

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, ELÄINLAJEISTA, ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

Jäsen-valtio	Myyntiluvan haltija	Valmisteen kaupp nimi	Lääkemuoto	Eläinlajit	Tiheys	Suositteltu annos	Varoaika (liha ja maito)
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Tšekin tasavalta	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramammaariliuos Yksinomaan eläinlääkärin käyttöön	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Saksa	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Viro	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Kreikka	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Espanja	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Ranska	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC - intramammaariliuos	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Irlanti	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Kypros	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Latvia	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Liettua	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää

Jäsen-valtio	Myyntiluvan haltija	Valmisteen kauppanimi	Lääkemuoto	Eläinlajit	Tiheys	Suosittelu annos	Varoaika (liha ja maito)
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Itävalta	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Puola	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Portugali	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT—2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Slovakia	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää
Yhdistynyt kuningaskunta	Intervet International B.V. Wim de Körperstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammaarivoide	Lypsylehmät	Kerta-annos	150 mg kefkinomia	Teurastus: 2 päivää Maito: 49 päivää

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYYNTILUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYYNTILUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET

1. Johdanto ja taustaa

Cobactan DC liitännäisnimineen (ks. liite I) sisältää kefkinomia, neljännen sukupolven kefalosporiinia, jota käytetään lypsylehmillä seuraavien sensitiivisten bakteerien aiheuttaman subkliinisen mastiitin hoitoon umpeenpanon aikana ja utareiden uusien bakteeritulehdusten ehkäisyyn ummessaoloaikana: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* ja koagulaasinegatiivinen stafylokokki.

Cobactan DC ja liitännäisnimet on hyväksytty useissa jäsenvaltioissa intramammaarisena voiteena esitetyssä ruiskussa, joka sisältää 150 mg kefkinomia (sulfaatti).

Myyntiluvan haltijat tekivät syyskuussa 2005 keskinäistä tunnustamismenettelyä koskevan tyyppin II muutoshakemuksen (FR/V/148/01/II/02) maidon varoajan lyhentämiseksi. Maidolle alun perin asetettu varoaika oli 49 päivää hoidon jälkeen, kun ummessaoloaika on alle 49 päivää, ja päivä poikimisen jälkeen, kun ummessaoloaika on 49 päivää. Myyntiluvan haltijat ehdottivat varoajan lyhentämistä 35 päivään hoidon jälkeen.

Muutosmenettelyn päättyessä osallisina olleet jäsenvaltiot suosittelivat seuraavaa varoaikaa:

”Maitoa voi lypsää ihmisravinnoksi aikaisintaan 24 tuntia poikimisen jälkeen, kun ummessaoloaika on kestänyt vähintään 49 päivää. Niiden lehmien maitoa, joiden ummessaoloaika on ollut alle 49 päivää, voi lypsää ihmisravinnoksi aikaisintaan 50 päivää viimeisimmän hoidon päättymisen jälkeen.”

Myyntiluvan haltijat eivät hyväksyneet menettelyn lopputulosta, ja ne saattoivat asian EMEAn käsiteltäväksi.

CVMP käynnisti 19. ja 20. huhtikuuta 2006 pitämässään kokouksessa komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6 artiklan 13 kohdassa tarkoitetun lausuntopyyntöä koskevan menettelyn kefkinomia sisältävän Cobactan DC:n osalta. Lausuntopyynnöllä oli tarkoitus selvittää, voitaisiinko saatavilla olevien tietojen perusteella maidolle asettaa 35 päivän varoaika hoidon jälkeen.

2. Keskustelu

2.1 Jäämien poistuminen maidosta

Lypsylehmillä, joiden ummessaoloaika oli ollut enintään 36 päivää, tehtiin uusi tutkimus jäämien poistumisesta maidosta, ja sen tulosten todettiin tukevan muutosmenettelyssä pyydettyä maidon varoajan lyhentämistä. Vaikka valmistetta annettiin lehmille 28 päivää ennen laskettua poikimisaikaa, ummessaoloaika vaihteli voimakkaasti 16:sta 36 päivään. Lypsylehmillä, joiden ummessaoloaika oli ollut 40 - 58 päivää, tehty jäämien poistumista koskenut tutkimus, johon alkuperäisen myyntiluvan varoaika perustui, oli myös saatavilla.

