

## **ANHANG I**

### **VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM DER ARZNEIMITTEL, DER TIERARTEN, DER ART DER ANWENDUNG UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Tierart	Häufigkeit	Empfohlene Dosis	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Tschechische Republik	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Deutschland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Griechenland	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Spanien	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Frankreich	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Irland	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Zypern	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Lettland	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Litauen	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Tierart	Häufigkeit	Empfohlene Dosis	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Österreich	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Portugal	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Slowenien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Slowakei	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage
Vereinigtes Königreich	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Salbe zur intramammären Anwendung	Milchkühe	Einzelddosis	150 mg Cefquinom	Essbare Gewebe: 2 Tage Milch: 49 Tage

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

# WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

## 1. Einleitung und Hintergrund

Cobactan DC und damit verbundene Phantasiebezeichnungen (siehe Anhang I) enthält Cefquinom, ein Cephalosporin der vierten Generation, das angezeigt ist zur Behandlung der subklinischen Mastitis zum Zeitpunkt des Trockenstellens und zur Prävention von bakteriellen Neuinfektionen des Euters während der Trockenstehzeit bei Milchkühen durch die folgenden empfindlichen Bakterien: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* und koagulase-negative Staphylokokken.

Cobactan DC und damit verbundene Phantasiebezeichnungen sind in mehreren Mitgliedstaaten als Salbe zur intramammären Anwendung in einer Fertigspritze mit 150 mg Cefquinom (als Sulfat) zugelassen.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) reichten im September 2005 einen Antrag auf eine Typ-II-Änderung gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung ein (FR/V/148/01/II/02), um die bestehende Wartezeit für Milch zu verkürzen. Die ursprünglich festgelegte Wartezeit für Milch betrug 49 Tage nach der Behandlung, wenn die Trockenstehzeit kürzer als 49 Tage war, und 1 Tag nach dem Abkalben, wenn die Trockenstehzeit 49 Tage betrug. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlugen eine verkürzte Wartezeit von 35 Tagen nach der Behandlung vor.

Am Ende des Änderungsverfahrens empfahlen die am Verfahren beteiligten Mitgliedstaaten die folgende Wartezeit:

*“Milch für den menschlichen Verzehr darf bei einer Trockenstehzeit von mehr als 49 Tagen erst 24 Stunden nach dem Abkalben verwendet werden. Bei Kühen mit einer Trockenstehzeit von weniger als 49 Tagen darf Milch für den menschlichen Verzehr erst 50 Tage nach der letzten Behandlung verwendet werden.“*

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen waren mit dem Ergebnis des Verfahrens nicht einverstanden und verwiesen die Angelegenheit an die EMEA.

Der CVMP leitete in seiner Sitzung vom 19.-20. April 2006 ein Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 13 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Cobactan DC, das Cefquinom enthält, ein. Mit dem Verfahren sollte festgestellt werden, ob auf der Grundlage der verfügbaren Daten eine Wartezeit für Milch von 35 Tagen nach der Behandlung festgelegt werden kann.

## 2. Diskussion

### 2.1 Rückstandsdepletion in Milch

Es wurde eine neue Studie zur Depletion der Rückstände in Milch bei Milchkühen mit einer Trockenstehzeit von 36 Tagen oder weniger durchgeführt, und diese wurde vorgelegt, um eine Verkürzung der bestehenden Wartezeit für Milch, wie sie im Änderungsverfahren gefordert wird, zu untermauern. Obwohl die Verabreichung des Arzneimittels an die Kühe 28 Tage vor dem erwarteten Abkalben erfolgte, schwankten die Trockenstehzeiten mit 16 bis zu 36 Tagen erheblich. Die Studie zur Depletion der Rückstände bei Milchkühen mit Trockenstehzeiten von 40 bis 58 Tagen, nach der die Wartezeit für die ursprüngliche Genehmigung für das Inverkehrbringen festgesetzt wurde, stand ebenfalls zur Verfügung.

