I LISA

RAVIMITE NIMETUSED, RAVIMVORMID, LOOMALIIGID, MANUSTAMISVIISID JA MÜÜGILOA HOIDJAD LIIKMESRIIKIDES

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Väljamõeldud nimetus	Ravimvorm	Loomaliik	Sagedus	Soovituslik annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Tšehhi Vabariik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Saksamaa	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Eesti	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Kreeka	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Hispaania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Prantsusmaa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC - intramammaarsuspensioon	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Iirimaa	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Itaalia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Küpros	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Läti	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Leedu	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Väljamõeldud nimetus	Ravimvorm	Loomaliik	Sagedus	Soovituslik annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Austria	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Poola	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Portugal	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Sloveenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Slovakkia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva
Ühendkuningriik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarsalv	Lüpsilehmad	Ühekordne annus	150 mg tsefkinoomi	Liha ja rupsid: 2 päeva Piim: 49 päeva

II LISA

MÜÜGILOA TINGIMUSTE MUUTMISE TEADUSLIKUD PÕHJENDUSED JA JÄRELDUSED

MÜÜGILOA TINGIMUSTE MUUTMISE TEADUSLIKUD PÕHJENDUSED JA JÄRELDUSED

1. Sissejuhatus ja taust

Cobactan DC ja sellega seotud väljamõeldud nimetused (vt I lisa) sisaldavad 4. põlvkonna tsefalosporiini tsefkinoomi, mis on näidustatud lüpsilehmade subkliinilise mastiidi raviks kinnijäämisel ja udara uute bakteriaalsete infektsioonide vältimiseks kinnisperioodil, kui need on põhjustatud järgmistest tundlikest bakteritest: *Streptococcus uberis, Streptococcus disgalactiae, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* ja koagulaasnegatiivsed stafülokokid.

Cobactan DC ja sellega seotud väljamõeldud nimetused on mitmes liikmesriigis heaks kiidetud intramammaarsalvina, mis on saadaval süstlas, mis sisaldab 150 mg tsefkinoomi (sulfaadina).

Müügiloa hoidjad esitasid 2005. aasta septembris vastastikuse tunnustamise menetluseks II tüüpi muudatuse (FR/V/148/01/II/02) piimale kehtestatud keeluaja vähendamiseks. Algselt piimale kehtestatud keeluaeg oli 49 päeva pärast ravi, kui kinnisperiood oli lühem kui 49 päeva ja 1 päev pärast poegimist, kui kinnisperiood oli 49 päeva. Müügiloa hoidjad tegid ettepaneku lühendada keeluaega 35 päevale pärast ravi.

Müügiloa tingimuste muutmise menetluse lõpuks oli menetluses osalenud liikmesriikide poolt soovitatav keeluaeg järgmine:

"Kui kinnisperiood on pikem kui 49 päeva, võib inimesele tarbimiseks ettenähtud piima lüpsta lehmalt mitte varem kui 24 tunni möödumisel poegimisest. Kui kinnisperiood on lühem kui 49 päeva, võib inimesele tarbimiseks ettenähtud piima lüpsta lehmalt mitte varem kui 50 päeva möödumisel viimasest ravist."

Müügiloa hoidjad ei nõustunud menetluse tulemusega ja esitasid küsimuse edasiseks arutamiseks Euroopa Ravimiametile.

Veterinaarravimite komitee algatas oma 19.–20. aprilli 2006. aasta koosolekul vastavalt komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõikele 13 esildise menetluse tsefkinoomi sisaldava Cobactan DC suhtes. Selle esildise eesmärk oli määrata kindlaks, kas kättesaadavate andmete põhjal võiks piima keeluajaks kehtestada 35 päeva pärast ravi.

