

ANEKS I

WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH, GATUNKÓW ZWIERZĄT, DRÓG PODANIA I PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH POSIADAJĄCYCH POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa handlowa produktu	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Częstotliwość podawania	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Czechy	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Niemcy	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Estonia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Grecja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Hiszpania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Francja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Irlandia	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Włochy	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Cypr	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Łotwa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Litwa	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa handlowa produktu	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Częstotliwość podawania	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Austria	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Polska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Portugalia	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Słowenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Słowacja	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni
Wielka Brytania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Maść dosutkowa	Krowy mleczne	Dawka pojedyncza	150 mg cefkwinomu	Mięso i podroby: 2 dni Mleko: 49 dni

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. Wstęp i kontekst

Cobactan DC pod różnymi nazwami handlowymi (patrz Aneks I) zawiera cefkwinom, cefalosporynę czwartej generacji wskazaną w leczeniu subklinicznego zapalenia sutków w niedoborze mleka oraz w zapobieganiu nowym zakażeniom bakteryjnym wymienia w okresie suchym u krów mlecznych, wywołanym przez następujące bakterie wrażliwe: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* oraz gronkowce koagulazoujemne.

Cobactan DC pod różnymi nazwami jest zarejestrowany w szeregu Państw Członkowskich jako maść dosutkowa, dostępna jako fabrycznie napełniona strzykawka zawierająca 150 mg cefkwinomu (w postaci siarczanu).

We wrześniu 2005 r. podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawiły zmianę typu II w ramach procedury wzajemnego uznania (FR/V/148/01/II/02) w celu zredukowania ustalonego okresu karencji dla mleka. Okres karencji początkowo ustalony dla mleka wynosił 49 dni po leczeniu, gdy okres suchy wynosił mniej niż 49 dni oraz 1 dzień po ocieleniu się, gdy okres suchy wynosił 49 dni. Podmioty odpowiedzialne zaproponowały zredukowanie okresu karencji do 35 dni po leczeniu.

Przy końcu procedury zmiany okres karencji zalecony przez państwa członkowskie uczestniczące w procedurze wynosił:

„Mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi może być pozyskiwane dopiero po 24 godzinach po ocieleniu się przy okresie suchym wynoszącym ponad 49 dni. U krów z okresem suchym trwającym krócej niż 49 dni, mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi może być pozyskiwane dopiero po 50 dniach po otrzymaniu ostatniej dawki leku”.

Podmioty odpowiedzialne nie zgodziły się z wynikiem procedury i zwróciły się z tą kwestią do EMEA.

Podczas sesji w dniach 19-20 kwietnia 2006 r., CVMP rozpoczął procedurę przekazania na podstawie art. 6(13) rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003 dla preparatu Cobactan DC zawierającego cefkwinom. Zakres przekazania miał na celu ustalenie, czy na podstawie dostępnych danych można ustalić okres karencji po leczeniu dla mleka wynoszący 35 dni.

2. Dyskusja

2.1 Zubożenie zanieczyszczenia szczątkowomleka

Przeprowadzono nowe badanie zubożenia zanieczyszczenia szczątkowomleka u krów mlecznych o okresie suchym trwającym 36 dni lub mniej i zostało ono przedstawione w celu uzasadnienia skrócenia ustalonego okresu karencji dla mleka wnioskowanego w procedurze zmiany. Choć produkt był podawany krowom na 28 dni przed oczekiwaną datą ocielenia się, okresy suche wykazywały znaczne wahania od 16 do 36 dni. Dostępne było także badanie zubożenia zanieczyszczenia szczątkowego u krów mlecznych o okresach suchych od 40 do 58 dni, na podstawie którego ustalono okres karencji w pierwszym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

2.2 Pochodzenie okresów karencji dla mleka

Metoda podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Przedstawiciel podmiotów odpowiedzialnych określił okres karencji metodą analizy statystycznej (metoda: czas do bezpiecznego stężenia (TTSC)) danych dotyczących zanieczyszczenia szczątkowego w mleku, przy czym punkty czasowe były wyrażone jako dojenia *po leczeniu*, niezależnie od długości okresu suchego. Także podczas okresu suchego liczono dwa dojenia dziennie, choć zwierzęta nie były dojone. Uzyskany okres karencji wynosił 69 „dojeń” po leczeniu, tj. 34,5 dnia. Podmioty odpowiedzialne zaproponowały ustalenie okresu karencji dla mleka na 35 dni po leczeniu.

