

I lisa

Ravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, keeluaegade, müügiloa taotlejate ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Applicant/ Marketing Authorisation Holder	Invented Name	Ravimvorm	Strengths	Loomaliigid	Soovituslik annus, manustamise sagedus ja viis	Keeluaeg (liha ja piim)
Austria	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele veistele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini 50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Ei ole kehtestatud
Belgia	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele veistele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini 50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Ei ole kehtestatud
Taani	Norbrook	Intramammaarsuspensioon	Intramammaarsuspensioon	200 mg	Lakteerivad	Lakteerivatele	Ei ole

ELi/EMP liikmesriik	Applicant/ Marketing Authorisation Holder	Invented Name	Ravimvorm	Strengths	Loomaliigid	Soovituslik annus, manustamise sagedus ja viis	Keeluaeg (liha ja piim)
	Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	Combisyn lakteerivatele veistele		amoksitsilliini 50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni	veised	veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	kehtestatud
Soome	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele veistele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini 50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Ei ole kehtestatud
Prantsusmaa	Norbrook Laboratories	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele	Ei ole kehtestatud

ELi/EMP liikmesriik	Applicant/ Marketing Authorisation Holder	Invented Name	Ravimvorm	Strengths	Loomaliigid	Soovituslik annus, manustamise sagedus ja viis	Keeluaeg (liha ja piim)
	Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	veistele		50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni		intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	
Portugal	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele veistele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini 50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Ei ole kehtestatud
Hispaania	Norbrook Laboratories Limited	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele veistele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini 50 mg	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt	Ei ole kehtestatud

ELi/EMP liikmesriik	Applicant/ Marketing Authorisation Holder	Invented Name	Ravimvorm	Strengths	Loomaliigid	Soovituslik annus, manustamise sagedus ja viis	Keeluaeg (liha ja piim)
	Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa			klavulaanhapet 10 mg prednisolooni		manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	
Ühendkuningriik	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Põhja-Iirimaa	Intramammaarsuspensioon Combisyn lakteerivatele veistele	Intramammaarsuspensioon	200 mg amoksitsilliini 50 mg klavulaanhapet 10 mg prednisolooni	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Liha: 7 päeva Piim: 60 tundi

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) andmisest keeldumise alused

Lakteerivate veiste intramammaarsuspensiooni Combisyn teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Lakteerivate veiste intramammaarsuspensiooni Combisyn (edaspidi Combisyn) on intramammaarsuspensioon, mis sisaldab amoksitsilliini (amoksitsilliintriühüdraadina), klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina) ja prednisolooni. Amoksitsilliin on laiaspektriline bakteritsiidne poolsünteesiline aminopenitsilliin. Organismis looduslikult esinev aine klavulaanhape on beetalaktamaasi inhibiitor ja amoksitsilliini sünergist. Prednisoloon on põletikuvastane kortikosteroid. Combisyni turustatakse süstaldes, mis sisaldavad ühikannust õlisuspensioonina intramammaarseks manustamiseks. Combisyn on ette nähtud sageli lehma udaras esinevate peamiste patogeenide (stafülokokid, streptokokid ja bakter *Escherichia coli*) põhjustatud mastiidi raviks lakteerivatel veistel.

Combisynile anti Ühendkuningriigis müügiluba 30. jaanuaril 2003 vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõikele 1. Esmase müügiloa andmise ajal ei olnud nii hästi teada raskused intramammaarse ravimi bioekvivalentsuse tõendamisel ja taotleja kohaldatud üldpõhimõtted farmakokineetika uuringute tegemisel kiideti heaks.

Asjaomastele liikmesriikidele esitati vastastikuse tunnustamise menetluse raames taotlus. Menetluse käigus tekkis viitelikmesriigi ja asjaomaste liikmesriikide vahel lahkarvamus nii paikset kasutatava paikse toimega ravimi süsteemse bioekvivalentsuse tõendamise kohaldatavuse osas kui ka täiendav probleem väljapakutud keeluaaja piisava pikkuse osas. Asjaomased liikmesriigid leidsid, et müügiloa andmine Combisynile võib ohustada inim- ja loomatervist, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole piisavalt tõendatud. Seetõttu esitati küsimus arutamiseks veterinaarravimite komiteele.