2. Arutelu

2.1 Jääkide kadumine piimast

Lüpsilehmadega viidi läbi uus uuring jääkide kadumise kohta piimast 36-päevase või lühema kinnisperioodi korral ning see esitati piimale kehtestatud keeluaja muutmismenetluses taotletud lühendamise põhjendamiseks. Kuigi ravimit manustati lehmadele 28 päeva enne eeldatavat poegimist, varieerus kinnisperioodi pikkus oluliselt, ulatudes 16 päevast 36 päevani. Kättesaadav oli ka jääkide kadumise uuring lüpsilehmade kohta, kelle kinnisperiood oli 40–58 päeva, mille põhjal oli kehtestatud algse müügiloa keeluaeg.

2.2 Piima keeluaegade tuletamine

<u>Müügiloa hoidjate lähenemisviis</u>

Müügiloa hoidjate esindaja määras keeluaja piima jääkide andmete statistilise analüüsiga (ohutu kontsentratsiooni saavutamisele kulunud aja (TTSC) meetod), milles ajahetki väljendati olenemata kinnisperioodi pikkusest lüpside arvuna *pärast ravi*. Kinnisperioodil võeti samuti arvesse kaks lüpsi päevas, kuigi loomi ei lüpstud. Saadud keeluaeg oli 69 "lüpsi" pärast ravi, s.t. 34,5 päeva. Müügiloa hoidjad tegid ettepaneku kehtestada keeluajaks 35 päeva pärast ravi.

Esildise menetluses tunnistas müügiloa hoidjate esindaja, et:

- kinnisperioodil jäägid kaovad,
- pärast poegimist on jääkide kadumine kiirem,
- poegimisjärgse piima keeluaeg sõltub kinnisperioodi pikkusest.

Kaaluti kaht võimalust piima keeluaja väljendamiseks:

1. Keeluaeg pärast poegimist

   Keeluaja väljendamiseks poegimisjärgsete lüpside arvuna peab jagama kinnisperioodid mitmesse (nt kolme) kategooriasse, mida võib olla praktikas raske rakendada. See võib ka teatavatel juhtudel ebaloogiline tunduda (kui võrrelda kahte keeluaega veidi erinevamate kinnisperioodidega, kuid erinevates kategooriates). Selle vältimiseks võib lisada kategooriaid või isegi kõik võimalikud kinnisperioodi kategooriad. Seda oleks aga välitingimustes võimatu rakendada.

2. Keeluaeg pärast ravi

   Jääkide piimast kadumise kaks etappi (s.t. kinnisperioodi ajal ja pärast poegimist) on omavahel seotud, mistõttu keeluaja arvutamist ravijärgse aja põhjal võib sobivamaks pidada, sest selle puhul võetakse arvesse jääkide kadumise mõlemaid etappe. Sellest tulenev keeluaeg on kohaldatav kõikidele loomadele olenemata kinnisperioodi täpsest pikkusest.

<u>Veterinaarravimite komitee kaalutlused</u>

Veterinaarravimite komitee juhistes piima keeluaegade määramiseks (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) kirjeldatakse piima keeluaja määramist kinnisperioodil kasutatavate ravimite puhul. Neis juhistes ei ole aga tuletatud keeluaja väljendamisviisi otseselt ette nähtud: kas *ravijärgse* või *poegimisjärgse* ajana. Siiski on selge, et kinnisperiood peaks moodustama osa väljendatud keeluajast. Juhiste teksti põhjal näib kõige loogilisem järeldada, et keeluaeg tuleks väljendada teatava kinnisperioodi (vahemiku) kohta *poegimisjärgse* ajana. Peale selle selgub Euroopa Liidu ravimieeskirjade köites 6C sisalduvatest juhistest veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtte kohta, et kinnisperioodil kasutatavate ravimite puhul määratakse piima keeluaeg järgneva poegimiskuupäeva järgi.

Tuleks koguda jääkide andmeid piisava arvu loomade kohta, kes piiratud ajavahemikul poegivad. Esitatud uuringus varieerus kinnisperiood oluliselt, ulatudes 16-st 36 päevani. Juhistes soovitatakse kasutada piiratud kinnisperioodide vahemikku kuuluvate loomade jääkide andmete suhtes TTSC meetodit, eeldades, et kinnisperioodi piiratud erinevused mõjutavad jääke vähe.

