

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, DIERSOORTEN,
TOEDIENINGSWEG EN HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam product	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Frequentie	Aanbevolen dosis	Wachttijd (vlees en melk)
België	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Tsjechië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramammaire suspensie voor veterinaire gebruik	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Duitsland	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Estland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Griekenland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Spanje	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Frankrijk	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramammaire suspensie	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Ierland	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Italië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Cyprus	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Letland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Litouwen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam product	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Frequentie	Aanbevolen dosis	Wachttijd (vlees en melk)
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Oostenrijk	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A -1210 Wenen	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Polen	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Portugal	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Slovenië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Slowakije	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen
Verenigd Koninkrijk	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL -5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Zalf voor intramammair gebruik	Melkkoeien	Eenmalige dosis	150 mg cefquinome	Vlees en slachtafval: 2 dagen Melk: 49 dagen

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1. Inleiding en achtergrond

Cobactan DC en aanverwante namen (zie bijlage I) bevatten cefquinome, een cefalosporine van de vierde generatie, dat geïndiceerd is voor de behandeling van subklinische mastitis bij melkkoeien in de periode dat ze geen melk produceren en voor de preventie van nieuwe bacteriële uierinfecties tijdens de droogstand, veroorzaakt door de volgende gevoelige bacteriën: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* en coagulase-negatieve stafylokokken.

Cobactan DC en aanverwante namen zijn in verscheidene lidstaten goedgekeurd als intramammaire zelf, die wordt gepresenteerd als een gevulde spuit met 150 mg cefquinome (als sulfaat).

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen dienden in september 2005 een aanvraag in voor een type II-wijziging waarvoor een wederzijdse-erkenningsprocedure van toepassing is (FR/V/148/01/II/02), om de vastgestelde wachttijd voor melk te verkorten. De oorspronkelijk vastgestelde wachttijd voor melk was 49 dagen na de behandeling, als de droogstand korter was dan 49 dagen, en 1 dag na het afkalven, als de droogstand 49 dagen bedroeg. De vergunninghouders stelden een kortere wachttijd van 35 dagen na de behandeling voor.

Op het einde van de wijzigingsprocedure werd de volgende wachttijd aanbevolen door de bij de procedure betrokken lidstaten:

“Melk voor menselijke consumptie mag pas worden afgenomen 24 uur na het afkalven, bij een droogstand van meer dan 49 dagen. Bij koeien met een droogstand van minder dan 49 dagen mag melk voor menselijke consumptie pas 50 dagen na de laatste behandeling worden afgenomen.”

De vergunninghouders waren het niet eens met het resultaat van de procedure en verwezen de zaak door naar het EMEA.

Tijdens zijn bijeenkomst van 19-20 april 2006 leidde het CVMP een verwijzingsprocedure in, krachtens artikel 6, lid 13 van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie, voor cefquinome bevattend Cobactan DC. De verwijzing had als doel vast te stellen of op basis van de beschikbare gegevens een wachttijd van 35 dagen na de behandeling kon worden vastgesteld voor melk.

2. Discussie

2.1 Depletie van residuen in melk

Een nieuwe studie naar de depletie van residuen in melk werd uitgevoerd bij melkkoeien met een droogstand van 36 dagen of minder, en werd overgelegd ter ondersteuning van de in de wijzigingsprocedure gevraagde verkorting van de vastgestelde wachttijd voor melk. Hoewel het geneesmiddel 28 dagen voor de verwachte bevalling werd toegediend aan de koeien, varieerden de droogstandsperioden aanzienlijk, nl. van 16 tot 36 dagen. De studie naar de depletie van residuen bij melkkoeien met een droogstand van 40 tot 58 dagen, op basis waarvan de wachttijd voor de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen was vastgesteld, was eveneens beschikbaar.

2.2 Vaststelling van de wachttijden voor melk

Methode van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen

De vertegenwoordiger van de vergunninghouders bepaalde de wachttijd door middel van een statistische analyse van de melkresiduegegevens (TTSC-methode – time to safe concentration: tijd tot veilige concentratie), waarbij tijdpunten werden uitgedrukt als melkbeurten *na de behandeling*, ongeacht de duur van de droogstand. Tijdens de droogstand werden ook twee melkbeurten per dag geteld, hoewel de dieren niet werden gemolken. De verkregen wachttijd was 69 "melkbeurten" na de

behandeling, d.w.z. 34,5 dagen. De vergunninghouders stelden voor om de wachttijd voor melk vast te stellen op 35 dagen na de behandeling.

In de verwijzingsprocedure erkende de vertegenwoordiger van de vergunninghouders:

- dat er depletie is tijdens de droogstand,
- dat de depletie sneller plaatsvindt na het afkalven, en
- dat de wachttijd voor melk na het afkalven afhangt van de duur van de droogstand.

Er werden twee alternatieve manieren bestudeerd om de wachttijd voor melk uit te drukken:

1. Wachttijd na het afkalven

Om de wachttijd uit te drukken in melkbeurten na het afkalven, moeten verscheidene (b.v. 3) categorieën van droogstand worden bepaald, wat praktisch moeilijk toepasbaar kan zijn. In sommige gevallen kan het ook onlogisch blijken te zijn (bij het vergelijken van twee wachttijden die bijna dezelfde droogstand hebben, maar onder een verschillende categorie vallen). Dat kan worden vermeden door nog meer categorieën toe te voegen, of zelfs alle mogelijke droogstandscategorieën. Dit zou echter onmogelijk toe te passen zijn in de praktijk.

2. Wachttijd na de behandeling

De twee fasen van depletie in melk (tijdens de droogstand en na het afkalven) zijn met elkaar verbonden, en daarom is een berekening van de wachttijd op basis van de tijd na de behandeling wellicht geschikter, omdat er aldus rekening wordt gehouden met beide depletiefasen. De berekende wachttijd geldt voor alle dieren, ongeacht de precieze duur van de droogstand.