## 2.2 Ableitung von Wartezeiten für Milch

### Vorgehensweise der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestimmte die Wartezeit durch statistische Analyse (Methode der Zeit bis zur unbedenklichen Konzentration [Time to safe concentration, TTSC]) der Milchrückstandsdaten, bei der die Zeitpunkte unabhängig von der Dauer der Trockenstehperiode als Melkungen *nach der Behandlung* angegeben wurden. Außerdem wurden während der Trockenstehzeit zwei Melkungen täglich gezählt, obwohl die Tiere nicht gemolken wurden. Die ermittelte Wartezeit betrug 69 „Melkungen“ nach der Behandlung, d. h. 34,5 Tage. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlugen vor, die Wartezeit für Milch auf 35 Tage nach der Behandlung festzusetzen.

Im Befassungsverfahren bestätigte der Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH), dass:

- während der Trockenstehzeit eine Depletion eintritt,
- nach dem Abkalben eine schnellere Depletion eintritt und
- die Wartezeit für die Milch nach dem Abkalben von der Dauer der Trockenstehzeit abhängt.

Zwei Alternativen zur Angabe der Wartezeit für Milch wurden geprüft:

#### 1. Wartezeit nach dem Abkalben

Um die Wartezeit bei Melkungen nach dem Abkalben anzugeben, müssen mehrere (z. B. 3) Kategorien von Trockenstehperioden zugrunde gelegt werden, was in der praktischen Umsetzung problematisch sein kann. Außerdem könnte dies in einigen Fällen (Vergleich zweier Wartezeiten mit geringfügig unterschiedlichen Trockenstehzeiten, jedoch in verschiedenen Kategorien) unlogisch erscheinen. Dies lässt sich vermeiden, indem weitere Kategorien oder gar alle möglichen Kategorien von Trockenstehzeiten verwendet werden. Unter Feldbedingungen wäre dies jedoch unmöglich umzusetzen.

#### 2. Wartezeit nach der Behandlung

Die beiden Phasen der Depletion in Milch (d. h. während der Trockenstehzeit und nach dem Abkalben) hängen miteinander zusammen, weshalb die Berechnung der Wartezeit auf der Basis der Zeit nach der Behandlung als angemessener zu betrachten ist, weil sie beide Phasen der Depletion berücksichtigt. Die resultierende Wartezeit gilt für alle Tiere, unabhängig von der genauen Dauer der Trockenstehzeit.

### Erwägungen des CVMP

Die Note for Guidance on the determination of the withdrawal periods for milk [Leitlinie zur Bestimmung der Wartezeiten für Milch] (EMA/CVMP/473/98-FINAL) des CVMP beschreibt, wie die Wartezeit für Milch für Präparate für *trocken stehende Kühe* bestimmt werden sollte. Der Leitfaden gibt jedoch nicht ausdrücklich an, wie die abgeleitete Wartezeit ausgedrückt werden sollte: als Zeit *nach der Behandlung* oder als Zeit *nach dem Abkalben*. Es ist jedoch klar, dass die Trockenstehzeit in der Wartezeit mit ausgedrückt werden sollte. Die völlig logische Schlussfolgerung aus dem Text der Leitlinie ist, dass die Wartezeit als die Zeit *nach dem Abkalben* für eine bestimmte (einen bestimmten Bereich der) Trockenstehzeit angegeben werden sollte. Darüber hinaus wird in der Leitlinie über die Zusammenfassung der Produktmerkmale für Tierarzneimittel in Band 6C der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union angegeben, dass die Wartezeit für Milch für Präparate für trocken stehende Kühe durch das Datum des nachfolgenden Abkalbens bestimmt wird.

Rückstandsdaten sollten bei einer ausreichenden Anzahl von Tieren, die innerhalb eines begrenzten Zeitraums abkalben, ermittelt werden. In der vorgelegten Studie schwankte die Trockenstehzeit erheblich, nämlich in einem Bereich von 16 bis 36 Tagen. Die Leitlinie empfiehlt, die TTSC-Methode auf die Rückstandsdaten von Tieren innerhalb einer begrenzten Bandbreite von Trockenstehzeiten anzuwenden, wobei angenommen wird, dass begrenzte Unterschiede in der Trockenstehzeit nur einen geringfügigen Einfluss auf die Rückstände haben.

Aufgrund der Tatsache, dass (1) eine große Bandbreite an Trockenstehzeiten zugrunde lag und (2) eine erhebliche Depletion von Rückständen aus den Eutervierteln der Kühe während der Trockenstehperiode stattfand, hat die Trockenstehzeit in diesem Fall *durchaus* einen wesentlichen Einfluss auf die Rückstände beim ersten Melken nach dem Abkalben.

