

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMS, FARMACEITISKĀ FORMA, DZĪVNIEKU SUGAS,
LIETOŠANAS VEIDS UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI
DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Farmaceitiskā forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods no organisma (gaļa un piens)
Beļģija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Čehija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Vācija	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Igaunija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Grieķija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Spānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Francija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Īrija	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Itālija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Kipra	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Lietuva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Farmaceitiskā forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums	Ieteicamā deva	Izdalīšanās periods no organisma (gaļa un piens)
Luksemburga	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Austrija	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Polija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Portugāle	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Slovēnija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Slovākija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas
Apvienotā Karaliste	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Tesmeņa ziede	Piena govīs	Viena deva	150 mg cefkinoma	Gaļa un subprodukti: 2 dienas Piens: 49 dienas

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMU IZMAIŅĀM

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMU IZMAIŅĀM

1. Ievads un pamats

Cobactan DC un radniecīgo nosaukumu zāles (skatīt I pielikumu) satur cefkvinomu, ceturtās paaudzes cefalosporīnu, kas indicēts slaucamām govīm subklīniska mastīta ārstēšanai aizlaišanas periodā un jaunu bakteriālu infekciju novēršanai tesmenī cietstāvēšanas periodā, ko izsauc šādas jutīgas baktērijas: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* un koagulāzes negatīvie stafilokoki.

Cobactan DC un radniecīgās zāles ar citiem piešķirtajiem nosaukumiem ir atļautas vairākās dalībvalstīs kā ziede lietošanai tesmenī, ko piegādā kā pilnšļirci, kas satur 150 mg cefkvinoma sulfāta.

Lai saīsinātu noteikto izdalīšanās periodu pienam, reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) 2005. g. septembrī iesniedza II tipa izmaiņas (FR/V/148/01/II/02), kas pakļautas savstarpējās atzišanas procedūrai. Sākotnēji pienam noteiktais izdalīšanās periods pēc ārstēšanas bija 49 dienas, ja cietstāvēšanas periods bijis īsāks par 49 dienām, un 1 diena pēc atnešanās, ja cietstāvēšanas periods bijis 49 dienas. RAĪ piedāvāja pienam saīsinātu izdalīšanās periodu 35 dienas pēc ārstēšanas.

Izmaiņu ieviešanas noslēgumā procedūrā iesaistīto dalībvalstu ieteiktais izdalīšanās periods bija:

“Ja cietstāvēšanas periods ir bijis ilgāks par 49 dienām, cilvēku patēriņam paredzētu pienu drīkst iegūt tikai 24 stundas pēc atnešanās. No govīm ar cietstāvēšanas periodu, kas īsāks par 49 dienām, cilvēku patēriņam paredzētu pienu drīkst iegūt tikai pēc 50 dienām no pēdējās ārstēšanas reizes.”

RAĪ nepiekrīt procedūras rezultātam un nosūtīja šo jautājumu pārskatīšanai EMEA.

CVMP (Veterināro zāļu komiteja) sanāsmē, kas notika no 2006. gada 19. līdz 20. aprīlim, tika uzsākta cefkvinomu saturoša Cobactan DC pārskatīšanas procedūra saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 13. punktu. Pārskatīšanas uzdevums bija noskaidrot, vai, pamatojoties uz pieejamiem datiem, pienam var noteikt izdalīšanās periodu 35 dienas pēc pēdējās ārstēšanas.

2. Apspriešana

2.1. Atlieku samazināšanās pienā

Tika veikts jauns pētījums par atlieku samazināšanos pienā ar slaucamām govīm, kam cietstāvēšanas periods bija 36 dienas vai mazāks, un tas tika iesniegts, lai pamatotu izmaiņu procedūrā pieprasītā pienam noteiktā izdalīšanās perioda samazināšanu. Lai gan produktu ievadīja govīm 28 dienas pirms sagaidāmās teļa piedzimšanas, cietstāvēšanas periodi mainījās plašās robežās no 16 līdz 36 dienām. Bija pieejami arī pētījuma dati par atlieku samazināšanos slaucamām govīm ar cietstāvēšanas periodu no 40 līdz 58 dienām, kas bija pamatā izdalīšanās perioda noteikšanai sākotnējai reģistrācijas apliecībai.

