

PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, ŽIVOČIŠNÝCH DRUHŮ, ZPŮSOBU PODÁNÍ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Vymyšlený název přípravku	Léková forma	Živočišný druh	Frekvence	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Belgie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Česká republika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Německo	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Estonsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Řecko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Španělsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Francie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Irsko	Intervet Ireland Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Itálie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Kypr	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Vymyšlený název přípravku	Léková forma	Živočišný druh	Frekvence	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Lotyšsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Litva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Lucembursko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Rakousko	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Polsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Portugalsko	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Slovinsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Slovensko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů
Spojené království	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamární mast	Dojnice	Jedna dávka	150 mg cefquinomu	Maso a droby: 2 dny Mléko: 49 dnů

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ODŮVODNĚNÍ ZMĚN PODMÍNEK ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ODŮVODNĚNÍ ZMĚN PODMÍNEK ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

1. Úvod a základní informace

Přípravek Cobactan DC a přípravky souvisejících vymyšlených názvů (viz příloha I) obsahují cefquinom, cefalosporin čtvrté generace, určený k léčbě subklinické mastitidy při zasušení a k prevenci nových bakteriálních infekcí vemene během období stání na sucho u dojnic, způsobených následujícími citlivými bakteriemi: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativními stafylokoky.

Cobactan DC a přípravky souvisejících názvů jsou schváleny v několika členských státech coby intramamární mast, podávaná formou předplněné stříkačky obsahující 150 mg cefquinomu (ve formě sulfátu).

Držitelé rozhodnutí o registraci v září 2005 předložili žádost o změnu typu II, podléhající postupu vzájemného uznávání (FR/V/148/01/II/02), za účelem zkrácení stanovené ochranné lhůty pro mléko. Původně stanovená ochranná lhůta činila pro mléko 49 dnů po ukončení léčby, pokud období stání na sucho trvalo méně než 49 dnů, a 1 den po otelení, pokud období stání na sucho trvalo 49 dnů. Držitelé registračního rozhodnutí navrhli zkrácení ochranné lhůty na 35 dnů od ukončení léčby.

Po skončení postupu posuzování navrhované změny zúčastněné členské státy doporučily následující ochrannou lhůtu:

„Mléko určené k lidské spotřebě smí být nadojeno až 24 hodin po otelení při období stání na sucho delším než 49 dnů. U krav, u nichž období stání na sucho trvalo méně než 49 dnů, smí být mléko určené k lidské spotřebě nadojeno až po 50 dnech od poslední léčby.“

Držitelé rozhodnutí o registraci vyjádřili nesouhlas s výsledkem procedury a předložili záležitost Evropské agentuře pro léčivé přípravky.

Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) během svého zasedání, které se konalo ve dnech 19.-20. dubna 2006, zahájil postup přezkoumání podle čl. 6 odst. 13 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 ve věci přípravku Cobactan DC s obsahem cefquinomu. Náplní postupu bylo určit, zda na základě dostupných údajů lze pro mléko stanovit ochrannou lhůtu v délce 35 dnů po ukončení léčby.

2. Diskuse

2.1 Deplece reziduí v mléce

Byla provedena nová studie deplece reziduí v mléce, a to na dojnících s obdobím stání na sucho v délce 36 dnů a méně, která byla předložena za účelem podpoření požadavku na zkrácení stanovené ochranné lhůty pro mléko, jenž byl předmětem žádosti o změnu. Ačkoli přípravek byl kravám podáván 28 dnů před očekávaným otelením, období stání na sucho se podstatně lišilo, a to od 16 do 36 dnů. K dispozici byla rovněž studie deplece reziduí u dojnic s obdobím stání na sucho od 40 do 58 dnů, na základě níž byla stanovena ochranná lhůta pro původní rozhodnutí o registraci.

2.2 Stanovení ochranné lhůty pro mléko

Stanovisko držitelů rozhodnutí o registraci

Zástupce držitelů rozhodnutí o registraci určil ochrannou lhůtu pomocí statistické analýzy (metody zjištění doby do dosažení bezpečné koncentrace (TTSC)) údajů o reziduích obsažených v mléce, přičemž jednotlivé časy byly vyjádřeny jako dojení *po ukončení léčby* bez ohledu na délku trvání období stání na sucho. Také u období stání na sucho se započítávala dvě dojení denně, přestože zvířata dojena nebyla. Zjištěná ochranná lhůta byla 69 „dojení“ po ukončení léčby, t.j. 34,5 dne. Držitelé rozhodnutí o registraci navrhli, aby byla stanovena ochranná lhůta pro mléko v trvání 35 dnů po ukončení léčby.

V rámci postupu přezkoumání zástupce držitelů rozhodnutí o registraci uznal, že:

- během období stání na sucho dochází k depleci,
- k rychlejší depleci dochází po otelení a že
- ochranná lhůta u mléka po otelení závisí na délce období stání na sucho.

Byly zváženy dvě alternativy vyjádření ochranné lhůty pro mléko:

1. Ochranná lhůta po otelení

Aby se ochranná lhůta dala vyjádřit počtem dojení po otelení, je třeba ustanovit kategorie (např. 3) období stání na sucho, jejichž praktické užití by však mohlo být obtížné. Tato varianta se rovněž může v některých případech jevit jako nelogická (při porovnání dvou ochranných lhůt s jen mírně odlišnými obdobími stání na sucho, ovšem spadajících do různých kategorií). Tomu se dá vyhnout přidáním dalších kategorií nebo dokonce ustanovením všech možných kategorií. V praxi by však aplikace této varianty nebyla možná.