Aus den oben genannten Gründen ist der Ansatz der Leitlinie für den in diesem Fall vorgelegten Datensatz nicht gültig. Obwohl einzelne TTSCs berechnet werden können, zeigt die Gesamtheit der TTSCs keine normale oder lognormale Verteilung. Somit wird die Wartezeit, die auf der Basis solcher Verteilungen berechnet wird, in diesem Fall weitgehend überschätzt.

Die Verwendung der TTSC-Methode, bei der die TTSCs als die Zeit nach der Behandlung ausgedrückt werden, ist an sich nicht falsch.

Der Vorteil der TTSC-Methode ist, dass die Form der Depletionskurve nicht wichtig ist. Weil jedoch in diesem Fall die TTSCs auch von der Trockenstehzeit abhängen (positiver Trend), ist die Abschätzung der Verteilung sensitiv für die Stichprobe der Studienobjekte (Kühe mit einer bestimmten Trockenstehzeit). Der Ansatz, die Wartezeit als Zeit nach der Behandlung auszudrücken, ist nur akzeptabel, wenn die untersuchte Stichprobe aus der Verteilung der Trockenstehzeiten repräsentativ für die wahre Verteilung von Trockenstehzeiten unter Praxisbedingungen ist. Das Ziel der vorgelegten Studie war jedoch, nur Kühe mit einer sehr kurzen Trockenstehzeit zu untersuchen. Deshalb war das Studiendesign nicht optimal für diesen Ansatz. Infolgedessen ist die geschätzte Wartezeit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, die auf die Abhängigkeit von der Dauer der Trockenstehperiode zurückzuführen ist. Eine zusätzliche Sicherheitsspanne ist erforderlich, um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen.

Der Ausschuss prüfte auch die Studie mit Trockenstehzeiten zwischen 40 und 59 Tagen. Die Rückstände in der Milch jeder Kuh lagen beim ersten Melken nach dem Abkalben unter dem MRL-Wert. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass diese Studie bei der Festsetzung der Wartezeit ebenfalls berücksichtigt werden sollte. Es war nicht möglich, die Daten beider Studien mit den verfügbaren statistischen Methoden zu analysieren. Deshalb kombinierte der Ausschuss die Ergebnisse der beiden Studien (1) unter Verwendung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geschätzten Wartezeit von 34,5 Tagen nach Verabreichung und (2) unter Verwendung der Ergebnisse der Studie mit längeren Trockenstehzeiten, um eine Sicherheitsspanne abzuleiten. Die vom Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Sicherheitsspanne von 1,5 Tagen wurde akzeptiert. Deshalb beträgt die empfohlene Wartezeit für Cobactan DC:

- 1 Tag nach dem Abkalben, wenn die Trockenstehzeit mehr als 5 Wochen beträgt;
- 36 Tage nach der Behandlung, wenn die Trockenstehzeit 5 Wochen oder weniger beträgt.

### **3. Schlussfolgerungen**

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die statistische Analyse der Daten aus der neuen Studie durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Anbetracht (1) der Abhängigkeit der TTSCs von der Dauer der Trockenstehzeit und (2) der Auswahl von Kühen mit sehr kurzer Trockenstehzeit in der Studie nicht optimal war. Daher war der Ausschuss der Ansicht, dass eine Sicherheitsspanne einbezogen werden sollte, um die Variabilität der Daten zu berücksichtigen. Die ursprüngliche Rückstandsstudie bei Milchkühen mit Trockenstehzeiten von 40 bis 58 Tagen wurde als nützlich betrachtet, um die Größe dieser Sicherheitsspanne zu bestimmen. Der CVMP hielt eine vom Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Sicherheitsspanne von 1,5 Tagen für akzeptabel.

Deshalb empfiehlt der Ausschuss für Tierarzneimittel die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Cobactan DC und damit verbundene Bezeichnungen, um eine Wartezeit für Milch wie folgt festzusetzen:

- 1 Tag nach dem Abkalben, wenn die Trockenstehzeit mehr als 5 Wochen beträgt;
- 36 Tage nach der Behandlung, wenn die Trockenstehzeit 5 Wochen oder weniger beträgt.