2.2 Maidon varoajien johtaminen

Myyntiluvan haltijoiden lähestymistapa

Myyntiluvan haltijoiden edustaja päätteli varoajan maidon jäämiä koskevien tietojen tilastoanalyysillä (aika turvalliseen pitoisuuteen, TTSC), jossa aikarajat esitettiin lypsyinä hoidon jälkeen ummessaoloajan pituudesta riippumatta. Myös ummessaoloaikana laskettiin kaksi lypsyä päivässä, vaikka eläimiä ei lypsettykään. Tuloksena saatiin varoajaksi 69 ”lypsyä” hoidon jälkeen, eli 34,5 päivää. Myyntiluvan haltijat ehdottivat, että varoajaksi asetettaisiin 35 päivää hoidon jälkeen.

Lausuntopyyntöä koskevassa menettelyssä myyntiluvan haltijoiden edustaja totesi, että

- jäämiä poistuu ummessaoloaikana,
- jäämien poistuminen on nopeampaa poikimisen jälkeen ja
- poikimisen jälkeisen maidon varoaika riippuu ummessaoloajan pituudesta.

Maidon varoajan esittämiseen tarkasteltiin kahta vaihtoehtoa:

1. Varoaika poikimisen jälkeen

Poikimisen jälkeisten lypsyjen varoajan esittämiseen tarvitaan useita ummessaoloajan luokkia (esim. kolme), joita voi olla vaikea soveltaa käytännössä. Ne voivat toisinaan myös vaikuttaa epäloogisilta (kaksi varoaikaa hieman erilaisilla ummessaoloajoilla mutta eri luokissa). Tämä voidaan välttää lisäämällä ummessaoloaikoihin joitakin luokkia tai jopa kaikki mahdolliset luokat. Sitä olisi kuitenkin mahdotonta soveltaa kentällä.

2. Varoaika hoidon jälkeen

Kaksi vaihetta, jolloin jäämiä poistuu maidosta (eli ummessaoloaika ja poikimisen jälkeinen aika), ovat kytköksissä toisiinsa, ja siksi saattaa olla parempi laskea varoaika hoidon jälkeisen ajan perusteella, koska siinä otetaan huomioon molemmat jäämien poistumisen vaiheet. Tuloksena saatava varoaika pätee kaikkiin eläimiin ummessaoloajan täsmällisestä kestosta riippumatta.

CVMP:n huomiot

CVMP:n asiakirjassa ”Note for Guidance on the determination of the withdrawal periods for milk” (Ohjeita maidon varoajien määrittelyyn) (EMA/CVMP/473/98-FINAL) kuvaillaan, miten maidon varoaika tulisi määrittellä *ummessa olevien lehmien* tuotteiden osalta. Ohjeissa ei kuitenkaan kerrota yksiselitteisesti, miten johdettu varoaika tulisi esittää: aikana *hoidon jälkeen* vai aikana *poikimisen jälkeen*. On kuitenkin selvää, että ummessaoloaika on sisällytettävä varoaikaan. Ohjeiden sanamuodosta olisi loogisinta päätellä, että varoaika tulisi esittää aikana *poikimisen jälkeen* tietyn ummessaoloajan (sen vaihteluvälin) osalta. Lisäksi asiakirjan ”Rules Governing Medicinal Products in the European Union” (Lääkevalmisteita Euroopan unionissa säätelevät säädökset) osaan 6C sisältyvissä eläinlääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoa koskevista ohjeista esitetään, että ummessa olevien lehmien tuotteiden osalta maidon varoaika määritellään poikimisen päivämäärän perusteella.

Jäämätietoja tulisi saada riittävästä määrästä eläimiä, jotka poikivat tietyn aikavälin sisällä. Esitetyssä tutkimuksessa ummessaoloaika vaihteli merkittävästi 16:sta 36 päivään. Ohjeissa ehdotetaan käytettäväksi TTSC-menetelmää jäämätietoihin eläinten ummessaoloajien rajatulla aikavälillä, kun oletetaan, että ummessaoloajan pienillä eroilla on vähäinen vaikutus jäämiin.

Kun otetaan huomioon, (1) että ummessaoloajien vaihteluväli oli laaja ja (2) että jäämiä poistui huomattavasti lehmien utareista ummessaoloajana, ummessaoloajalla on tässä tapauksessa merkittävä vaikutus jäämiin poikimisen jälkeisessä ensimmäisessä lypsyssä.

