

BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA

Medlemsstat	Innehavare av godkännand för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedelsform	Djurarter	Frekvens	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Belgien	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Tjeckien	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramammär suspension för veterinärmedicinsk användning	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Tyskland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Estland	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Grekland	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Spanien	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Frankrike	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramammär suspension	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Irland	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Italien	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Cypern	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Lettland	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Litauen	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar

Medlemsstat	Innehavare av godkännand för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedelsform	Djurarter	Frekvens	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Luxemburg	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Österrike	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A -1210 Wien	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Polen	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Portugal	Intervete Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Slovenien	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Slovakien	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar
Förenade kungariket	Intervet International bv Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramammär salva	Mjölkkor	Enkeldos	150 mg cefquinom	Kött och inälvor: 2 dagar Mjölk: 49 dagar

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL FÖR ÅNDRINGEN AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDET FÖR FÖRSÅLJNING

1. Inledning och bakgrund

Cobactan DC och tillhörande fantasinamn (se bilaga I) innehåller cefquinom, en fjärde generationens cefalosporin, som är indicerat för behandling av subklinisk mastit vid sinläggning och förebyggande av nya bakterieinfektioner i juvret under sinperioden hos mjölkkor förorsakade av följande känsliga bakterier: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokker.

Cobactan DC och tillhörande fantasinamn är godkända i flera medlemsstater som intramammär salva i förfylld spruta med 150 mg cefquinom (som sulfat).

I september 2005 lämnade innehavarna av godkännandet för försäljning in en ansökan om typ II-ändring enligt förfarandet för ömsesidigt godkännande (FR/V/148/01/II/02) för att sänka den fastställda karenstiden för mjölk. Den ursprungliga karenstiden för mjölk var 49 dagar efter behandling när sinperioden var kortare än 49 dagar, och 1 dag efter kalvning när sinperioden var 49 dagar. Innehavarna av godkännandet för försäljning föreslog att karenstiden skulle sänkas till 35 dagar efter behandling.

I slutet av ändringsförfarandet förordade de medlemsstater som deltog i förfarandet följande karenstid:

“Mjölk för humankonsumtion får tidigast användas 24 timmar efter kalvning vid en sinperiod på mer än 49 dagar. Hos kor med en sinperiod på mindre än 49 dagar kan mjölk för humankonsumtion tidigast användas efter 50 dagar efter den sista behandlingen”

Innehavarna av godkännandet för försäljningen ogillade resultatet av förfarandet och hänsköt ärendet till EMEA.

Under sitt möte den 19-20 april 2006 inledde CVMP ett hänskjutningsförfarande i överensstämmelse med artikel 6.13 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 för Cobactan DC som innehåller cefquinom. Målet var att avgöra om man med utgångspunkt i de föreliggande uppgifterna kunde fastställa en karenstid för mjölk på 35 dagar efter behandling.

2. Diskussion

2.1 Restmängdsdepletion i mjölk

En ny undersökning av restmängdsdepletion i mjölk genomfördes på mjölkkor med en sinperiod på 36 dagar eller mindre. Undersökningen lades fram för att styrka en sänkning av den fastställda karenstiden som krävdes i ändringsförfarandet. Läkemedlet administrerades 28 dagar före den förväntade kalvningen men sinperioderna varierade avsevärt, mellan 16 och 36 dagar. Även den undersökning av restmängdsdepletion hos kor med sinperioder på mellan 40 och 58 dagar som låg till grund för det ursprungliga godkännandet för försäljning fanns tillgänglig.

2.2 Beräkning av karenstider för mjölk

Metod som använts av innehavarna av godkännande för försäljning

Företrädaren för innehavarna av godkännande för försäljning bestämde karenstiden genom att statistiskt analysera (Time to safe concentration TTSC [tid till säker koncentration]) uppgifterna om rester i mjölk där de förutbestämda tidpunkterna var mjölkningar *efter behandling* oavsett sinperiodens längd. Också under sinperioden räknade man med två mjölkningar om dagen även om djuren inte mjölkades. Man kom fram till en karenstid på 69 ”mjölkningar” efter behandling, dvs. 34,5 dagar. Innehavarna av godkännande för försäljning föreslog att karenstiden för mjölk skulle vara 35 dagar efter behandling.

Under hänskjutningsförfarandet medgav företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning att

- depletion inträder under sinperioden,
- depletion sker snabbare efter kalvning, och
- karenstiden för mjölk efter kalvning beror på sinperiodens längd.

Följande två alternativa sätt att ange karenstiden för mjölk övervägdes:

1. Karenstid efter kalvning

För att karenstiden ska kunna anges i mjölkningar efter kalvning måste man dela in sinperioderna i flera kategorier (t.ex. 3) något som kan vara svårt att tillämpa i praktiken. Dessutom kan detta förefalla ologiskt i vissa fall (att jämföra två karenstider där sinperioderna endast skiljer sig åt marginellt men ändå tillhör olika kategorier). Det går att undvika detta genom att man lägger till ytterligare kategorier, eller till och med samtliga möjliga sinperioder. Detta skulle emellertid vara omöjligt att tillämpa ute på fältet.