2. Ochranná lhůta po ukončení léčby

Dvě fáze deplece v mléce (t.j. během období stání na sucho a po otelení) spolu úzce souvisejí, výpočet ochranné lhůty na základě doby od ukončení léčby lze proto považovat za vhodnější, protože zohledňuje obě fáze deplece. Výsledná ochranná lhůta pak platí pro všechna zvířata bez ohledu na přesnou dobu trvání období stání na sucho.

Diskuse výboru CVMP

Pokyny výboru CVMP ohledně určení ochranných lhůt pro mléko (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) popisují, jak by se měla stanovit ochranná lhůta pro přípravky podávané *nedojícím kravám*. Tyto pokyny nicméně jasně neuvádí, jak se tato odvozená ochranná lhůta má vyjádřit: zda jako časový úsek *po ukončení léčby* či jako časový úsek *po otelení*. Přesto je jasné, že období stání na sucho by mělo být ve vyjádření ochranné lhůty zohledněno. Z textu pokynů se jeví nanejvýše logické, že ochranná lhůta by měla být vyjádřena jako doba *po otelení* pro konkrétní (rozsah) období stání na sucho. Navíc pokyny týkající se souhrnu údajů o přípravku pro veterinární léčivé přípravky, obsažené v dílu 6C Pravidel pro léčivé přípravky v Evropské unii, uvádí, že pro přípravky podávané *nedojícím kravám* se ochranná lhůta pro mléko stanovuje na základě data následného otelení.

Údaje o reziduích by měly být získávány od dostatečného počtu zvířat, rodících během omezeného časového intervalu. V předložené studii se období stání na sucho značně lišilo, od 16 až do 36 dnů. V pokynu se navrhuje, aby se metoda TTSC použila u údajů o reziduích získaných od zvířat s omezeným rozpětím trvání období stání na sucho za předpokladu, že mírné rozdíly v období stání na sucho budou mít jen malý vliv na hodnoty reziduí.

Z důvodu (1) značného rozpětí trvání období stání na sucho a (2) podstatné deplece reziduí ze čtvrti kravského vemene během období stání na sucho platí, že období stání na sucho v tomto případě *má* významný vliv na rezidua při prvním dojení po otelení.

Z výše uvedených důvodů není přístup popsáný v pokynech použitelný pro soubor údajů získaných v daném případě. Ačkoliv lze vypočítat jednotlivé hodnoty TTSC, jejich soubor nevykazuje normální ani logaritmicko-normální rozložení. Proto je ochranná lhůta vypočtená na základě takového rozložení v daném případě značně nadhodnocená.

Použití metody TTSC, při níž se hodnoty TTSC vyjadřují jako doba od ukončení léčby, není samo o sobě chybné.

Výhodou metody TTSC je skutečnost, že tvar depleční křivky není důležitý. Jelikož však v tomto případě hodnoty TTSC závisejí i na období stání na sucho (pozitivní trend), je odhad rozložení citlivý na vzorek zkoumaných subjektů (krávy s určitým konkrétním obdobím stání na sucho). Přístup spočívající ve vyjadřování ochranné lhůty coby doby po ukončení léčby lze považovat za přijatelný pouze pokud studovaný vzorek rozložení období stání na sucho představuje hodnověrný reprezentativní vzorek opravdového rozložení období stání na sucho v praxi. Cílem předložené studie

však bylo zkoumat pouze krávy s velmi krátkým obdobím stání na sucho. Design studie tudíž nebyl pro tento přístup optimální. V důsledku toho se s odhadovanou ochrannou lhůtou pojí určitá nejistota plynoucí ze závislosti na délce trvání období stání na sucho. Pro zohlednění této nejistoty je nezbytné přidat určitou bezpečnostní lhůtu.

Výbor zvážil rovněž studii s obdobími stání na sucho v délce 40 až 59 dnů. Rezidua, přítomná v mléce při prvním dojení po otelení, byla u všech krav pod hodnotami MRL. Výbor došel k závěru, že i tato studie by měla být zvážena při stanovení ochranné lhůty. Dostupnými statistickými metodami nebylo možné provést analýzu údajů z obou studií, a proto výbor výsledky obou studií zkombinoval, a to tak, že k vyvození bezpečnostní lhůty použil (1) ochrannou lhůtu v délce 34,5 dnů od podávání léčiva, jak ji odhadli držitelé rozhodnutí o registraci, a (2) výsledky studie s delším trváním období stání na sucho. Bezpečnostní lhůta 1,5 dne, navrhovaná zástupcem držitelů rozhodnutí o registraci, byla přijata. Doporučená ochranná lhůta pro Cobactan DC je proto následující:

- 1 den po otelení, pokud období stání na sucho trvá déle než 5 týdnů;
- 36 dnů po ukončení léčby, pokud období stání na sucho trvá 5 týdnů nebo méně.

3. Závěry

Výbor došel k závěru, že statistická analýza údajů z nové studie, předložená držiteli rozhodnutí o registraci, není optimální, a to z důvodu (1) závislosti hodnot TTSC na délce trvání období stání na sucho a (2) výběru krav s velice krátkým obdobím stání na sucho coby zkoumaných subjektů. Proto usoudil, že by se s cílem zohlednit odchylky v údajích měla přidat určitá bezpečnostní lhůta, přičemž ke stanovení její délky byla shledána užitečnou úvodní studie reziduí u dojnic s obdobím stání na sucho v délce 40 až 58 dnů. Bezpečnostní lhůta v délce 1,5 dne, jak ji navrhl zástupce držitelů rozhodnutí o registraci, byla ze strany výboru CVMP považována za přijatelnou.

Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Cobactan CD a přípravků souvisejících názvů ve smyslu stanovení ochranné lhůty pro mléko následovně:

- 1 den po otelení, pokud období stání na sucho trvá déle než 5 týdnů;
- 36 dnů po ukončení léčby, pokud období stání na sucho trvá 5 týdnů nebo méně.