ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI, FORMA FARMACEUTICA, SPECIE ANIMALI, VIA DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEI MEDICINALI NEGLI STATI MEMBRI

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia del prodotto	Forma farmaceutica	Specie animale	Frequenza	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne e latte)
Belgio	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Repubblica ceca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Germania	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Grecia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Spagna	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Francia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Irlanda	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Cipro	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Lettonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Lituania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia del prodotto	Forma farmaceutica	Specie animale	Frequenza	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne e latte)
Lussemburgo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Austria	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wienna	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Polonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Portogallo	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Slovenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Repubblica slovacca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni
Regno Unito	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Unguento intramammario	Vacche da latte	Dose unica	150 mg di cefquinome	Carne e interiora: 2 giorni Latte: 49 giorni

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. Introduzione e antefatti

Cobactan DC e nomi di fantasia associati (cfr. allegato I) contiene cefquinome, una cefalosporina di quarta generazione indicata per il trattamento della mastite subclinica durante il periodo asciutto e per la prevenzione nelle vacche da latte in asciutta di nuove infezioni batteriche della mammella provocate dai seguenti batteri sensibili: *Streptococcus uberis, Streptococcus disgalactiae, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi negativi.

Cobactan DC e nomi di fantasia associati sono approvati in alcuni Stati membri sotto forma di unguento intramammario in siringa preriempita contenente 150 mg di cefquinome (come solfato).

Nel settembre 2005 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha presentato una domanda di variazione di tipo II da sottoporre a procedura di mutuo riconoscimento (FR/V/148/01/II/02) per ridurre il periodo di sospensione per il latte. Il periodo di sospensione stabilito inizialmente per il latte era di 49 giorni dal trattamento, se il periodo di asciutta era inferiore a 49 giorni, e di 1 giorno dopo il parto se l'asciutta era di 49 giorni. Il titolare dell'AIC ha proposto di ridurre il periodo di sospensione a 35 giorni dal trattamento.

Al termine della procedura di variazione il periodo di sospensione raccomandato dagli Stati membri interessati dalla procedura è stato il seguente:

"Il latte destinato al consumo umano può essere prelevato soltanto a distanza di 24 ore dal parto se il periodo di asciutta è superiore a 49 giorni. Negli animali con asciutta inferiore ai 49 giorni il latte destinato al consumo umano può essere prelevato soltanto dopo 50 giorni dal trattamento".

Il titolare dell'AIC, non soddisfatto dell'esito della procedura, ha deferito la questione all'EMEA.

Nel corso della riunione del 19-20 aprile 2006 il CVMP ha avviato una procedura di deferimento per Cobactan DC contenente cefquinome ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 13, del regolamento (CE) n. 1084/2003. Scopo del deferimento era stabilire se, sulla base dei dati disponibili, fosse possibile fissare per il latte un periodo di sospensione di 35 giorni dal trattamento.

2. Discussione

2.1 Deplezione dei residui nel latte

Un nuovo studio sulla deplezione dei residui nel latte è stato condotto in lattifere con un'asciutta di 36 giorni o meno; lo studio è stato presentato all'EMEA per corroborare la richiesta di riduzione del periodo di sospensione per il latte fissato nella procedura di variazione. Benché la somministrazione del prodotto alle vacche sia avvenuta 28 giorni prima della data presunta del parto, la durata dell'asciutta è stata estremamente diversa da caso a caso, e compresa nell'intervallo di 16-36 giorni. È inoltre disponibile lo studio sulla deplezione dei residui nelle lattifere con periodi di asciutta di 40 fino a 58 giorni, in base al quale era stato stabilito il periodo di sospensione all'epoca del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.2 Calcolo dei periodi di sospensione per il latte

<u>Approccio dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>

Il rappresentante dei titolari dell'AIC ha calcolato il periodo di sospensione in base a un'analisi statistica (metodo del tempo fino alla concentrazione sicura (TTSC)) dei dati sui residui nel latte, dove i limiti temporali sono espressi come mungiture *dopo il trattamento*, indipendentemente dalla durata dell'asciutta. Sono state contate due mungiture al giorno anche nel periodo di asciutta, nonostante gli animali non venissero munti. Il periodo di sospensione ottenuto è stato di 69 "mungiture" dopo il trattamento, pari a 34,5 giorni. I titolari dell'AIC hanno proposto di fissare il periodo di sospensione per il latte a 35 giorni dal trattamento.

Nell'ambito della procedura di deferimento il rappresentante dei titolari dell'AIC ha comunicato che:

- c'è una deplezione durante il periodo di asciutta;
- dopo il parto la deplezione è più rapida;
- il periodo di sospensione per il latte prodotto dopo il parto dipende dalla durata dell'asciutta.

Per esprimere il periodo di sospensione per il latte sono state prese in esame due alternative:

1. Periodo di sospensione dopo il parto

   Per esprimere il periodo di sospensione nelle mungiture dopo il parto è necessario classificare i periodi di asciutta in più di una categoria (per esempio, 3 categorie), una procedura questa che può essere difficile da tradurre in pratica. In taluni casi inoltre può sembrare illogica (se, per esempio, si vogliono confrontare due periodi di sospensione con asciutte leggermente diverse, ma appartenenti a diverse categorie). Il problema si può evitare aggiungendo più categorie o considerando tutte le possibili categorie di asciutta. Tuttavia, questo sarebbe impossibile da applicare in condizioni reali.

