

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, DYREARTER, INDGIVELSESVej OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets særnavn	Lægemiddelform	Dyrearter	Doserings- hyppighed	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Den Tjekkiske Republik	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Tyskland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Grækenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Frankrig	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Irland	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Cypern	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Letland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Litauen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets særnavn	Lægemiddelform	Dyrearter	Doserings- hyppighed	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Østrig	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Portugal	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Slovenien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Slovakiet	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage
Det Forenede Kongerige	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammær salve	Malkekøer	Enkeltdosis	150 mg cefquinom	Kød og slagteaffald: 2 dage Mælk: 49 dage

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE I MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE I MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

1. Indledning og baggrund

Cobactan DC og tilhørende særnavn (se bilag I) indeholder cefquinom, et fjerdegenerations cefalosporin, der er indiceret til behandling af subklinisk mastitis hos malkekøer ved goldning og til forebyggelse af nye bakterielle infektioner i yveret hos malkekøer i goldperioden forårsaget af følgende cefquinom-følsomme bakterier: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* og koagulase-negative stafylokokker.

Cobactan DC og tilhørende særnavn er godkendt i flere medlemsstater som en intramammær salve, der dispenseres som en færdigfyldt sprøjte indeholdende 150 mg cefquinom (som sulfat).

Indehaverne af markedsføringstilladelserne indgav en ansøgning om en type II-ændring under proceduren for gensidig anerkendelse i september 2005 (FR/V/148/01/II/02) med henblik på nedsættelse af den fastsatte tilbageholdelsestid for mælk. Den oprindelige tilbageholdelsestid for mælk var fastsat til 49 dage efter behandlingen, når goldperioden er på under 49 dage, og 1 dag efter kælvning, når goldperioden er på 49 dage. Indehaverne af markedsføringstilladelserne har ansøgt om nedsættelse af tilbageholdelsestiden til 35 dage efter behandling.

Ved afslutningen af behandlingen af ansøgningen om ændringen var følgende anbefalede tilbageholdelsestid gældende i de medlemsstater, som proceduren berørte:

"Der må først tages mælk til konsum 24 timer efter kælvning ved en goldperiode på mere end 49 dage. Hos køer med en goldperiode på mindre end 49 dage må der først tages mælk til konsum 50 dage efter sidste behandling"

Indehaverne af markedsføringstilladelserne var uenige i resultatet af proceduren og indbragte sagen for EMEA.

CVMP indledte på sit møde den 19.-20. april 2006 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 6, stk. 13, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003, med senere ændringer, for Cobactan DC indeholdende cefquinom. Hensigten med indbringelsen var at få afgjort, om de foreliggende oplysninger dannede grundlag for at fastsætte en tilbageholdelsestid for mælk på 35 dage efter behandling.

2. Gennemgang

2.1 Restkoncentrationer i mælk

Der var gennemført en ny restkoncentrationsundersøgelse i mælk hos malkekøer med en goldperiode på 36 dage eller derunder, og denne undersøgelse blev forelagt som dokumentation for den nedsættelse af tilbageholdelsestiden for mælk, som ansøgningen om ændringen vedrørte. Selv om lægemidlet blev administreret til køerne 28 dage før forventet kælvning, varierede goldningsperioden betydeligt, fra 16 til 36 dage. Derudover forelå der en restkoncentrationsundersøgelse, som var gennemført hos malkekøer med en goldperiode på mellem 40 og 58 dage, og som havde dannet grundlag for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden i den oprindelige markedsføringstilladelse.

2.2 Beregning af tilbageholdelsestider for mælk

Standpunkt fremført af indehaverne af markedsføringstilladelserne

Repræsentanten for indehaverne af markedsføringstilladelserne har fastlagt tilbageholdelsestiden ved hjælp af statistisk analyse af restkoncentrationsdata for mælk ("time to safe concentration"-metoden (TTSC) (tidsrum inden restkoncentrationen er faldet til et sikkert niveau)), hvor tidspunkterne var udtrykt i malkninger *efter behandling* uanset goldperiodens varighed. Endvidere er der i goldperioden regnet med to malkninger dagligt, også selv om dyrene ikke blev malket. Den deraf udledte tilbageholdelsestid var 69 "malkninger" efter behandling, dvs. 34,5 dage. Indehaverne af markedsføringstilladelserne ansøgte om en tilbageholdelsestid for mælk på 35 dage efter behandling.

Under indbringelsesproceduren anerkendte repræsentanten for indehaverne af markedsføringstilladelserne, at:

- der finder en nedbrydelse sted i goldperioden,
- nedbrydelsen er hurtigere efter kælvning, og
- tilbageholdelsestiden for mælk efter kælvning afhænger af goldperiodens længde.

Der blev overvejet to alternative måder at angive tilbageholdelsestiden for mælk på:

1. Tilbageholdelsestid efter kælvning

For at tilbageholdelsestiden kan angives som antal malkninger efter kælvning skal der regnes med flere (f.eks. tre) forskellige kategorier af goldperioder, hvilket i praksis kan være vanskeligt. Desuden kan dette forekomme ulogisk i visse tilfælde (når man sammenholder to tilbageholdelsestider med let forskellige goldperioder, men i forskellige kategorier). Dette kan undgås ved at tilføje flere kategorier eller endog alle de mulige kategorier af goldperioder. Denne fremgangsmåde vil dog være uanvendelig under feltbetingelser.

2. Tilbageholdelsestid efter behandling

De to nedbrydningsfaser for mælk (dvs. i goldperioden og efter kælvning) hænger sammen, hvorfor det kan anses for mere hensigtsmæssigt at basere beregningen af tilbageholdelsestiden på tiden efter behandling, da man derved tager hensyn til begge nedbrydningsfaser. Den således beregnede tilbageholdelsestid er gyldig for alle dyr uanset goldperiodens længde.