Kuna 1) kinnisperioodid varieerusid märkimisväärselt ja 2) kinnisperioodil kadusid jäägid lehmade udaraveerandikest olulisel määral, mõjutab käesoleval juhul kinnisperiood jääke esimesel poegimisjärgsel lüpsil tõesti märkimisväärselt.

Eelmainitud põhjustel juhistes ette nähtud lähenemisviis käesoleva andmekogumi puhul ei kehti. Kuigi võib arvutada individuaalsed TTSCd, ei näita TTSCde kogum normaalset ega lognormaalset jaotumist. Seega on nende jaotumiste põhjal arvutatud keeluaeg käesoleval juhul suuresti ülehinnatud.

TTSC meetodi kasutamine, kus TTSCd on väljendatud ravijärgse ajana, ei ole iseenesest väär.

TTSC-meetodi eeliseks on, et jääkide kadumise kõvera kuju ei ole tähtis. Kuna aga käesoleval juhul sõltuvad TTSCd ka kinnisperioodist (positiivne suundumus), on jaotumise hindamine tundlik uurimisobjektide (teatava kinnisperioodiga lehmade) valimi suhtes. Keeluaja väljendamine ravijärgse ajana võib olla vastuvõetav vaid sel juhul, kui kinnisperioodide jaotumise vaadeldud valim esindab kinnisperioodide tegelikku jaotumist praktikas. Uuringu eesmärk oli aga uurida ainult väga lühikese kinnisperioodiga lehmi. Seetõttu ei olnud uuring selle lähenemisviisi suhtes optimaalselt kavandatud. Seega sisaldab hinnanguline keeluaeg sõltuvuse tõttu kinnisperioodi pikkusest teatavat määramatust. Selle määramatuse arvessevõtmiseks on vaja täiendavat ohutusvahemikku.

Komitee vaatas läbi ka uuringu, milles kinnisperioodide pikkus oli 40 kuni 59 päeva. Iga lehma jäägid piimas olid esimesel poegimisjärgsel lüpsil alla jääkide piirnorme. Komitee leidis, et ka seda uuringut tuleks keeluaja kehtestamisel arvesse võtta. Mõlema uuringu andmeid ei olnud võimalik

olemasolevate statistiliste meetoditega analüüsida. Seepärast ühendas komitee nende kahe uuringu andmed: 1) kasutades müügiloa hoidjate poolt hinnatud keeluaega 34,5 päeva pärast manustamist ja 2) kasutades ohutusvahemiku tuletamiseks pikemate kinnisperioodidega uuringu tulemusi. Nõustuti müügiloa hoidjate esindaja pakutud 1,5-päevase ohutusvahemikuga. Seega on soovitatav keeluaeg Cobactan DC puhul:

- kui kinnisperiood on pikem kui 5 nädalat – 1 päev pärast poegimist;
- kui kinnisperiood on 5 nädalat või lühem – 36 päeva pärast ravi.

3. Järeldused

Komitee järeldas, et müügiloa hoidjate läbiviidud uue uuringu andmete statistiline analüüs ei olnud optimaalne, arvestades 1) TTSCde sõltuvust kinnisperioodi pikkusest ja 2) väga lühikese kinnisperioodiga lehmade valimist uuringusse. Seepärast leiti, et andmete varieerumise arvestamiseks tuleb võtta kasutusele ohutusvahemik. Selle ohutusvahemiku pikkuse kehtestamiseks loeti kasulikuks algset jääkide kadumise uuringut lüpsilehmade kohta, kelle kinnisperiood oli 40 kuni 58 päeva. Veterinaarravimite komitee pidas müügiloa hoidjate esindaja pakutud 1,5-päevast ohutusvahemikku vastuvõetavaks.

Seepärast soovitab veterinaarravimite komitee muuta Cobactan DC ja sellega seotud nimetuste müügilubade tingimusi, et kehtestada piima keeluaeg järgmiselt:

- kui kinnisperiood on pikem kui 5 nädalat – 1 päev pärast poegimist;
- kui kinnisperiood on 5 nädalat või lühem – 36 päeva pärast ravi.