

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Registavimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas vaisto pavadinimas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas	Rekomenduojama dozė	Išlauka (mėsai ir pienai)
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Čekijos Respublika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Vokietija	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Estija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Graikija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Ispanija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Prancūzija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intrammaire	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Airija	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Italija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Kipras	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Lietuva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas vaisto pavadinimas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas	Rekomenduojama dozė	Išlauka (mėsai ir pienui)
Liuksemburgas	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Austrija	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Lenkija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Portugalija	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Slovėnija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Slovakija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros
Jungtinė Karalystė	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramaminis tepalas	Melžiamos karvės	Vienkartinė dozė	150 mg cefkvinomo	Mėsa ir subproduktai: 2 paros Pienas: 49 paros

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

1. Įvadas ir pagrindinė informacija

Cobactan DC ir susijusių sugalvotų pavadinimų vaistų (žr. I priedą) sudėtyje yra cefkvinomo, ketvirtosios kartos cefalosporino, skirto melžiamoms karvėms, sergančioms subklinikinio mastitu užtrūkimo metu, gydyti ir profilaktiškai nuo naujų bakterinių tešmens infekcijų užtrūkimo laikotarpiu, kurias sukelia šiam preparatui jautrūs mikroorganizmai: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* ir koaguliazėi neigiami stafilokokai.

Kai kuriose valstybėse narėse Cobactan DC ir susijusių sugalvotų pavadinimų preparatai yra patvirtinti kaip intramaminis tepalas, pateikiamas užpildytuose švirkštuose, kuriuose yra 150 mg cefkvinomo (sulfato pavidalu).

2005 m. rugsėjo mėnesį abipusio pripažinimo procedūros (FR/V/148/01/II/02) metu registravimo liudijimo turėtojai paprašė II tipo registravimo liudijimų sąlygų keitimo, t. y. sutrumpinti pienui nustatytą išlauką. Iš pradžių pienui buvo nustatyta 49 parų išlauka po gydymo, kai užtrūkimo laikotarpis buvo trumpesnis nei 49 paros, arba 1 para po apsiveršavimo, kai užtrūkimo laikotarpis buvo 49 paros. Registravimo liudijimo turėtojai pasiūlė sutrumpinti išlauką iki 35 parų po gydymo.

Pasibaigus keitimo procedūrai, joje dalyvavusios valstybės narės rekomendavo šią išlauką:

„Pienas, skirtas žmonėms vartoti, gali būti melžiamas tik praėjus 24 valandoms po apsiveršavimo, kai užtrūkimo laikotarpis buvo ilgesnis nei 49 dienos. Jei karvių užtrūkimo laikotarpis buvo trumpesnis nei 49 dienos, jų pienas, skirtas žmonėms vartoti, gali būti melžiamas tik praėjus 50 dienų po paskutinio gydymo.“

Registravimo liudijimo turėtojai nesutiko su procedūros rezultatais ir perdavė klausimą Europos vaistų agentūrai.

Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) 2006 m. balandžio 19–20 d. vykusio posėdžio metu Komisijos reglamento (EB) Nr. 1084/2003 6 straipsnio 13 dalyje nustatyta tvarka pradėjo kreipimosi procedūrą dėl Cobactan DC, kurio sudėtyje yra cefkvinomo. Kreipimosi tikslas buvo nustatyti, ar remiantis turimais duomenimis, pienui gali būti nustatyta 35 parų išlauka.

2. Diskusija

2.1. Vaistų likučių pasišalinimas iš pieno

Buvo atlikti vaistų likučių pasišalinimo iš pieno nauji tyrimai su melžiamosiomis karvėmis, kurių užtrūkimo laikotarpis buvo ne ilgesnis kaip 36 dienos. Šio tyrimo rezultatai buvo pateikti keitimo procedūrai, siekiant pagrįsti pasiūlymą sutrumpinti išlauką. Nors vaistas buvo skiriamas karvėms 28 dienas prieš numatytą veršiamąsį, užtrūkimo laikotarpis kito nuo 16 iki 36 dienų. Taip pat buvo pateiktas vaistų likučių pasišalinimo iš melžiamų karvių, kurių užtrūkimo laikotarpis buvo nuo 40 iki 58 dienų, tyrimas, kurio pagrindu buvo nustatyta pirmajame registravimo liudijime numatyta išlauka.