Edellä mainituista syistä ohjeiden lähestymistapa ei sovellu tämän tapauksen tietosarjaan. Vaikka yksittäisiä TTSC:itä voidaan laskea, TTSC:iden sarja ei tuo esiin normaalia tai lognormaalista jakaumaa. Tällaisten jakaumien perusteella laskettu varoaika on näin ollen tässä tapauksessa voimakkaasti yliarvioitu.

TTSC-menetelmän käyttäminen tapauksessa, jossa TTSC:t esitetään aikana hoidon jälkeen, ei ole itsessään väärin.

TTSC-menetelmän etuna on, ettei poistumiskäyrän muodolla ole merkitystä. Tässä tapauksessa TTSC:t riippuvat kuitenkin myös ummessaoloajasta (positiivinen suuntaus), joten tutkimuskohteiden otos (lehmät, joilla on tietty ummessaoloaika) vaikuttaa jakauman arviointiin. Lähestymistapa, jossa varoaika esitetään aikana hoidon jälkeen, voidaan hyväksyä vain, jos ummessaoloajien jakauman otos kuvastaa kunnolla ummessaoloajien todellista jakaumaa käytännön oloissa. Esitetyssä tutkimuksessa oli kuitenkin tarkoitus tutkia vain lemmiä, joilla on erittäin lyhyt ummessaoloaika. Tutkimussuunnitelma ei siis ollut paras mahdollinen tälle lähestymistavalle. Arvioitu varoaika ei näin ollen ole aivan varma, koska se riippuu ummessaoloajan pituudesta. Epävarmuuden poistamiseksi arvioituun aikaan on vielä lisättävä turvaväli.

Komitea tarkasteli myös tutkimusta, jossa ummessaoloaika oli 40 - 59 päivää. Jokaisen lehmän maidon jäämät olivat poikimisen jälkeisessä ensimmäisessä lypsyssä MRL-arvon alapuolella. Komitea totesi, että tämäkin tutkimus olisi otettava huomioon varoajan vahvistamisessa. Molempien

tutkimusten tietoja ei voitu analysoida yhdessä käytettävissä olleilla tilastomenetelmillä, joten komitea yhdisti molempien tutkimusten tulokset (1) käyttämällä myyntiluvan haltijoiden arvioimaa 34,5 päivän varoaikaa lääkkeen antamisen jälkeen ja (2) käyttämällä pidempien ummessaoloaikojen tutkimuksen tuloksia turvavälin johtamiseen. Myyntiluvan haltijoiden edustajan ehdottama 1,5 päivän turvaväli hyväksyttiin. Cobactan DC:n suositeltu varoaika on näin ollen seuraava:

- 1 päivä poikimisen jälkeen, kun ummessaoloaika kestää yli 5 viikkoa;
- 36 päivää hoidon jälkeen, kun ummessaoloaika kestää enintään 5 viikkoa.

3. Johtopäätökset

Komitea totesi, ettei myyntiluvan haltijoiden uuden tutkimuksen tietojen tilastoanalyysi ollut paras mahdollinen, kun otetaan huomioon (1) TTSC:iden riippuvuus ummessaoloajan pituudesta ja (2) sellaisten lehmien valitseminen tutkimukseen, joilla oli erittäin lyhyt ummessaoloaika. Varoikaan päätettiin näin ollen lisätä turvaväli tiedoissa ilmenneen vaihtelun huomioimiseksi. Alkuperäistä jäämätutkimusta, joka tehtiin lehmillä, joiden ummessaoloaika oli 40 - 58 päivää, pidettiin hyödyllisenä turvavälin määrittämisessä. Myyntiluvan haltijoiden edustaja ehdotti, että turvaväli olisi 1,5 päivää, ja CVMP hyväksyi sen.

Eläinlääkekomitea suosittelee Cobactan DC:n ja sen liitännäisnimien myyntiluvan muuttamista siten, että maidon varoajaksi asetetaan:

- 1 päivä poikimisen jälkeen, kun ummessaoloaika kestää yli 5 viikkoa;
- 36 päivää hoidon jälkeen, kun ummessaoloaika kestää enintään 5 viikkoa.