CVMPs overvejelser

CVMPs vejledende retningslinjer for fastsættelse af tilbageholdelsestider for mælk ("Note for Guidance on the determination of the withdrawal periods for milk" (EMA/CVMP/473/98-FINAL)) beskriver, hvordan tilbageholdelsestiderne skal fastsættes for lægemidler til *goldkøer*. I retningslinjerne angives det imidlertid ikke udtrykkeligt, hvordan den beregnede tilbageholdelsestid skal angives: som tid *efter behandling* eller som tid *efter kælvning*. Det er dog klart, at goldperioden skal indgå ved angivelsen af tilbageholdelsestiden. Af retningslinjernes tekst forekommer det mest logisk at slutte, at tilbageholdelsestiden skal angives som tid *efter kælvning* for en eller flere nærmere angivne goldperioder. Desuden angives det i retningslinjerne for produktresuméer for veterinærlægemidler i bind 6C af de gældende bestemmelser om lægemidler i Den Europæiske Union, at for lægemidler til goldkøer skal tilbageholdelsestiden for mælk fastsættes i henhold til datoen for den efterfølgende kælvning.

Restkoncentrationsdata skal genereres ud fra et tilstrækkeligt antal dyr, der kælder inden for et afgrænset tidsinterval. I den forelagte undersøgelse har goldperioden varieret betydeligt, fra 16 til 36 dage. I retningslinjerne foreslås TTSC-metoden anvendt på restkoncentrationsdata fra dyr med goldperioder inden for et begrænset område, da det forudsættes, at begrænsede forskelle i goldperioderne kun vil få en ubetydelig indflydelse på restkoncentrationerne.

Eftersom (1) goldperioderne er vidt forskellige, og (2) der skete en betydelig nedbrydning af restkoncentrationer i køernes yverdele i goldperioden, *har* goldperioden i dette tilfælde dog væsentlig betydning for restkoncentrationen i mælken fra den første malkning efter kælvning.

Af ovennævnte grunde er den i retningslinjerne angivne metode ikke anvendelig på det foreliggende datasæt. Skønt de enkelte TTSC-værdier kan beregnes, er sættet af TTSC-værdier ikke normalfordelt eller logaritmisk normalfordelt. Den tilbageholdelsestid, der beregnes på grundlag af en sådan fordeling, er derfor stærkt overvurderet i dette tilfælde.

Det er i sig selv intet forkert i at bruge TTSC-metoden, når TTSC-værdierne angives som tid efter behandling.

Fordelen ved TTSC-metoden er, at nedbrydningskurvens form ikke er vigtig. Men da TTSC-værdierne i dette tilfælde også afhænger af goldperioden (positiv tendens), er skønnet over fordelingen følsomt over for undersøgelsens udvalgte objekt (køer med en bestemt goldperiode). At angive tilbageholdelsestiden som tid efter behandling er kun acceptabelt, hvis undersøgelsens udvalgte objekt

fra fordelingen af goldperioder er repræsentativ for den sande fordeling af goldperioder under praktiske omstændigheder. Formålet med den forelagte undersøgelse har imidlertid været udelukkende at undersøge køer med en meget kort goldperiode. Undersøgelsens udformning har således ikke været optimal for formålet. Den beregnede tilbageholdelsestid er derfor behæftet med en usikkerhed, der skyldes afhængigheden af goldperiodens længde. For at tage hensyn til denne usikkerhed er det nødvendigt at tilføje en yderligere sikkerhedsmargin.

Udvalget tog desuden hensyn til undersøgelsen med goldperioder på mellem 40 og 59 dage. Restkoncentrationen i mælk var for hver ko under MRL-værdien ved første malkning efter kælvning. Udvalget fandt, at denne undersøgelse også burde tages i betragtning ved fastsættelsen af tilbageholdelsestiden. De tilgængelige statistiske metoder gav ikke mulighed for at analysere data fra begge undersøgelser. Udvalget kombinerede derfor resultaterne af de to undersøgelser ved (1) at benytte tilbageholdelsestiden på 34,5 dage efter indgivelse som beregnet af indehaveren af markedsføringstilladelsen og (2) at udlede en sikkerhedsmargin ved hjælp af resultaterne fra undersøgelsen med længere goldperioder. Den af indehaverne af markedsføringstilladelsen foreslåede sikkerhedsmargin på 1,5 dag blev godtaget. Den anbefalede tilbageholdelsestid efter kælvning for Cobactan DC er således:

- 1 dag efter kælvning, når goldperioden er på over 5 uger;
- 36 dage efter behandling, når goldperioden er på 5 uger eller derunder.

3. Konklusioner

Udvalget konkluderede, at den af indehaverne af markedsføringstilladelsen foretagne statistiske analyse af data fra den nye undersøgelse ikke er optimal i betragtning af kombinationen af (1) TTSC-værdiernes afhængighed af goldperioden og (2) valget af køer med meget kort goldperiode til undersøgelsen. Det blev derfor anset for nødvendigt at tilføje en sikkerhedsmargin for at tage hensyn til dataenes forskelligartethed. Den første restkoncentrationsundersøgelse hos malkekøer med goldperioder på mellem 40 og 58 dage blev anset for hensigtsmæssig til at fastlægge sikkerhedsmarginens størrelse. Den af indehaverne af markedsføringstilladelsen foreslåede sikkerhedsmargin på 1,5 dage blev anset for acceptabel af CVMP.

Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Cobactan DC og tilhørende navne ændres, således at tilbageholdelsestiden for mælk fastsættes til følgende:

- 1 dag efter kælvning, når goldperioden er over 5 uger;
- 36 dage efter behandling, når goldperioden er 5 uger eller derunder.