2.2. Išlaukos pienui nustatymas

Registravimo liudijimo turėtojų požiūris

Registravimo liudijimo turėtojų atstovas nustatė išlauką atlikdamas likučių piene duomenų statistinę analizę (pagal saugios koncentracijos laiko (TTSC) metodą). Laikotarpiai buvo išreikšti melžimais *po gydymo* nepriklausomai nuo užtrūkimo laikotarpio. Užtrūkimo laikotarpiu, nors karvės nebuvo melžiamos, buvo skaičiuojami du melžimai per dieną. Gauta išlauka buvo 69 melžimai po gydymo, t. y. 34,5 dienos. Registravimo liudijimo turėtojai pasiūlė nustatyti 35 parų išlauką po gydymo.

Kreipimosi procedūros metu registravimo liudijimo turėtojų atstovas pažymėjo, kad:

- likučiai pasišalina ir užtrūkimo laikotarpiu,
- po apsiveršavimo likučiai pasišalina daug greičiau,
- išlauka pienui po apsiveršavimo priklauso nuo užtrūkimo laikotarpio trukmės.

Buvo apsvarstytos dvi galimybės pieno išlaukai apibrėžti:

1. Išlauka po apsiveršavimo

Siekiant išreikšti išlauką melžimų po apsiveršavimo skaičiumi, reikia išskirti kelias užtrūkimo laikotarpių kategorijas (pvz., 3). Tai gali būti sunku atlikti praktiškai. Kai kuriais atvejais tai gali būti nelogiška (lyginant dvi išlaukas su nedaug besiskiriančiais, bet skirtingoms kategorijoms priskirtais užtrūkimo laikotarpiais). To galima išvengti apibrėžiant daugiau kategorijų arba net įtraukiant visas įmanomas užtrūkimo laikotarpio kategorijas. Tačiau to nebus įmanoma pritaikyti lauko sąlygomis.

2. Išlauka po gydymo

Dvi vaistų likučių pasišalinimo iš pieno fazės (t. y. užtrūkimo laikotarpiu ir po apsiveršavimo) yra susijusios, todėl išlaukos skaičiavimas, grindžiamas laikotarpiu po gydymo, gali būti laikomas tinkamesniu, nes apima abi likučių pasišalinimo fazes. Tokia išlauka galioja visiems gyvūnams nepriklausomai nuo jų užtrūkimo laikotarpio trukmės.

CVMP vertinimas

CVMP rekomendacijose dėl išlaukos pienui nustatymo (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) aprašyta, kaip nustatyti vaistų, skiriamų karvėms užtrūkimo laikotarpiu, išlauką pienui. Tačiau rekomendacijose tiksliai nenurodoma, kaip išlauka turi būti išreikšta: ar kaip laikas po *gydymo*, ar kaip laikas *po apsiveršavimo*. Vis dėlto aišku, kad apskaičiuojant išlauką, reikia atsižvelgti į užtrūkimo laikotarpį. Iš rekomendacijų teksto galima daryti išvadą, kad išlauka turėtų būti išreikšta kaip laikas *po apsiveršavimo* lyginant su tam tikru (ribotu) užtrūkimo laikotarpiu. Be to, rekomendacijose dėl farmacinių veterinarinių produktų charakteristikų santraukos, įtrauktose į Europos Sąjungos vaistų taisyklių 6C tomą, nurodyta, kad užtrūkusioms karvėms skiriamų vaistų išlauka pienui nustatoma pagal apsiveršavimo datą.

Likučių duomenis galima gauti ištyrus pakankamai karvių, apsiveršavusių tam tikru laikotarpiu. Atliktame tyrime užtrūkimo laikotarpis svyravo gana žymiai - nuo 16 iki 36 dienų. Kadangi nedideli užtrūkimo laikotarpio skirtumai turėtų minimalų poveikį vaistų likučiams, rekomendacijose siūloma naudoti TTSC metodą analizuojant likučių duomenis ribotu gyvūnų užtrūkimo laikotarpiu.

Atsižvelgiant į tai, kad (1) užtrūkimo laikotarpiai labai svyravo ir į tai, (2) kad iš ketvirčio tešmenų vaistų likučiai pasišalino beveik visiškai užtrūkimo laikotarpiu, todėl šiuo atveju užtrūkimo laikotarpis turi įtakos likučių kiekiui pirmojo melžimo po apsiveršavimo metu.

