

## **ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES  
DOSAGES DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES  
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES  
ÉTATS MEMBRES**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Fréquence	Dose recommandée	Temps d'attente (viande et lait)
Belgique	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
République tchèque	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam susp. Ad us. Vet	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats 2 jours lait: 49 jours
Allemagne	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Estonie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Grèce	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Espagne	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
France	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Irlande	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Italie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Chypre	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Lettonie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Lituanie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Fréquence	Dose recommandée	Temps d'attente (viande et lait)
Luxembourg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Autriche	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A -1210 Vienne	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Pologne	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Portugal	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Slovénie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Slovaquie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours
Royaume-Uni	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	pommade intramammaire	vaches laitières	Dose unique	cefquinome 150 mg	viande et abats: 2 jours lait: 49 jours

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

# CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

## 1. Introduction et contexte

Cobactan DC et noms de fantaisie associés (voir annexe I) contient de la cefquinome, une céphalosporine de quatrième génération, indiqué pour le traitement de la mammite subclinique au tarissement et pour la prévention de nouvelles infections bactériennes de la mamelle pendant la période de tarissement chez les vaches laitières dues aux bactéries sensibles suivantes : *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* et staphylocoques à coagulase négative.

Cobactan DC et noms de fantaisie associés sont approuvés dans plusieurs États membres en pommade intramammaire, présentée dans une seringue préremplie contenant 150 mg de cefquinome (sous forme de sulfate).

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) ont présenté une modification de type II soumise à une procédure de reconnaissance mutuelle en septembre 2005 (FR/V/148/01/II/02) pour réduire le temps d'attente établi pour le lait. Le temps d'attente initialement établi pour le lait était de 49 jours après le traitement pour une période de tarissement inférieure à 49 jours et d'un jour après le vêlage pour une période de tarissement de 49 jours. Les TAMM ont proposé de réduire le temps d'attente à 35 jours après le traitement.

À la fin de la procédure de modification, le temps d'attente recommandé par les États membres impliqués dans la procédure était le suivant :

*« Le lait destiné à la consommation humaine ne doit être tiré que 24 heures après le vêlage en cas de période de tarissement de plus de 49 jours. Pour les vaches avec une période de tarissement inférieure à 49 jours, le lait destiné à la consommation humaine ne doit être tiré que 50 jours après le dernier traitement »*

Les TAMM étaient en désaccord avec le résultat de la procédure et ont saisi l'EMEA relativement à ce problème.

Au cours de sa réunion du 19 au 20 avril 2006, le CVMP a lancé une procédure de saisine en vertu de l'article 6, paragraphe 13, du règlement (CE) n°1084/2003 de la Commission pour Cobactan DC contenant du cefquinome. L'objectif de la saisine était de déterminer si, sur la base des données disponibles, un temps d'attente de 35 jours après traitement pouvait être établi pour le lait.

## 2. Discussion

### 2.1 Déplétion des résidus dans le lait

Une nouvelle étude de déplétion des résidus dans le lait a été réalisée sur des vaches laitières avec une période de tarissement de 36 jours maximum et a été présentée pour justifier une réduction du temps d'attente défini pour le lait, demandée dans la procédure de modification. Bien que l'administration du produit aux vaches ait été effectuée 28 jours avant la date prévue du vêlage, les périodes de tarissement, comprises entre 16 et 36 jours, étaient très variables. L'étude de déplétion des résidus chez les vaches laitières avec des périodes de tarissement de 40 à 58 jours à partir de laquelle le temps d'attente avait été établi pour l'autorisation de mise sur le marché initiale a été également présentée.

### 2.2 Détermination des temps d'attente pour le lait

#### Approche des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché

Le représentant des TAMM a déterminé le temps d'attente par une analyse statistique (méthode TTSC (temps avant concentration sans danger)) des données de résidus de lait dans laquelle les repères temporels ont été exprimés en traites *après traitement*, quelle que soit la durée de la période de tarissement. Pendant la période de tarissement, deux traites par jour ont été comptabilisées, bien que

les animaux n'aient pas été traités. Le temps d'attente obtenu était de 69 « traites » après traitement, soit 34,5 jours. Les Tamm ont proposé d'établir un temps d'attente de 35 jours après traitement.

Pendant la procédure de saisine, le représentant des Tamm a reconnu :

- qu'il existait une déplétion pendant la période de tarissement,
- que la déplétion était plus rapide après le vêlage et
- que le temps d'attente pour le lait post-vêlage dépendait de la durée de la période de tarissement.

Deux alternatives pour exprimer le temps d'attente du lait ont été envisagées :

#### 1. Temps d'attente après vêlage

Pour exprimer le temps d'attente dans les traites post-vêlage, il convient de déterminer plusieurs catégories de périodes de tarissement (3, par exemple), ce qui peut être difficile à appliquer dans la pratique. Cette méthode peut sembler illogique dans certains cas (pour la comparaison de deux temps d'attente avec des périodes de tarissement légèrement différentes, mais de catégories différentes). Pour remédier à ce problème, il est possible d'ajouter d'autres catégories ou même toutes les catégories de période de tarissement possibles. Cette méthode est impossible à appliquer sur le terrain.