2.2 Piena izdalīšanās perioda noteikšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieku pieeja

RAĪ pārstāvis noteica izdalīšanās periodu, izmantojot datus par atlikumu pienā, ar statistisko analīzi [ar paņēmieni, kurā nosaka laiku līdz drošai koncentrācijai (LLDK)], kurā laika punkti bija izteikti kā slaukšanas reizes pēc ārstēšanas, *neņemot vērā cietstāvēšanas perioda ilgumu*. Bez tam cietstāvēšanas periodā tika skaitītas divas slaukšanas reizes dienā, lai gan dzīvnieki netika slaukti. Iegūtais izdalīšanās periods bija 69 “slaukšanas reizes” pēc ārstēšanas, t.i., 34,5 dienas. RAĪ piedāvāja noteikt izdalīšanās periodu pienam 35 dienas pēc ārstēšanas.

Pārskatīšanas procedūrā RAĪ pārstāvis apstiprināja, ka:

- cietstāvēšanas laikā notiek atlieku samazināšanās,
- pēc atnešanās samazināšanās notiek straujāk, un
- izdalīšanās periods pienam pēc atnešanās ir atkarīgs no cietstāvēšanas perioda ilguma.

Tika izskatītas divas alternatīvas, kā izteikt izdalīšanās periodu pienam.

1. Izdalīšanās periods pēc atnešanās

Lai izteiktu izdalīšanās periodu ar slaukšanas reizēm pēc atnešanās, ir jānosaka vairākas (piem., 3) cietstāvēšanas perioda kategorijas, kas praktiski var būt grūti izdarāms. Dažos gadījumos tas var būt arī neloģiski (salīdzinot divus izdalīšanās periodus ar nedaudz atšķirīgiem cietstāvēšanas periodiem, bet dažādās kategorijās). No tā var izvairīties, pievienojot dažas kategorijas vai pat visas iespējamās cietstāvēšanas perioda kategorijas. Tomēr, to nebūs iespējams lietot lauka apstākļos.

2. Izdalīšanās periods pēc ārstēšanas

Atlieku samazināšanās divas fāzes (t.i., cietstāvēšanas periodā un pēc atnešanās) ir savstarpēji saistītas un tāpēc par vairāk atbilstošu var tikt uzskatīta izdalīšanās perioda aprēķināšana, kas pamatojas uz laiku pēc ārstēšanas, jo tā ņem vērā abas atlieku samazināšanās fāzes. Iegūtais izdalīšanās periods ir derīgs visiem dzīvniekiem, neatkarīgi no cietstāvēšanas perioda īstā ilguma.

CVMP apsvērumi

CVMP Norādījumi par izdalīšanās perioda noteikšanu pienam (EMA/CVMP/473/98-FINAL) apraksta izdalīšanās perioda noteikšanu produktiem no *cietstāvošām govīm*. Tomēr, šie norādījumi skaidri nenosaka, kā ir jāizsaka šis izdalīšanās periods: kā laiks *pēc ārstēšanas* vai kā laiks *pēc atnešanās*. Tomēr, ir skaidrs, ka cietstāvēšanas periodam ir jābūt daļai no noteiktā izdalīšanās perioda. No norādījumu teksta šķiet visloģiskāk secināt, ka izdalīšanās periods ir jāizsaka kā laiks pēc atnešanās noteiktam cietstāvēšanas perioda ilgumam (diapazonam). Bez tam vadlīnijas par farmaceitisko veterināro zāļu aprakstu, kas ietvertas Eiropas Savienības zāļu tiesiskā regulējuma dokumentu krājuma 6.C sējumā, par cietstāvošo govju produktiem norāda, ka izdalīšanās periodu nosaka pēc nākošās atnešanās datuma.

Dati par atliekām ir jāiegūst no pietiekama dzīvnieku skaita, kas atnesušies ierobežotā laika periodā. Iesniegtajā pētījumā cietstāvēšanas periods ievērojami mainījās, robežās no 16 līdz 36 dienām. Vadlīnijās ir ieteikts izmantot LLDK metodi atlieku datiem, kas iegūti no dzīvniekiem ar ierobežotu cietstāvēšanas perioda ilgumu, pieņemot, ka ierobežotas atšķirības cietstāvēšanas perioda ilgumā vāji ietekmētu atliekas.

Sakarā ar to, ka 1) cietstāvēšanas periodam bija plašs diapazons un 2) cietstāvēšanas periodā bija būtiska atlieku samazināšanās govju tesmeņa ceturkšņos, cietstāvēšanas periodam šajā gadījumā *ir* nozīmīga ietekme uz atliekām pirmajā slaukumā pēc atnešanās.

