

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Συχνότητα	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Βέλγιο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Τσεχική Δημοκρατία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Γερμανία	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Εσθονία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Ελλάδα	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Ισπανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Γαλλία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Ιρλανδία	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Ιταλία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Κύπρος	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Λετονία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Λιθουανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικά είδη	Συχνότητα	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Λουξεμβούργο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Αυστρία	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Πολωνία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Πορτογαλία	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Σλοβενία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Σλοβακία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες
Ηνωμένο Βασίλειο	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Ενδομαστική αλοιφή	Αγελάδες γαλακτοπαραγωγής	Μονή δόση	150 mg κεφκινόμης	Κρέας και εντόσθια: 2 ημέρες Γάλα: 49 ημέρες

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. Εισαγωγή και ιστορικό

Το προϊόν Cobactan DC και τα προϊόντα με τις συναφείς επινοηθείσες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) περιέχουν κεφκινόμη (cefquinome), μια κεφαλοσπορίνη τέταρτης γενιάς, που ενδείκνυται για τη θεραπεία της υποκλινικής μαστίτιδας κατά την ξηρά περίοδο στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής και για την πρόληψη νέων βακτηριακών λοιμώξεων του μαστού κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου, που προκαλούνται από τα ακόλουθα ευαίσθητα βακτήρια: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* και από τους αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους.

Το Cobactan DC και τα προϊόντα με τις συναφείς επινοηθείσες ονομασίες έχουν λάβει έγκριση σε αρκετά κράτη μέλη ως ενδομαστική αλοιφή, με τη μορφή προγεμισμένης σύριγγας η οποία περιέχει 150 mg κεφκινόμης (ως θειικής).

Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλαν αίτηση τροποποίησης τύπου II στο πλαίσιο αμοιβαίας διαδικασίας αναγνώρισης τον Σεπτέμβριο του 2005 (FR/V/148/01/II/02) για να μειώσουν την καθιερωμένη περίοδο αναμονής για το γάλα. Η περίοδος αναμονής που καθιερώθηκε αρχικά για το γάλα ήταν 49 ημέρες μετά τη θεραπεία, όταν η ξηρά περίοδος ήταν μικρότερη από 49 ημέρες, και 1 ημέρα μετά τον τοκετό όταν η ξηρά περίοδος ήταν 49 ημέρες. Οι ΚΑΚ πρότειναν μειωμένη περίοδο αναμονής 35 ημερών μετά τη θεραπεία.

Στο τέλος της διαδικασίας τροποποίησης η περίοδος αναμονής που προτάθηκε από τα κράτη μέλη τα οποία συμμετείχαν στη διαδικασία ήταν:

«Το γάλα που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση μπορεί να αρμέγεται μόνο 24 ώρες μετά τον τοκετό όταν έχει προηγηθεί ξηρά περίοδος μεγαλύτερη των 49 ημερών. Στις αγελάδες με ξηρά περίοδο μικρότερη των 49 ημερών, το γάλα που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση μπορεί να αρμέγεται μόνο 50 ημέρες μετά την τελευταία θεραπεία.»

Οι ΚΑΚ διαφώνησαν με το αποτέλεσμα της διαδικασίας και παρέπεμψαν το θέμα στον EMEA.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) κατά τη διάρκεια της συνεδρίασής της στις 19-20 Απριλίου 2006 εισήγαγε μια διαδικασία παραπομπής με βάση το άρθρο 6, παράγραφος 13 του κανονισμού της Επιτροπής (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 σχετικά με την περιεκτικότητα του Cobactan DC σε κεφκινόμη. Σκοπός της παραπομπής ήταν να αποφασιστεί εάν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία θα μπορούσε να καθιερωθεί περίοδος αναμονής για το γάλα διάρκειας 35 ημερών μετά τη θεραπεία.

