

PRÍLOHA I

ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY LIEKOV, SILA, DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITELIA POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Druh zvierat'a	Počet dávok	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Belgicko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Česká republika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Nemecko	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Estónsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Grécko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Španielsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Francúzsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Írsko	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Taliansko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Cyprus	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Lotyšsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Litva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Druh zvierat'a	Počet dávok	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Luxembursko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Rakúsko	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Poľsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Portugalsko	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Slovinsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Slovensko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní
Spojené kráľovstvo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamárna masť	Dojnice	Jednorazová dávka	150 mg cefquinómu	Mäso a vnútornosti: 2 dni Mlieko: 49 dní

PRÍLOHA II

ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN PODMIENOK POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN PODMIENOK POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

1. Úvod a základné informácie

Cobactan DC a súvisiace vymyslené názvy (pozri prílohu I) obsahuje cefquinóm, cefalosporín štvrtej generácie, používaný na liečbu subklinickej mastitídy pri vysychaní a prevencii nových bakteriálnych infekcií vena počas suchého obdobia u dojnic, zapríčinených nasledujúcimi citlivými baktériami: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* a stafylokokmi, negatívnymi na koagulázu.

Cobactan DC a súvisiace vymyslené názvy sú schválené v niekoľkých členských štátoch ako intramamárna masť v naplnenej injekčnej striekačke, obsahujúcej 150 mg cefquinómu (sulfát).

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh (MAH) požiadali v septembri 2005 o zmenu II. typu, ktorá podlieha postupu vzájomného uznania (FR/V/148/01/II/02), s cieľom skrátiť stanovenú ochrannú lehotu pre mlieko. Ochranná lehota, ktorá bola pôvodne stanovená pre mlieko, bola 49 dní po liečbe, ak suché obdobie trvalo kratšie ako 49 dní, a 1 deň po otelení, ak suché obdobie trvalo 49 dní. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh navrhli skrátiť ochrannú lehotu po liečbe na 35 dní.

Ochranná lehota, ktorú odporučili členské štáty zúčastnené na tomto postupe, bola na konci postupu zmeny nasledovná:

"Mlieko pre ľudskú spotrebu sa môže odoberať až po 24 hodinách po otelení, ak suché obdobie trvá viac než 49 dní. Ak suché obdobie u kráv trvá kratšie ako 49 dní, mlieko pre ľudskú spotrebu sa môže odoberať až po 50 dňoch po poslednom ošetrení"

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh nesúhlasili s výsledkom tohto postupu a predložili túto otázku agentúre EMEA.

Výbor CVMP počas svojej schôdze, ktorá sa konala 19.-20. apríla 2006 inicioval postup podľa článku 6 ods.13 nariadenia Komisie (ES) č. 1084/2003 pre Cobactan DC, obsahujúci cefquinóm. V rámci tejto žiadosti sa malo určiť, či sa na základe dostupných údajov môže stanoviť ochranná lehota pre mlieko po liečbe na 35 dní.

2. Rozprava

2.1 Eliminácia rezíduí v mlieku

Uskutočnila sa nová štúdia o eliminácii rezíduí v mlieku dojnic, u ktorých suché obdobie trvalo 36 dní alebo kratšie. Táto štúdia bola predložená ako zdôvodnenie skrátenia stanovenej ochrannej lehoty pre mlieko, ktoré sa požadovalo v postupe zmeny. Hoci produkt bol podávaný krávam 28 dní pred očakávaným otelením, suché obdobia boli rôzne, od 16 do 36 dní. Tiež bola dostupná štúdia o eliminácii rezíduí u dojnic, u ktorých suché obdobie trvalo 40 až 58 dní, na základe ktorej bola určená ochranná lehota pre pôvodné povolenie na uvedenie na trh.