#### 2. Temps d'attente après traitement

Les deux phases de la déplétion dans le lait (à savoir, pendant la période de tarissement et après le vêlage) sont interdépendantes ; le calcul du temps d'attente sur la base de la durée après traitement peut donc sembler plus approprié car il prend en compte les deux phases de déplétion. Le temps d'attente résultant convient pour tous les animaux, quelle que soit la durée exacte de la période de tarissement.

### **Considérations du CVMP**

La note du CVMP pour l'aide à la détermination des temps d'attente pour le lait (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) décrit le mode de détermination du temps d'attente à appliquer pour le lait pour les produits *de vache tarie*. En revanche, la directive n'indique pas explicitement comment exprimer le temps d'attente obtenu : comme temps *après traitement* ou comme temps *après vêlage*. Il est cependant clair que la période de tarissement doit être incluse dans l'expression du temps d'attente. D'après le texte de la ligne directrice, il semble plus logique de conclure que le temps d'attente doit être exprimé comme temps *après vêlage* pour une période (ou une plage de périodes) de tarissement donnée. En outre, la directive sur le résumé des caractéristiques du produit pour les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire incluse dans le volume 6C des règles régissant les produits pharmaceutiques dans l'Union européenne indique que pour les produits de vache tarie, le temps d'attente pour le lait est déterminé par la date du vêlage suivant.

Les données des résidus doivent être obtenues pour un nombre suffisant d'animaux mettant bas dans un intervalle de temps limité. Dans l'étude présentée, la période de tarissement, comprise entre 16 et 36 jours, était très variable. La directive propose d'utiliser la méthode TTSC sur les données de résidus obtenues sur des animaux pour une durée limitée de périodes de tarissement, en supposant que des différences limitées dans la période de tarissement auront un impact moins important sur les résidus.

Du fait de (1) la plage étendue des périodes de tarissement et de (2) la déplétion importante des résidus observée dans les quartiers des mamelles des vaches pendant la période de tarissement, la période de tarissement *a*, dans ce cas, a une influence significative sur les résidus à la première traite après le vêlage.

Pour les raisons susmentionnées, l'approche de la ligne directrice ne peut être appliquée à l'ensemble de données présenté dans ce cas. Bien que des TTSC individuels puissent être calculés, l'ensemble de TTSC ne présente pas de distribution normale ou log-normale. Dans ce cas, le temps d'attente calculé sur la base de telles distributions est donc largement surestimé.

L'utilisation de la méthode TTSC dans laquelle les TTSC sont exprimés comme durée après traitement n'est intrinsèquement pas erronée.

L'avantage de la méthode TTSC est que la forme de la courbe de déplétion n'est pas significative. En revanche, comme dans ce cas les TTSC dépendent également de la période de tarissement (tendance positive), l'estimation de la distribution est sensible pour l'échantillon d'objets à l'étude (vaches avec une période de tarissement donnée). L'approche consistant à exprimer le temps d'attente comme durée après traitement n'est acceptable que si l'échantillon étudié à partir de la distribution des périodes de tarissement est une juste représentation de la distribution réelle des périodes de tarissement dans la pratique. Néanmoins, l'objectif de l'étude présentée était de n'étudier que les vaches avec une période de tarissement très courte. Par conséquent, le concept de l'étude n'était pas optimal pour cette approche. Le temps d'attente estimé comporte donc une certaine incertitude en raison de l'influence de la durée de la période de tarissement. Une durée de sécurité supplémentaire doit être prise en compte pour cette incertitude.

Le comité a également pris en compte l'étude pour les périodes de tarissement comprises entre 40 et 59 jours. Les résidus dans le lait de chaque vache étaient inférieurs à la LMR à la première traite après le vêlage. Le comité a conclu que l'étude pouvait être également prise en compte pour l'établissement du temps d'attente. Il n'a pas été possible d'analyser les données des deux études avec les méthodes statistiques disponibles. Par conséquent, le comité a combiné les résultats des deux études en (1) utilisant le temps d'attente de 34,5 jours après administration, selon l'estimation du TAMM et en (2) utilisant les résultats de l'étude avec des périodes de tarissement plus longues pour déterminer une durée de sécurité. La durée de sécurité de 1,5 jours proposée par le représentant des TAMM a été acceptée. Par conséquent, le temps d'attente recommandé pour Cobactan DC est le suivant:

- 1 jour après vêlage lorsque la période de tarissement est supérieure à 5 semaines;
- 36 jours après traitement lorsque la période de tarissement est de 5 semaines maximum.

### **3. Conclusions**

Le comité a estimé que l'analyse statistique par les TAMM des données de la nouvelle étude n'était pas optimale compte tenu de (1) l'influence de la durée de la période de tarissement sur la TTSC et de (2) la sélection dans cette étude de vaches avec des périodes de tarissement très courtes. Le comité a donc estimé qu'une durée de sécurité devait être incluse pour prendre en compte la variation des données. L'étude initiale de résidus sur des vaches laitières avec des périodes de tarissement comprises entre 40 et 58 jours a été utilisée pour établir la durée de sécurité. Le CVMP a considéré que la durée de sécurité de 1,5 jours, proposée par le représentant des TAMM, était acceptable.

Par conséquent, le comité des médicaments à usage vétérinaire recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Cobactan DC et les dénominations associées afin de prévoir un temps d'attente pour le lait comme suit :

- 1 jour après vêlage lorsque la période de tarissement est supérieure à 5 semaines;
- 36 jours après traitement lorsque la période de tarissement est au maximum de 5 semaines.