2. Συζήτηση

2.1 Αποβολή καταλοίπων στο γάλα

Μια νέα μελέτη για τον αποβολή καταλοίπων στο γάλα πραγματοποιήθηκε σε αγελάδες γαλακτοπαραγωγής με ξηρά περίοδο διάρκειας 36 ημερών ή μικρότερη και υποβλήθηκε για να αποδείξει τη βασιμότητα της μείωσης της υπάρχουσας περιόδου αναμονής που ισχύει για το γάλα και η οποία προτάθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τροποποίησης. Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση του προϊόντος στις αγελάδες πραγματοποιήθηκε 28 ημέρες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού, η ξηρά περίοδος παρουσίαζε σημαντικές αποκλίσεις από 16 έως 36 ημέρες. Χρησιμοποιήθηκε, επίσης, η μελέτη για την αποβολή των καταλοίπων στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής με ξηρά περίοδο από 40 έως 58 ημέρες, στην οποία βασίστηκε η αρχική άδεια κυκλοφορίας.

2.2 Διαμόρφωση της περιόδου αναμονής του γάλακτος

Η προσέγγιση των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας

Ο αντιπρόσωπος των ΚΑΚ προσδιόρισε την περίοδο αναμονής με τη στατιστική ανάλυση (Μέθοδος προσδιορισμού του χρόνου για την ασφαλή συγκέντρωση (TTSC)) των στοιχείων για την αποβολή των καταλοίπων στο γάλα, όπου τα χρονικά σημεία αναπαριστούσαν τα αρμέγματα μετά τη θεραπεία άσχετα από τη διάρκεια της ξηράς περιόδου. Παράλληλα, κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου υπολογίστηκαν δύο αρμέγματα την ημέρα παρ' ότι τα ζώα δεν αρμέχθηκαν. Η περίοδος αναμονής που προέκυψε ήταν 69 «αρμέγματα» μετά τη θεραπεία, δηλαδή 34,5 ημέρες. Οι ΚΑΚ πρότειναν να διαμορφωθεί η περίοδος αναμονής για το γάλα στις 35 ημέρες μετά τη θεραπεία.

Στη διαδικασία παραπομπής ο αντιπρόσωπος των ΚΑΚ παραδέχθηκε ότι:

- υφίσταται αποβολή καταλοίπων κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου,
- καταγράφεται ταχύτερη αποβολή καταλοίπων μετά τον τοκετό, και
- η περίοδος αναμονής για το γάλα μετά τον τοκετό εξαρτάται από τη διάρκεια της ξηράς περιόδου.

Για τον καθορισμό της περιόδου αναμονής του γάλακτος ελήφθησαν υπόψη δύο εναλλακτικές λύσεις:

1. Περίοδος αναμονής μετά τον τοκετό

Για να καθορισθεί η περίοδος αναμονής για το άρμεγμα μετά τον τοκετό, πρέπει να οριστούν αρκετές (π.χ. 3) κατηγορίες ξηράς περιόδου οι οποίες, ωστόσο, μπορεί να είναι δύσκολο να εφαρμοστούν πρακτικά, ή και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην φαίνεται λογικό (συγκρίνοντας δυο περιόδους αναμονής με ελαφρώς διαφορετικές ξηρές περιόδους αλλά που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες). Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με την προσθήκη περισσότερων κατηγοριών, ή ακόμη και όλων των πιθανών κατηγοριών ξηράς περιόδου. Ωστόσο, αυτό θα ήταν αδύνατο να εφαρμοσθεί σε πραγματικές συνθήκες.

2. Περίοδος αναμονής μετά τη θεραπεία

Οι δύο φάσεις αποβολής των καταλοίπων στο γάλα (δηλαδή κατά την ξηρά περίοδο και μετά τον τοκετό) είναι αλληλένδετες και για το λόγο αυτό ο υπολογισμός της περιόδου αναμονής βάσει του χρόνου μετά τη θεραπεία μπορεί να θεωρηθεί καταλληλότερος επειδή λαμβάνει υπόψη και τις δύο φάσεις αποβολής των καταλοίπων. Η περίοδος αναμονής που προκύπτει ισχύει για όλα τα ζώα, ασχέτως της ακριβούς διάρκειας της ξηράς περιόδου.