Overwegingen van het CVMP

In de richtsnoeren van het CVMP om de wachttijd voor melk te bepalen (EMEA/CVMP/473/98-DEF.) wordt beschreven hoe deze dient te worden bepaald voor producten van *droge koeien*. De richtsnoeren vermelden evenwel niet expliciet hoe de bepaalde wachttijd moet worden uitgedrukt: als tijd *na de behandeling* of als tijd *na het afkalven*. Het is echter duidelijk dat de droogstand deel moet uitmaken van de formulering van de wachttijd. De meest logische conclusie die uit de tekst van de richtsnoeren kan worden getrokken, blijkt te zijn dat de wachttijd moet worden uitgedrukt als tijd *na het afkalven* voor een specifieke droogstandsperiode of een specifiek bereik van droogstandsperiodes. Bovendien geeft het Richtsnoer inzake de samenvatting van de productkenmerken voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, opgenomen in deel 6C van de Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, aan dat voor producten van droge koeien de wachttijd voor melk wordt bepaald door de afkalfdatum.

Residuegegevens moeten worden verkregen bij een voldoende groot aantal dieren die binnen een bepaald tijdsinterval bevallen. In de voorgelegde studie varieerde de droogstand aanzienlijk, van 16 tot 36 dagen. Het Richtsnoer stelt voor om de TTSC-methode te gebruiken voor de residuegegevens van dieren die binnen een bepaald bereik van droogstandsperiodes vallen, ervan uitgaande dat beperkte verschillen in de droogstandsperiode slechts een kleine invloed op de residuen hebben.

Doordat er (1) een ruim bereik van droogstandsperiodes was, en (2) een aanzienlijke depletie van residuen van de uierkwartieren van de koeien tijdens de droogstand plaatsvond, heeft de droogstand in dit geval wel degelijk een significante invloed op de residuen bij de eerste melkbeurt na het afkalven.

Om de bovengenoemde redenen is de methode van het Richtsnoer niet geldig voor de in dit geval verstrekte gegevensset. Hoewel individuele TTSC's kunnen worden berekend, vertoont de set TTSC's geen normale of lognormale verdeling. Bijgevolg is de op basis van zulke verdelingen berekende wachttijd in dit geval veel te lang.

Het is op zich niet verkeerd om gebruik te maken van de TTSC-methode, waarbij de TTSC's worden uitgedrukt als tijd na de behandeling.

Het voordeel van de TTSC-methode is dat de vorm van de depletiekromme niet belangrijk is. Omdat de TTSC's echter in dit geval ook afhangen van de droogstand (positieve trend), is de raming van de

verdeling gevoelig voor het monster studieobjecten (koeien met een zekere droogstand). De methode waarbij de wachttijd wordt uitgedrukt als tijd na de behandeling is alleen aanvaardbaar als het bestudeerde monster van de verdeling van droogstanden een goede weergave is van de werkelijke verdeling van droogstanden in de praktijk. Het doel van de overgelegde studie was evenwel om alleen koeien met een heel korte droogstand te onderzoeken. Daarom was de opzet van de studie niet optimaal voor deze methode. Bijgevolg bevat de geraamde wachttijd een onzekerheidsfactor, omdat deze afhangt van de duur van de droogstand. Deze onzekerheidsfactor moet worden gecompenseerd door een extra veiligheidsmarge.

Het Comité heeft ook de studie met droogstanden van 40 tot 59 dagen bestudeerd. De residuen in de melk van alle koeien waren bij de eerste melkbeurt na het afkalven lager dan de MLR (maximale residulimiet). Het Comité concludeerde dat ook met deze studie rekening moet worden gehouden bij het vaststellen van de wachttijd. Het was niet mogelijk om de gegevens van beide studies te analyseren met de beschikbare statistische methoden. Daarom combineerde het Comité de resultaten van beide studies door gebruik te maken van (1) de wachttijd van 34,5 dagen na de toediening zoals geraamd door de vergunninghouders, en (2) de resultaten van de studie met langere droogstanden om een veiligheidsmarge te bepalen. De door de vertegenwoordiger van de vergunninghouders voorgestelde veiligheidsmarge van 1,5 dag werd aanvaard. Derhalve is de aanbevolen wachttijd voor Cobactan DC:

- 1 dag na het afkalven als de droogstand meer dan 5 weken bedraagt;
- 36 dagen na de behandeling als de droogstand 5 weken of minder bedraagt.

3. Conclusies

Het Comité heeft besloten dat de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikte statistische analyse van de gegevens van de nieuwe studie niet optimaal was om twee redenen: (1) de TTSC's waren afhankelijk van de duur van de droogstand, en (2) de studie betrof alleen koeien met een heel korte droogstand. Daarom werd geoordeeld dat een veiligheidsmarge moest worden voorzien om rekening te houden met variaties in de gegevens. De eerste studie naar residuen bij melkkoeien met een droogstand van 40 tot 58 dagen werd nuttig geoordeeld voor het vaststellen van deze veiligheidsmarge. De door de vertegenwoordiger van de vergunninghouders voorgestelde veiligheidsmarge van 1,5 dag werd door het CVMP aanvaardbaar geacht.

Derhalve adviseert het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik om de bepalingen van de vergunningen voor het in de handel brengen van Cobactan DC en aanverwante namen te wijzigen, en de wachttijd voor melk als volgt vast te stellen :

- 1 dag na het afkalven als de droogstand meer dan 5 weken bedraagt
- 36 dagen na de behandeling als de droogstand 5 weken of minder bedraagt.