2. Periodo di sospensione dopo il trattamento

   Le due fasi della deplezione nel latte (ossia durante il periodo di asciutta e dopo il parto) sono tra loro correlate e, pertanto, il calcolo del periodo di sospensione basato sul metodo del tempo dopo il trattamento può essere considerato adeguato, poiché tiene in considerazione entrambe le fasi della deplezione. Il periodo di sospensione che si ottiene è valido per tutti gli animali, indipendentemente dalla durata esatta del periodo di asciutta.

Considerazioni del CVMP

La linea guida sulla determinazione dei periodi di sospensione per il latte (EMEA/CVMP/473/98-DEF) del CVMP descrive il modo in cui il periodo di sospensione per il latte deve essere calcolato per i medicinali per *bovine in asciutta*. Tuttavia, la lineaguida non specifica esattamente in che modo debba essere espresso il periodo di sospensione ottenuto: se cioè debba essere inteso *dal trattamento* o *dal parto*. È chiaro tuttavia che il periodo dell'asciutta dovrebbe essere menzionato nel periodo di sospensione. Dal testo del documento appare più logico concludere che il periodo di sospensione debba essere espresso *dal parto* per un periodo (range) di asciutta specificato. Inoltre, la guida al riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari inserita nel Volume 6C delle Norme sui medicinali nell'Unione europea indica che, per i prodotti per vacche in asciutta, il periodo di sospensione per il latte è stabilito dalla data del parto successivo.

I dati sui residui devono essere tratti da un numero sufficiente di animali che partoriscono entro un intervallo di tempo limitato. Nello studio fornito il periodo di asciutta era molto diverso, variava cioè da 16 a 36 giorni. La lineaguida propone di ricorrere al metodo TTSC sui dati dei residui ottenuti da animali con periodi di asciutta compresi entro certi limiti, presupponendo che le differenze minime nell'asciutta abbiano un influsso trascurabile sui residui.

Per il fatto che (1) i periodi di asciutta erano molto diversi e (2) che vi è stata una marcata deplezione di residui dai quarti delle mammelle delle bovine durante l'asciutta, si evince che in questo caso l'asciutta esercita *effettivamente* un influsso importante sui residui nella prima mungitura dopo il parto.

Per le ragioni poc'anzi esposte l'approccio della lineaguida non è valido per l'insieme dei dati forniti in questo caso. Benché sia possibile infatti calcolare singoli TTSC, l'insieme di tali valori non mostra una distribuzione normale o lognormale. In questo caso, quindi, il periodo di sospensione calcolato sulla base di queste distribuzioni risulta ampiamente sovrastimato.

L'uso del metodo TTSC, dove i valori TTSC sono espressi come "tempo dal trattamento", in sé non è sbagliato.

Il vantaggio di questo metodo è che la forma della curva di deplezione non è importante. Tuttavia, poiché in questo caso i TTSC dipendono anche dall'asciutta (trend positivo), il calcolo della distribuzione è sensibile al campione degli oggetti dello studio (vacche con un certo periodo di asciutta). Il sistema di esprimere il periodo di asciutta come tempo dal trattamento può essere accettato soltanto se il campione studiato a partire dalla distribuzione delle asciutte è una rappresentazione

fedele della distribuzione delle asciutte che si presenta in realtà. Tuttavia, scopo dello studio fornito era analizzare soltanto le vacche con periodi di asciutta molto brevi. Pertanto, il disegno dello studio non è ottimale per questo approccio. Di conseguenza, il periodo di sospensione calcolato contiene talune incertezze dovute alla dipendenza dalla durata dell'asciutta. Per tener conto di tali incertezze è necessario inserire un ulteriore intervallo di sicurezza.

Il comitato ha anche esaminato lo studio con asciutte da 40 fino a 59 giorni. I residui nel latte per ciascuna bovina erano inferiori al valore MRL alla prima mungitura dopo il parto. Il comitato ha concluso che, per calcolare il periodo di sospensione, è necessario prendere in considerazione anche questo studio. Non è stato possibile analizzare i dati dei due studi con i metodi statistici disponibili. Pertanto, per ottenere un intervallo di sicurezza il comitato ha combinato i risultati dei due studi (1) utilizzando il periodo di sospensione di 34,5 giorni dalla somministrazione calcolato dal titolare dell'AIC e (2) utilizzando i risultati dello studio con periodi di asciutta più lunghi. L'intervallo di sicurezza di 1,5 giorni proposto dal rappresentante dei titolari dell'AIC è stato accettato. Pertanto, il periodo di sospensione raccomandato per Cobactan DC è:

- 1 giorno dal parto, se il periodo di asciutta è stato superiore alle 5 settimane;
- 36 giorni dal trattamento, se il periodo di asciutta è stato di 5 settimane o meno.

3. Conclusioni

Il comitato ha concluso che l'analisi statistica dei dati del nuovo studio eseguita dai titolari dell'AIC non è ottimale, considerando sia (1) la dipendenza dei valori TTSC dalla durata dell'asciutta sia (2) la selezione di vacche con periodi di asciutta molto brevi nello studio. Si è ritenuto pertanto necessario inserire un intervallo di sicurezza per tener conto della variazione nei dati. Il primo studio sui residui nelle vacche con asciutte da 40 fino a 58 giorni è stato ritenuto utile per stabilire la durata dell'intervallo di sicurezza. Il CVMP ha considerato accettabile l'intervallo di sicurezza di 1,5 giorni proposto dal rappresentante dei titolari dell'AIC.

Pertanto, il comitato per i medicinali veterinari raccomanda la modifica dei termini dell'AIC per Cobactan DC e denominazioni associate allo scopo di fissare il seguente periodo di sospensione per il latte:

- 1 giorno dal parto, se il periodo di asciutta è stato superiore alle 5 settimane;
- 36 giorni dal trattamento, se il periodo di asciutta è stato di 5 settimane o meno.