W procedurze przekazania przedstawiciel podmiotów odpowiedzialnych potwierdził, że:

- w okresie suchym występuje zubożenie,
- po ociełeniu się występuje szybsze zubożenie oraz
- okres karencji w mleku po ociełeniu się jest uzależniony od czasu trwania okresu suchego.

Rozważono dwie alternatywy wyrażenia okresu karencji dla mleka:

1. Okres karencji po ociełeniu się

Aby wyrazić okres karencji w dojeniach po ociełeniu się należy utworzyć kilka (np. 3) kategorii okresów suchych, co może napotkać trudności w zastosowaniu praktycznym. W niektórych przypadkach może to także wydawać się nielogiczne (porównanie dwóch okresów karencji o nieco różniących się okresach suchych, lecz w różnych kategoriach). Można tego uniknąć, dodając więcej kategorii lub nawet wszystkie możliwe kategorie okresu suchego. Byłoby to jednak niemożliwe do zastosowania w warunkach terenowych.

2. Okres karencji po leczeniu

Obie fazy zubożenia zanieczyszczenia w mleku (tj. podczas okresu suchego i po ociełeniu się) są wzajemnie ze sobą związane; dlatego też obliczenie okresu karencji na podstawie czasu po leczeniu można uważać za właściwsze, gdyż uwzględnia ono obie fazy zubożenia. Obliczony w ten sposób okres karencji jest ważny dla wszystkich zwierząt, niezależnie od dokładnego czasu trwania okresu suchego.

Rozważania CVMP

Wytyczne CVMP w sprawie określania okresów karencji dla mleka (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) opisują, w jaki sposób należy określać okresy karencji dla mleka w przypadku produktów *krów suchych*. Wytyczne te nie określają jednak jasno, w jaki sposób należy wyrażać ustalony okres karencji: jako *czas po leczeniu*, czy jako *czas po ociełeniu się*. Zrozumiałe jest jednak, że okres suchy powinien stanowić element wyrażenia okresu karencji. Z tekstu wytycznych najbardziej logiczny wydaje się wniosek, że okres karencji należy wyrazić jako *czas po ociełeniu się* dla określonego (zakresu) okresu suchego. Ponadto, wytyczne w sprawie charakterystyk produktów leczniczych dla weterynaryjnych produktów farmaceutycznych zawarte w tomie 6C zasad rządzących produktami leczniczymi w Unii Europejskiej (*Rules Governing Medicinal Products in the European Union*) wskazują, że w przypadku produktów krów suchych okres karencji dla mleka określa się datą kolejnego ociełenia się.

Dane dotyczące resztkowej zawartości należy określić dla wystarczającej liczby rodzących zwierząt w ograniczonym przedziale czasu. W przedstawionym badaniu okres suchy wykazywał znaczne wahania: od 16 do 36 dni. W wytycznych proponuje się stosowanie metody TTSC do danych dotyczących zawartości resztkowej u zwierząt w ograniczonym zakresie okresów suchych, przy założeniu, że ograniczone różnice w okresie suchym mają niewielki wpływ na zawartość resztkową.

Z uwagi na fakt, że (1) występuje wiele różnych okresów suchych oraz (2) istnieje znaczne zubożenie resztek z kwadrantów wymion krów w okresie suchym, okres suchy *rzeczywiście posiada* istotny wpływ na zawartość resztkową podczas pierwszego dojenia po ociełeniu się w tym przypadku.