Veterinaarravimite komiteel paluti esitada oma arvamus asjaomaste liikmesriikide tõstatatud probleemide kohta ja teha järeldused Combisyni kasulikkuse ja riski suhte kohta.

2. Esitatud andmete hindamine

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohaste taotluste korral ei pea taotleja esitama farmakoloogiliste, toksikoloogiliste ega kliiniliste uuringute tulemusi. Combisyni taotluse toetuseks esitati andmed uuringute kohta, kus võrreldi geneerilise ravimi ja võrdlusravimite farmakokineetikat piimas ja plasmas. Esitati taluvusuuringu andmed, et hinnata ravimi ohutust lakteerivatel veistel. Esitati ka andmed kasutajariski hindamise ja keskkonnariski I faasi hindamise kohta.

Combisyni ja võrdlusravimit uuriti kolmes võrdlevas farmakokineetika uuringus, mis kõik olid kaheperioodilised ristuurinud.

- Tehti võrdlev plasmauurinud, kus mõõdeti amoksitsilliini, klavulanaadi ja prednisolooni kontsentratsiooni plasmas pärast intramammaarset infundeerimist.
- Tehti võrdlev piimaurinud, kus mõõdeti amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsiooni piimas. Selles uuringus koguti ka andmeid amoksitsilliini ja klavulaanhappe jääkide kohta udaraveerandi piimaproovides, mis võeti korrapäraste ajavahemike järel pärast Combisyni ja võrdlusravimi infundeerimist.

- Tehti võrdlev piimauuring, kus mõõdeti prednisolooni kontsentratsiooni plasmas pärast intramammaarset infundeerimist. Selles uuringus koguti ka andmeid toimeaine jääkide sisalduse kohta.

Plasma andmed näitasid, et kokkuvõttes oli amoksitsilliini ja prednisolooni usaldusvahemik aktsepteeritavates piirides. Klavulaanhappe osas ei olnud võimalik järeldust teha, sest selle tase oli enamasti määramispiirist madalam.

Piimauuringute tulemused näitasid, et toimeainete kontsentratsioon oli pärast Combisyni intramammaarset infundeerimist sarnane võrdlusravimi kontsentratsiooniga, kuid märgiti, et kõikide mõõdetud farmakokineetiliste näitajate puhul esines märkimisväärne udaraveerandite- ja loomadevaheline varieeruvus.

Veterinaarravimite komiteega toimunud arutelu käsitleti samade farmakokineetiliste näitajate mõõtmist nii klassikalistes bioekvivalentsuuringutes plasmaga kui ka võrdlevates uuringutes piimaga. Bioekvivalentsuse tõestamise põhimõte on võrrelda ekspositsiooni kiirust ja ulatust, mistõttu ei tohi proove võtta samast kohast, kus toimub manustamine ja väljutamine. Seega ei saa kehtivaid bioekvivalentsuse tõestamise suunised kasutada intramammaarsete ravimite korral, sest ei ole selge, mis määral teatud kineetikaprofiil piimas vastab ravimi käitumisele toimekohas.

Combisyni efektiivsuse sarnasuse uurimise meetodi valimisel ei olnud taotleja teinud võrdlevaid kliinilisi uuringuid, sest eeldati, et kliinilised uuringud ei ole Combisyni ja võrdlusravimi vaheliste erinevuste kindlakstegemiseks piisavalt tundlikud. Lisaks sellele väitis taotleja, et veterinaarravimite komitee suunisega ei välistatud piima kasutamist bioekvivalentsuse uuringute tegemiseks (lõigus 5.1 on viide „teisele bioloogilisele vedelikule“). Seetõttu väitis taotleja, et piimast ja plasmast saadud farmakokineetiliste andmete *in vivo* võrdlemine oli sobiv lähenemine intramammaarse ravimi bioekvivalentsuse uurimiseks. Veterinaarravimite komitee ei saanud lugeda seda lähenemisviisi õigeks.