Ζητήματα που λήφθηκαν υπόψη από τη CVMP

Το Καθοδηγητικό Υπόμνημα (Note for Guidance) της CVMP για τον προσδιορισμό των περιόδων αναμονής που ισχύουν για το γάλα (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο καθορίζεται η περίοδος αναμονής για το γάλα σε σχέση με φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε αγελάδες σε ξηρά περίοδο. Ωστόσο, δεν δηλώνεται σαφώς ο τρόπος με τον οποίο πρέπει να διαμορφωθεί η περίοδος αναμονής που προκύπτει: ως χρόνος μετά τη θεραπεία ή ως χρόνος μετά τον τοκετό. Είναι ωστόσο σαφές ότι η ξηρά περίοδος πρέπει να περιλαμβάνεται στον καθορισμό της περιόδου αναμονής. Από το κείμενο του εγγράφου προκύπτει λογικότερα το συμπέρασμα ότι η περίοδος αναμονής εκφράζεται ως ο χρόνος μετά τον τοκετό για ένα συγκεκριμένο εύρος ξηράς περιόδου. Επιπλέον, το κατευθυντήριο έγγραφο σχετικά με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα φαρμακευτικά κτηνιατρικά προϊόντα που περιλαμβάνονται στον Τόμο 6C των Κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση υποδεικνύει ότι, όσον αφορά τα προϊόντα της ξηράς περιόδου, η περίοδος αναμονής προσδιορίζεται από την ημερομηνία του επακόλουθου τοκετού.

Τα στοιχεία που αφορούν τα κατάλοιπα πρέπει να λαμβάνονται από επαρκή αριθμό ζώων που γεννούν με μικρά χρονικά διαστήματα μεταξύ διαδοχικών τοκετών. Στην μελέτη που παρουσιάστηκε, η ξηρά περίοδος παρουσίαζε σημαντικές αποκλίσεις και κυμαινόταν από 16 έως 36 ημέρες. Το κατευθυντήριο έγγραφο προτείνει τη χρήση της μεθόδου TTSC για τα στοιχεία που αφορούν τα κατάλοιπα που προέρχονται από ζώα με περιορισμένο χρονικό διάστημα ξηρών περιόδων, υποθέτοντας ότι οι περιορισμένες διαφορές στην ξηρά περίοδο επηρεάζουν ελάχιστα τα κατάλοιπα.

Λόγω του γεγονότος ότι (1) υπήρχε μεγάλη ποικιλία ξηρών περιόδων, και (2) υπήρχε σημαντική αποβολή των καταλοίπων από τα τέταρτα των μαστών των αγελάδων κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου, η ξηρά περίοδος έχει όντως σημαντική επιρροή στα κατάλοιπα που παρουσιάζονται στο πρώτο άρμεγμα ύστερα από τον τοκετό στην προκειμένη περίπτωση.

Για τους λόγους που αναφέρθηκαν ανωτέρω η προσέγγιση του κατευθυντήριου εγγράφου δεν ισχύει για τα στοιχεία που παρουσιάζονται στη συγκεκριμένη περίπτωση. Παρότι μπορούν να γίνουν υπολογισμοί βάσει μεμονωμένων TTSC, το σύνολο των TTSC δεν παρουσιάζει μια κανονική ή λογαριθμοκανονική κατανομή. Για τον λόγο αυτό η περίοδος αναμονής που υπολογίζεται με βάση αυτές τις κατανομές είναι στη συγκεκριμένη περίπτωση ιδιαίτερα υπερτιμημένη.

Η χρήση της μεθόδου TTSC στις περιπτώσεις όπου τα στοιχεία εκφράζονται ως χρόνος μετά τη θεραπεία δεν είναι από μόνη της λανθασμένη.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου TTSC είναι ότι το σχήμα της καμπύλης καταλοίπων δεν είναι σημαντικό. Ωστόσο, επειδή στη συγκεκριμένη περίπτωση τα στοιχεία εξαρτώνται από την ξηρά περίοδο (θετική τάση), ο υπολογισμός της κατανομής επηρεάζεται από το δείγμα των υπό μελέτη αντικειμένων (αγελάδες με μια συγκεκριμένη ξηρά περίοδο). Η προσέγγιση της περιόδου αναμονής ως περίοδος μετά τη θεραπεία μπορεί να γίνει αποδεκτή μόνο εάν το υπό μελέτη δείγμα που προέρχεται από την κατανομή των ξηρών περιόδων αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα της πραγματικής κατανομής των ξηρών περιόδων σε πραγματικές συνθήκες. Ωστόσο, σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να εξετάσει μόνο τις αγελάδες με πολύ σύντομη ξηρά περίοδο. Για τον λόγο αυτό ο σχεδιασμός της μελέτης δεν ήταν ο βέλτιστος για τη συγκεκριμένη προσέγγιση. Συνεπώς, η υπολογισμένη περίοδος αναμονής χαρακτηρίζεται από ορισμένη αβεβαιότητα που οφείλεται στην εξάρτηση από τη διάρκεια της ξηράς περιόδου. Για να αντιμετωπιστεί αυτή η αβεβαιότητα απαιτείται ένα πρόσθετο χρονικό διάστημα ασφαλείας.