Dėl šių priežasčių rekomendacijose nurodytas metodas netinka pirmiau minėto atvejo duomenų nagrinėjimui. Net ir skaičiuojant individualų saugios koncentracijos laiką, jis neparodo normalaus ar nenormalaus pasiskirstymo. Taigi išlauka, skaičiuojama remiantis šiuo pasiskirstymu, yra gerokai pervertinta.

Naudoti TTSC metodą, kai TTSC yra išreiškiamas kaip laikas po gydymo, nėra klaidinga.

TTSC metodo pranašumas yra tai, kad vaistų pasišalinimo kreivė nėra svarbi. Tačiau kadangi šiuo atveju TTSC taip pat priklauso nuo užtrūkimo laikotarpio (teigiama kryptis), pasiskirstymo nustatymas yra svarbus tiriamų objektų (karvių, kurioms būdingas užtrūkimo laikotarpis) imčiai. Siūlymas išreikšti išlauką kaip laiką po gydymo gali būti priimtinas tik tuo atveju, kai užtrūkimo laikotarpio pasiskirstymo imtis tikrai rodo užtrūkimo laikotarpio pasiskirstymą praktinėmis sąlygomis. Tačiau tyrimo tikslas buvo ištirti tik tas karves, kurių užtrūkimo laikotarpis yra labai trumpas. Todėl tyrimo atlikimas pagal tokį metodą nėra visiškai optimalus. Dėl šios priežasties apskaičiuota išlauka kelia tam

tikrų abejonių, nes priklauso nuo užtrūkimo laikotarpio trukmės. Dėl to reikia atlikti papildomus skaičiavimus.

Komitetas taip pat apsvarstė tyrimą, kur užtrūkimo laikotarpis buvo nuo 40 iki 59 dienų. Kiekvienos karvės piene iš pirmojo primilžio po apsiveršavimo vaistų likučiai neviršijo DLK (didžiausio likučių kiekio). Komitetas nusprendė, kad reikia atsižvelgti į šį tyrimą nustatant išlauką. Abiejų tyrimų duomenų analizei buvo neįmanoma pritaikyti statistinių metodų. Tačiau komitetas suderino abiejų tyrimų rezultatus naudodamas 34,5 dienos išlauką (1), kaip apskaičiavo registravimo liudijimo turėtojai, ir (2) naudodamas tyrimo, kuriame nagrinėjamas ilgesnis užtrūkimo laikotarpis, duomenis, kad nustatytų saugumo ribas. 1,5 dienos saugumo ribos, pasiūlytos registravimo liudijimo turėtojų atstovo, buvo priimtos. Taigi rekomenduojama Cobactan DC išlauka yra:

- viena para po apsiveršavimo, kai užtrūkimo laikotarpis yra ilgesnis nei 5 savaitės;
- 36 paros po gydymo, kai užtrūkimo laikotarpis yra 5 savaitės arba trumpesnis.

3. Išvados

Komitetas padarė išvadą, kad registravimo liudijimo turėtojų atlikta naujo tyrimo duomenų statistinė analizė nebuvo optimali atsižvelgiant į (1) TTSC priklausomumą nuo užtrūkimo laikotarpio trukmės ir į tai, kad (2) tyrimo metu buvo pasirinktos karvės, kurių labai trumpas užtrūkimo laikotarpis. Todėl, atsižvelgiant į duomenų įvairovę, buvo nuspręsta įtraukti papildomas saugumo ribas. Pirminis vaistų likučių tyrimas su melžiamomis karvėmis, kurių užtrūkimo laikotarpis nuo 40 iki 58 dienų, yra laikomas tinkamu saugumo laikotarpiui nustatyti. CVMP mano, kad registravimo liudijimo turėtojų atstovo pasiūlytas 1,5 dienos saugumo laikotarpis yra priimtinas.

Todėl Veterinarinių vaistų komitetas rekomendavo keisti Cobactan DC ir susijusių sugalvotų pavadinimų vaistų registravimo liudijimo sąlygas ir nustatyti šią išlauką:

- viena para po apsiveršavimo, kai užtrūkimo laikotarpis yra ilgesnis nei 5 savaitės;
- 36 paros po gydymo, kai užtrūkimo laikotarpis yra 5 savaitės ar trumpesnis.