2.2 Odvodenie ochrannej lehoty pre mlieko

Prístup držiteľov povolenia na uvedenie na trh

Zástupca držiteľov povolenia na uvedenie na trh určil ochrannú lehotu na základe štatistickej analýzy (metóda času do dosiahnutia bezpečnej koncentrácie (TTSC)) údajov o reziduách v mlieku, kde boli časové body vyjadrené ako dojenia *po liečbe* bez ohľadu na dĺžku suchého obdobia. Hoci zvieratá neboli dojené, dve dojenia denne sa započítali aj v suchom období. Získaná ochranná lehota bola 69 "dojení" po liečbe, t.j. 34,5 dní. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh navrhli stanoviť ochrannú lehotu pre mlieko po liečbe na 35 dní.

Čo sa týka predloženej veci, zástupca držiteľov povolenia na uvedenie na trh uznal, že:

- eliminácia prebieha aj v suchom období,
- rýchlejšia eliminácia sa pozoruje po otelení, a
- ochranná lehota pre mlieko po otelení závisí od dĺžky suchého obdobia.

Zvážili sa dve alternatívy na vyjadrenie ochrannej lehoty pre mlieko:

1. Ochranná lehota po otelení

Na vyjadrenie ochrannej lehoty pre dojenia po otelení treba vytvoriť niekoľko (napr. 3) kategórií suchého obdobia, ktoré sú prakticky ťažko aplikovateľné. V niektorých prípadoch (pri porovnávaní dvoch ochranných lehôt s trochu odlišnejšími suchými obdobiami, ale v rôznych kategóriách) sa to môže zdať nelogické. Tomu sa dá zabrániť pridaním ďalších kategórií alebo dokonca všetkých možných kategórií suchého obdobia. Avšak v poľných podmienkach je to neaplikovateľné.

2. Ochranná lehota po liečbe

Dve fázy eliminácie v mlieku (t. j. počas suchého obdobia a po otelení) sú prepojené, a preto výpočet ochrannej lehoty na základe času po liečbe sa môže považovať za vhodnejší, pretože berie do úvahy obidve fázy eliminácie. Výsledná ochranná lehota platí pre všetky zvieratá, bez ohľadu na presnú dĺžku suchého obdobia.

Úvahy výboru CVMP

Usmerňujúce poznámky výboru CVMP k určeniu ochranných lehôt pre mlieko (EMEA/CVMP/473/98 - konečné znenie) opisujú, ako sa má stanoviť ochranná lehota pre mlieko v prípade produktov *kráv v suchom období*. Avšak táto smernica výslovne neuvádza, ako sa má vyjadriť odvodená ochranná lehota: či ako čas *po liečbe* alebo ako čas *po otelení*. Je však jasné, že suché obdobie má byť súčasťou vyjadrenia ochrannej lehoty. Podľa znenia tejto smernice sa zdá najlogickejšie, že ochranná lehota sa má vyjadriť ako čas *po otelení* pre špecifikované (rozsah) suché obdobie. Okrem toho, smernica o súhrne charakteristických vlastností produktu pre farmaceutické veterinárne lieky, zahrnutá vo zväzku 6C Pravidiel týkajúcich sa liekov v Európskej únii, uvádza, že v prípade produktov kráv v suchom období je ochranná lehota pre mlieko určená dátumom ďalšieho otelenia.

Údaje o reziduách sa majú získať od dostatočného počtu zvierat, ktoré sa otelili v ohraničenom časovom intervale. V uvedenej štúdii bolo suché obdobie rôzne, od 16 do 36 dní. Smernica navrhuje použiť pre údaje o reziduách od zvierat v určenom rozsahu suchého obdobia metódu TTSC, predpokladajúc, že obmedzené rozdiely v suchom období budú mať na reziduá len malý vplyv.

Vzhľadom na skutočnosť, že (1) rozsah suchých období bol široký, a (2) že počas suchého obdobia sa pozorovala podstatná eliminácia reziduí v jednotlivých častiach vemien kráv, suché obdobie *má* v tomto prípade významný vplyv na reziduá pri prvom dojení po otelení.