Sakarā ar iepriekš minētajiem iemesliem vadlīnijās minētā pieeja šajā lietā iesniegtajiem datiem nav piemērojama. Lai gan var aprēķināt individuālus LLDK, LLDK kopums neuzrāda normālu vai lognormālu distribūciju. No tā izriet, ka šajā gadījumā izdalīšanās periods, kas aprēķināts uz šādu distribūciju pamata, ir lielā mērā pārvērtēts.

LLDK metodes izmantošana, kurā LLDK vērtības ir izteiktas kā laiks pēc ārstēšanas, pati par sevi nav nepareiza.

LLDK metodes priekšrocība ir tā, ka nav svarīga atlieku samazināšanās līknes forma. Tomēr, sakarā ar to, ka šajā gadījumā LLDK ir atkarīga arī no cietstāvēšanas perioda (pozitīvā tendence), distribūcijas novērtējumam ir jutība pret pētāmo objektu paraugu (govīm ar noteiktu cietstāvēšanas periodu). Izdalīšanās perioda izteikšana ar laiku pēc ārstēšanas ir pieņemama tikai tad, kad pētāmais paraugs pēc cietstāvēšanas periodu distribūcijas ir patiess praksē novēroto cietstāvēšanas periodu distribūcijas atspoguļojums. Tomēr, iesniegtā pētījuma mērķis bija pētīt govīs tikai ar ļoti īsu cietstāvēšanas periodu. Tāpēc pētījuma plānojums nebija šai pieejai optimāls. Rezultātā, noteiktais izdalīšanās

periods ietver zināmu nenoteiktību, ko izraisa atkarība no cietstāvēšanas perioda ilguma. Rēķinoties ar šo nenoteiktību, ir nepieciešams paplašināt drošības robežas.

Komiteja novērtēja arī pētījumu ar cietstāvēšanas periodu starp 40 un 59 dienām. Visām govīm pirmajā slaukumā pēc atnešanās atliekas pienā bija zem maksimālā pieļaujamā daudzuma (MRL). Komiteja secināja, ka izdalīšanās perioda noteikšanā ir jānovērtē arī šis pētījums. Ar pieejamām statistikas metodēm nebija iespējams analizēt datus no abiem pētījumiem. Tāpēc Komiteja apvienoja abu pētījumu rezultātus, (1) lietojot izdalīšanās periodu 34,5 dienas pēc ārstēšanas, kā to noteica RAĪ, un (2) izmantojot datus no pētījuma ar ilgākiem cietstāvēšanas periodiem, lai iegūtu drošības diapazonu. Tika pieņemts RAĪ pārstāvja piedāvātais 1,5 dienas ilgais drošības diapazons. Līdz ar to priekš Cobactan DC ieteicamais izdalīšanās periods ir:

- 1 diena pēc atnešanās, ja cietstāvēšanas periods ir ilgāks par 5 nedēļām;
- 36 dienas pēc ārstēšanas, ja cietstāvēšanas periods ir 5 nedēļas vai īsāks.

3. Slēdzieni

Komiteja secināja, ka RAĪ veiktā jaunā pētījuma datu statistiskā analīze nav optimāla, ņemot vērā to, ka tiek apvienota (1) LLDK atkarība no cietstāvēšanas perioda ilguma un (2) govju ar ļoti īsu cietstāvēšanas periodu atlase pētījumam. Tāpēc tika secināts, ka, lai ņemtu vērā datu mainīgumu, ir jāiekļauj drošības diapazons. Tika uzskatīts, ka sākotnējais atlieku pētījums slaucamām govīm ar cietstāvēšanas periodu no 40 līdz 58 dienām ir derīgs drošības diapazona ilguma noteikšanai. CVMP uzskatīja par pieņemamu RAĪ pārstāvja piedāvāto drošības diapazonu 1,5 dienas.

Tāpēc Veterināro zāļu komiteja iesaka izmaiņas Cobactan DC un radniecīgo nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos, lai noteiktu izdalīšanās periodu pienam šādi:

- 1 diena pēc atnešanās, ja cietstāvēšanas periods ir ilgāks par 5 nedēļām;
- 36 dienas pēc ārstēšanas, ja cietstāvēšanas periods ir 5 nedēļas vai īsāks.