a szárazon állás időszak alatti és a borjazást követő) fázisa kapcsolódik egymáshoz és ezért a kezelés utáni időn alapuló élelmezés-egészségügyi várakozási idő kiszámítása sokkal inkább megfelelőnek tekinthető, mivel ez a kiürülésnek mind a két fázisát figyelembe veszi. Az ebből származó élelmezés-egészségügyi várakozási idő minden állatra érvényes, függetlenül a szárazon állás időszak pontos időtartamától.

### **A CVMP megfontolásai**

A tej élelmezés-egészségügyi várakozási idejének meghatározásáról szóló CVMP irányelv (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) azt írja le, hogy hogyan kell meghatározni a tej élelmezés-egészségügyi várakozási idejét *szárazon álló tehének* termékre vonatkozóan. Az irányelv azonban nem jelenti ki határozottan, hogy hogyan kell a levezetett élelmezés-egészségügyi várakozási időt megadni: *kezelés utáni* időként, vagy *borjazás utáni* időként. Az azonban egyértelmű, hogy a szárazon állás időszaknak a megadott élelmezés-egészségügyi várakozási idő részének kell lennie. Az irányelv szövegezéséből az a következtetés tűnik a leglogikusabbnak, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási időt *borjazás utáni* időként kell megadni egy meghatározott szárazon állás időszakra (tartományra) vonatkozóan. Ráadásul a gyógyszerkészítményekre vonatkozó EU jogszabályok (Rules Governing Medicinal Products in the European Union) 6C kötetében található, az állatgyógyászati készítmények termékjellemzőinek összefoglalójáról szóló irányelv arra utal, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási időt szárazon álló tehen termékekre a rákövetkező borjazás időpontja határozza meg.

A maradékanyagra vonatkozó adatokat elegendő számú korlátozott idő intervallumon belül ellő állatból kell nyerni. A megadott vizsgálatban a szárazon állás időszak jelentősen, 16-36 napos intervallumon belül változott. Az irányelv a TTSC módszert az állatokból származó maradvány adatokra vonatkozóan korlátozott időtartamú száraz időszakon belül javasolja használni, feltételezve azt, hogy a szárazon állási időszakok közötti korlátozott különbségeknek csak csekély hatása van a maradvány anyagokra.

Annak a ténynek tulajdoníthatóan, hogy (1) a szárazon állás időszak széles tartományban mozgott és (2) hogy a tehének tőgyének negyedéből jelentős maradvány kiürülés történt a szárazon állás időszakában, a szárazon állás időszaknak *igenis* jelentős hatása van a visszamaradt anyagra a borjazást követő első fejésnél ebben az esetben.

A fent említett okok miatt az irányelv megközelítése nem érvényes az ebben az esetben megadott adatállományra. Jóllehet az egyedi TTSC értékek kiszámíthatók, a TTSC adatok összessége azonban nem mutat normál vagy logaritmikus-normál eloszlást. Ezért az ilyen eloszlás alapján számított élelmezés-egészségügyi várakozási idő nagymértékben túlbecsült ebben az esetben.

A TTSC módszer alkalmazása ott, ahol a TTSC-t kezelés utáni időként adják meg, önmagában nem rossz.

A TTSC módszer előnye az, hogy a kiürülési görbe alakjának nincs jelentősége. Mivel azonban ebben az esetben a TTSC értékek a száraz időszaktól is függenek (pozitív trend), az eloszlás becslése érzékeny a vizsgálat tárgyából (bizonyos száraz időszakokkal rendelkező tehenek) vett mintára. Az a megközelítés, miszerint az élelmezés-egészségügyi várakozási időt kezelés utáni időként adják meg, csak akkor fogadható el, ha a szárazon állási időszakok eloszlásából vett vizsgálati minta pontosan reprezentálja a gyakorlati körülmények közötti, valóságnak megfelelő szárazon állás időszak eloszlást. A megadott vizsgálat célja azonban csak a nagyon rövid száraz időszakokkal rendelkező tehenek vizsgálata volt. Emiatt a vizsgálat elrendezése nem volt optimális erre a megközelítésre. Tehát a becslés élelmezés-egészségügyi várakozási idő némi, a szárazon állás időszak hosszától függő bizonytalanságot rejt magában. Ez a bizonytalanság indokolja egy kiegészítő biztonsági időtartam szükségességét.

A bizottság áttekintette a 40 és 59 nap közötti száraz időszakokkal végzett vizsgálatokat is. Minden egyes tehenél a tej visszamaradt anyag tartalma a maximális maradék anyag határérték (*MRL*) alatt volt az ellés utáni első fejéskor. A bizottság úgy ítélte meg, hogy ezt a vizsgálatot is figyelembe kell venni az élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapításakor. A két vizsgálatból származó adatok elemzése nem volt lehetséges a rendelkezésre álló statisztikai módszerrel. Ezért a bizottság (1) az adagolást követő, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által becslés 34,5 nap élelmezés-egészségügyi várakozási időt és (2) hosszabb száraz időszakok eredményeit használva kombinálta a két vizsgálat eredményeit a biztonsági időtartam levezetéséhez. Elfogadásra került a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak képviselője által javasolt 1,5 napos biztonsági időtartam. Tehát a Cobactan DC ajánlott élelmezés-egészségügyi várakozási ideje:

- a borjzást követő 1 nap, ha a száraz időszak több, mint 5 hét;
- a kezelést követő 36 nap, ha a száraz időszak 5 hét vagy rövidebb.

### 3. Következtetések

A bizottság úgy ítélte meg, hogy az új vizsgálatból származó adatoknak a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által végzett statisztikai elemzése, figyelembe véve (1) a szárazon állás időszaknak a TTSC értékektől való függőségének és a (2) a nagyon rövid száraz időszakú tehenek vizsgálatba történő beválogatásának együttes hatását, nem volt optimális. Ezért úgy ítélték meg, hogy egy biztonsági időtartamot is szükséges figyelembe venni az adatok módosításakor. A 40 és 58 nap közötti száraz időtartamú tejelő tehenekkel végzett első visszamaradt anyag vizsgálatot jól használhatónak ítélték meg a biztonsági időtartam terjedelmének megállapításához. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak képviselője által javasolt 1,5 napos biztonsági időtartamot a CVMP elfogadhatónak tekintette.

Ezért az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) a Cobactan DC és a kapcsolódó találmányi nevek forgalomba hozatali feltételeinek módosítását javasolta abból a célból, hogy a tej élelmezés-egészségügyi várakozási idejét a következőképpen rögzítsék:

- a borjzást követő 1 nap, ha a szárazon állás időszak több, mint 5 hét;
- a kezelést követő 36 nap, ha a szárazon állás időszak 5 hét vagy rövidebb.