2. Karenstid efter behandling

De två depletionsfaserna i mjölk (dvs. under sinperioden och efter kalvning) hör ihop och därför kan det anses lämpligare att karenstiden beräknas baserat på tiden efter behandling eftersom båda depletionsfaserna då tas med i beräkningen. Den karenstid man kommer fram till på så sätt gäller för samtliga djur, oavsett sinperiodens längd.

CVMP:s överväganden

I CVMP:s riktlinjer för fastställande av karenstider för mjölk (Note for Guidance on the determination of the withdrawal periods for milk [EMA/CVMP/473/98-FINAL]) beskrivs hur karenstiden för mjölk ska fastställas för läkemedel för sinkor. Där sägs emellertid inte uttryckligen hur den beräknade karenstiden ska anges: som tid *efter behandling* eller som tid *efter kalvning*. Det är emellertid klart att sinperioden ska ingå i angivelsen av karenstiden. Av riktlinjerna att döma förefaller det mest logiskt att karenstiden ska anges som tid *efter kalvning* för en närmare angiven sinperiod. Dessutom står det i riktlinjerna för produktresuméer för veterinärmedicinska läkemedel i band 6C av *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* att det är datumet för den efterföljande kalvningen som bestämmer karenstiden för mjölk för läkemedel för sinkor.

Resthaltsdata ska erhållas från ett tillräckligt antal djur som kalvar inom ett begränsat tidsintervall. I undersökningen varierade sinperioden avsevärt, mellan 16 och 36 dagar. I riktlinjen föreslås att TTSC-metoden ska användas på restdata från djur inom ett begränsat spann av sinperioder, då det förutsätts att begränsade skillnader i sinperiod endast har obetydlig inverkan på resthalterna.

Eftersom 1) sinperioderna var mycket olika och 2) det skedde en avsevärd restmängdsdepletion från juvren hos kor under sinperioden så har sinperioden i detta fall faktiskt ett avsevärt inflytande på resthalterna i den första mjölkningen efter kalvning.

Av ovan nämnda skäl är den i riktlinjerna angivna metoden inte giltig för den aktuella uppsättningen data. Även om enskilda TTSC-värden kan beräknas är TTSC-värdena inte normalfördelade eller logaritmiskt normalfördelade. Den karenstid som beräknas på en sådan fördelning är därför kraftigt överskattad i detta fall.

Att använda TTSC-metoden där TTSC-värdena anges som tid efter behandling är i sig inte fel.

Fördelen med TTSC-metoden är att formen på depletionskurvan inte är viktig. Men eftersom TTSC-värdena i detta fall även beror på sinperioden (positiv trend) är uppskattningen av fördelningen känslig för det undersökta samplet (kor med en viss sinperiod). Att ange karenstiden som tid efter behandling kan endast anses acceptabelt om det undersökta samplet från fördelningen av sinperioderna ger en rättvisande bild av den faktiska fördelningen av sinperioder under praktiska omständigheter. Målet med undersökningen var emellertid att endast undersöka kor med en mycket kort sinperiod. Undersökningens design var därför inte optimal för denna metod. Den beräknade karenstiden är därför

ningen osäker, eftersom sinperiodens längd spelade in, och därför bör det läggas till en säkerhetsmarginal.

Kommittén beaktade också den undersökning som gjorts med sinperioder mellan 40 och 59 dagar. Resthalterna i mjölken från varje ko låg vid första mjölkningen efter kalvning under MRL (maximalt tillåtna restmängder). Kommittén kom fram till att även denna undersökning skulle beaktas då karenstiden fastställdes. Det var inte möjligt att analysera data från båda studierna med de tillgängliga statistiska metoderna. Därför slog kommittén ihop resultaten från båda undersökningarna för att komma fram till en säkerhetsmarginal, och använde därvid 1) karenstiden på 34,5 dygn efter administrering, vilket var den karenstid som innehavarna of godkännande för försäljning kommit fram till, och 2) resultaten från undersökningen med längre sinperioder. Den säkerhetsmarginal på 1,5 dag som företrädaren för innehavarna av godkännande för försäljning föreslagit accepterades. Den rekommenderade karenstiden för Cobactan DC är därför följande:

- 1 dag efter kalvning när sinperioden är mer än fem veckor;
- 36 dagar efter behandling när sinperioden är 5 veckor eller mindre.

3. Slutsatser

Kommittén kom fram till att den statistiska analys som innehavarna av godkännande för försäljning genomfört av data från den nya studien inte var optimal med tanke på 1) att TTSC-värdena var beroende av sinperiodens längd, och 2) att man valt kor med mycket korta sinperioder. Kommittén ansåg därför att en säkerhetsmarginal måste läggas till för att denna skillnad skulle beaktas. Den första resthaltsundersökningen på mjölkkor med sinperioder på 40-58 dagar ansågs användbar när det gällde att bestämma hur stor denna säkerhetsmarginal skulle vara. CVMP ansåg att den säkerhetsmarginal på 1,5 dagar som företrädaren för innehavarna av godkännande för försäljning föreslagit var acceptabel.

Därför förordar Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel att godkännandena för försäljning för Cobactan DC och synonymer ändras så att karenstiden för mjölk blir följande:

- 1 dag efter kalvning när sinperioden är mer än fem veckor;
- 36 dagar efter behandling när sinperioden är 5 veckor eller mindre.