Z vyššie uvedených dôvodov prístup smernice nie je platný pre súbor údajov, poskytnutých v tomto prípade. Hoci sa môžu vypočítať jednotlivé TTSC, súbor TTSC neudáva normálne ani lognormálne rozdelenie. V tomto prípade je teda ochranná lehota, vypočítaná na základe takéhoto rozdelenia, veľmi nadhodnotená.

Použitie metódy TTSC, kde sú TTSC vyjadrené ako čas po liečbe, samé o sebe nie je nesprávne.

Výhoda metódy TTSC je, že tvar krivky eliminácie nie je dôležitý. Avšak keďže v tomto prípade sú TTSC tiež závislé od suchého obdobia (pozitívny trend), odhad rozdelenia je citlivý na vzorku skúmaných objektov (kravy s určitým suchým obdobím). Prístup vyjadrenia ochrannej lehoty ako čas po liečbe môže byť prijateľný len vtedy, ak skúmaná vzorka z rozdelenia suchých období predstavuje skutočné rozdelenie suchých období za praktických okolností. Avšak cieľom predloženej štúdie bolo skúmať len kravy s veľmi krátkym suchým obdobím. Pre tento prístup preto návrh štúdie nebol optimálny. V dôsledku toho odhadnutá ochranná lehota obsahuje určitú nejasnosť, zapríčinenú

závislosťou od dĺžky suchého obdobia. Na vyriešenie tejto nejasnosti je potrebný ďalší rozsah bezpečnosti.

Výbor tiež vzal do úvahy štúdiu, v ktorej suché obdobia trvali 40 až 59 dní. Rezíduá v mlieku po prvom dojení po otelení boli u každej kravy pod maximálnym limitom rezíduí. Výbor dospel k záveru, že aj túto štúdiu treba vziať do úvahy pri stanovení ochrannej lehoty. Pomocou dostupných štatistických metód nebolo možné analyzovať údaje z obidvoch štúdií. Výbor preto pre odvodenie rozsahu bezpečnosti skombinoval výsledky obidvoch štúdií (1) použitím ochrannej lehoty 34,5 dní po podaní lieku podľa odhadu držiteľov povolenia na uvedenie na trh a (2) použitím výsledkov štúdie s dlhšími suchými obdobiami. Rozsah bezpečnosti 1,5 dňa, ktorý navrhol zástupca držiteľov povolenia na uvedenie na trh, bol prijatý. Preto odporučená ochranná lehota pre Cobactan DC je:

- 1 deň po otelení, ak suché obdobie trvá dlhšie ako 5 týždňov;
- 36 dní po liečbe, ak suché obdobie trvá 5 týždňov alebo kratšie.

3. Závery

Výbor dospel k záveru, že štatistická analýza údajov z novej štúdie, predložená držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, nebola optimálna vzhľadom na kombináciu (1) závislosti TTSC od dĺžky suchého obdobia, a (2) výber kráv v štúdii s veľmi krátkymi suchými obdobiami. Výbor preto dospel k záveru, že pri zmenách údajov treba brať do úvahy rozsah bezpečnosti. Úvodná štúdia o reziduách u dojnic, u ktorých obdobia sucha trvali 40 až 58 dní, sa považovala za vhodnú pre stanovenie veľkosti tohto rozsahu bezpečnosti. Výbor CVMP považoval za prijateľný rozsah bezpečnosti 1,5 dňa, ktorý navrhol zástupca držiteľov povolenia na uvedenie na trh.

Výbor pre lieky na veterinárne použitie preto odporúča zmenu požiadaviek v povoleniach na uvedenie na trh pre Cobactan DC a súvisiace názvy, pričom ochranná lehota pre mlieko je stanovená nasledovne:

- 1 deň po otelení, ak suché obdobie trvá dlhšie ako 5 týždňov;
- 36 dní po liečbe, ak suché obdobie trvá 5 týždňov alebo kratšie.