Lisaks väitis taotleja, et Combisyni koostis oli võrdlusravimiga piisavalt sarnane, et vabastada taotleja *in vivo* andmete esitamise nõudest. Kui taotlejal paluti seda väidet põhjendada, esitas taotleja võrdlevad andmed Combisyni ja võrdlusravimi füüsikalise-keemiliste omaduste kohta, sealhulgas viskoossuse, osakeste suuruse ja piimas lahustuvuse kohta. Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et vaatamata Combisyni võrdlusravimiga sarnasele koostisele, osakeste suurusele ja viskoossusele, tuleb seda kõnealusel juhul käsitleda vaid toetava asjaoluna ja see ei asenda efektiivsuse tõendamisel kliinilisi uuringuid. Uuringu ülesehituse puuduste tõttu osutusid ebaselgeks just lahustuvuse andmed.

Ravimijääkide puhul näitasid võrdlevate piimauuringute andmed, et ajahetkel, mis vastas väljapakutud 60-tunnise keeluaja lõpule, ületas amoksitsilliini kontsentratsioon kõikides udaraveerandi piimaproovides ravimijääkide piirnormi piimas (4 µg/kg) ja osa piimaproove sisaldas klavulaanhapet sama palju või rohkem, kui on ravimijääkide piirnorm piimas (200 µg/kg). Viimases proovivõtmise ajapunktis (108 tundi) ületas amoksitsilliini kontsentratsioon ravimijääkide piirnormi pooltes udaraveerandi piimaproovides. Kõikide pärast 84 tundi võetud udaraveerandi piimaproovide klavulaanhappe kontsentratsioon oli väiksem kui ravimijääkide piirnorm piimas. Prednisolooni andmed näitasid, et 24 tunni möödudes oli kontsentratsioon palju väiksem kui ravimijääkide piirnorm piimas (6 µg/kg).

Et andmed näitasid, et keeluaajale järgnevatel ajapunktides ületati ravimijääkide piirnorme, pakkus taotleja välja uue 120-tunnise keeluaaja, põhinedes piima võrdlevate näitajate statistilise ekstrapoleerimise tulemustele. Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et andmekogum ja statistilised analüüsid, mida kasutati väljapakutud keeluaaja ekstrapoleerimiseks 120 tunnini, olid ebakorrektsed ja ei andnud piisavat põhjendust keeluaaja kehtestamiseks.

Veterinaarravimite komitee vaatas läbi ka küsimuse, mis oli seotud Combisyni ravimvormi muutmisega ravimi väljatöötamise käigus eesmärgiga suurendada ravimi stabiilsust, mille puhul aga tehti kindlaks, et see võib mõjutada toimeainete vabanemist ravimist kudedesse. Taotleja esitas Combisyni vana ja uue ravimvormi võrdlevad viskoossusandmed.

Müügiloa andmisest keeldumise ja kehtiva müügiloa peatamise alused

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse, et:

- käesoleva taotluse põhjenduseks esitatud andmed ei näidanud, et uuritava ja võrdlusravimi bioekvivalentsus oleks tõendatud nõuetekohastes biosaadavuse uuringutes;
- Combisyni efektiivsust ei tõendatud;
- Combisyni väljapakutud keeluaeg oli ebapiisavalt põhjendatud;
- käesoleva taotluse põhjenduseks esitatud andmete põhjal ei ole võimalik kindlaks teha ravimi positiivset kasulikkuse ja riski suhet.

Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee, et taotluse põhjenduseks esitatud andmed ei ole kooskõlas direktiivi 2001/82/EÜ artikliga 13, ning soovitas asjaomastes liikmesriikides müügiloa andmisest keelduda ja viiteliikmesriigis kehtiv müügiluba peatada. Müügiloa peatamise lõpetamise alused on esitatud III lisas.

III lisa

Müügiloa peatamise lõpetamise alused

Enne müügiloa peatamise lõpetamist peab viiteliikmesriigi pädev asutus kontrollima, et müügiloa hoidja on täitnud järgmised tingimused:

1. Lakteerivate veiste intramammaarsuspensiooni Combisyn efektiivsuse tõendamiseks tuleb esitada asjakohased kliinilised andmed. Soovitav on teha võrdlusravimiga samaväärsust tõendav uuring, pöörates erilist tähelepanu uuringu tundlikkusele (nt kolme rühmaga platseebokontrolliga uuring). Annuse piirmäär tuleb kindlaks teha penitsillinaasi tootva patogeeni *Staphylococcus aureus* järgi.
2. Ravimijääkide piimast kadumise uuring tuleb teha vastavalt piima keeluaegade määramise suunisele (*Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk*, EMEA/CVMP/473/98-lõplik).