Η επιτροπή έλαβε επίσης υπόψη την μελέτη για τις ξηρές περιόδους με διάρκεια 40 έως 59 ημέρες. Τα κατάλοιπα που ανιχνεύθηκαν στο γάλα από κάθε αγελάδα ήταν κάτω από το MRL (ανώτατο επίπεδο καταλοίπων) στο πρώτο άρμεγμα μετά τον τοκετό. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή η μελέτη πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη για τη διαμόρφωση της περιόδου αναμονής. Δεν ήταν εφικτή η ανάλυση των στοιχείων και από τις δύο μελέτες με τις διαθέσιμες στατιστικές μεθόδους. Κατά συνέπεια, η επιτροπή συνδύασε τα αποτελέσματα και των δύο μελετών (1) χρησιμοποιώντας την περίοδο αναμονής των 34,5 ημερών μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου όπως υπολογίστηκε από τους ΚΑΚ και (2) χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα της μελέτης με μεγαλύτερες ξηρές περιόδους για να ορίσει το χρονικό διάστημα ασφαλείας. Το χρονικό διάστημα ασφαλείας της 1,5 ημέρας που προτάθηκε από τον αντιπρόσωπο των ΚΑΚ έγινε δεκτό. Συνεπώς, η προτεινόμενη περίοδος αναμονής για το Cobactan DC είναι:

- 1 ημέρα μετά τον τοκετό όταν η ξηρά περίοδος διαρκεί περισσότερο από 5 εβδομάδες;
- 36 ημέρες μετά τη θεραπεία όταν η ξηρά περίοδος διαρκεί 5 εβδομάδες ή λιγότερο.

3. Πορίσματα

Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήσαν οι ΚΑΚ για τα στοιχεία από την καινούρια μελέτη δεν ήταν η βέλτιστη λαμβάνοντας υπόψη τον συνδυασμό (1) της εξάρτησης της μεθόδου από τη διάρκεια της ξηράς περιόδου, και (2) την επιλογή των αγελάδων με πολύ σύντομες ξηρές περιόδους στη μελέτη. Κατά συνέπεια, θεωρήθηκε ότι πρέπει να περιλαμβάνεται το χρονικό διάστημα ασφαλείας, ώστε να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο απόκλισης των στοιχείων. Η αρχική μελέτη για τα κατάλοιπα στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής με ξηρές περιόδους από 40 έως 58 ημέρες θεωρήθηκε χρήσιμη για τον προσδιορισμό της διάρκειας του χρονικού διαστήματος ασφαλείας. Το χρονικό διάστημα ασφαλείας της 1,5 ημέρας που προτάθηκε από τους ΚΑΚ έγινε αποδεκτό από την CVMP.

Κατά συνέπεια, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση συστήνει την τροποποίηση των όρων για την άδεια κυκλοφορίας για το Cobactan DC και τα προϊόντα με τις συναφείς ονομασίες προκειμένου να καθορισθεί περίοδος αναμονής για το γάλα ως ακολούθως:

- 1 ημέρα μετά τον τοκετό όταν η ξηρά περίοδος διαρκεί περισσότερο από 5 εβδομάδες;
- 36 ημέρες μετά τη θεραπεία όταν η ξηρά περίοδος διαρκεί 5 εβδομάδες ή λιγότερο.