Z przyczyn wymienionych powyżej, metoda przedstawiona w wytycznych nie jest ważna dla zbioru danych w opisanym przypadku. Choć można obliczyć indywidualne wartości TTSC, to jednak zbiór TTSC nie posiada rozkładu normalnego ani log-normalnego. Dlatego też okres karencji obliczony na podstawie takiego rozkładu jest w tym przypadku znacznie zawyżony.

Samo stosowanie metody TTSC, w której wartości TTSC są wyrażone jako czas po leczeniu, nie jest niewłaściwe.

Zaletą metody TTSC jest fakt, iż nie ma znaczenia kształt krzywej zubożenia. Jednak, jako że w tym przypadku wartości TTSC są także uzależnione od okresu suchego (trend dodatni), oszacowanie rozkładu jest uzależnione od próby badanych zwierząt (krowy o określonym okresie suchym). Metoda wyrażenia okresu karencji jako czasu po leczeniu może być akceptowalna jedynie wówczas, gdy

badana próba z rozkładu okresów suchych stanowi miarodajne odzwierciedlenie rzeczywistego rozkładu okresów suchych w warunkach praktycznych. Jednak celem przedstawionego badania było zbadanie tylko krów o bardzo krótkim okresie suchym. Dlatego też projekt badania nie był optymalny dla tej metody. W związku z tym, szacunkowy okres karencji zawiera pewną niepewność, spowodowaną uzależnieniem od czasu trwania okresu suchego. Niezbędny jest dodatkowy zakres bezpieczeństwa dla uwzględnienia tej niepewności.

Komitet rozpatrzył także badanie z okresami suchymi od 40 do 59 dni. Podczas pierwszego dojenia po ocieleniu się zawartość resztkowa w mleku każdej krowy pozostawała poniżej najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości (MRL). Komitet uznał, że badanie to należy również wziąć pod uwagę przy ustalaniu okresu karencji. Nie było możliwe przeanalizowanie danych z obu badań dostępnymi metodami statystycznymi. Dlatego też Komitet połączył wyniki obu badań: (1) stosując okres karencji wynoszący 34,5 dnia po podaniu leku oszacowany przez podmiot odpowiedzialny oraz (2) stosując wyniki badania z dłuższymi okresami suchymi w celu uzyskania zakresu bezpieczeństwa. Zaakceptowany został zakres bezpieczeństwa wynoszący 1,5 dnia, zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny. W związku z powyższym zalecany okres karencji dla preparatu Cobactan DC wynosi:

- 1 dzień po ocieleniu się, gdy okres suchy wynosi ponad 5 tygodni;
- 36 dni po leczeniu, gdy okres suchy wynosi 5 tygodni lub mniej.

3. Wnioski

Komitet uznał, że przeprowadzona przez podmioty odpowiedzialne analiza statystyczna danych z nowego badania nie była optymalna, biorąc pod uwagę kombinację (1) zależności wartości TTSC od czasu trwania okresu suchego oraz (2) doboru badanych krów, u których okresy suche były bardzo krótkie. Dlatego też uznano, że należy zapewnić zakres bezpieczeństwa uwzględniający zmienność danych. Uznano, że wstępne badanie zawartości resztkowej u krów mlecznych o okresach suchych od 40 do 58 dni jest przydatne dla ustalenia rozmiaru tego zakresu bezpieczeństwa. CVMP uznał za akceptowalny zakres bezpieczeństwa wynoszący 1,5 dnia zaproponowany przez podmioty odpowiedzialne.

Dlatego też Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Cobactan DC pod różnymi nazwami w celu ustalenia następujących okresów karencji dla mleka:

- 1 dzień po ocieleniu się, gdy okres suchy wynosi ponad 5 tygodni;
- 36 dni po leczeniu, gdy okres suchy wynosi 5 tygodni lub mniej.