

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK ZDRAVIL, ŽIVALSKIH VRST, NAČINOV UPORABE ZDRAVILA IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pogostost	Priporočeni odmerek	Karenca (meso in mleko)
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Češka republika	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Nemčija	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Estonija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Grčija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Španija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Francija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC suspension intramammaire	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Irska	Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24	Cephaguard DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Italija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Ciper	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Latvija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Litva	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pogostost	Priporočeni odmerek	Karenca (meso in mleko)
Luksemburg	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Avstrija	Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Dunaj	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Poljska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Portugalska	Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Slovenija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Slovaška	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni
Združeno kraljestvo	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer	Cobactan DC	Intramamarno mazilo	Krave molznice	Enkratni odmerek	150 mg cefkvinoma	Meso in drobovina: 2 dni Mleko: 49 dni

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. Uvod in obrazložitev

Zdravilo Cobactan DC in povezana izmišljena imena (glejte Dodatek I) vsebuje cefkvinom, cefalosporin četrte generacije, ki je indiciran za zdravljenje subkliničnega mastitisa pri sušitvi in preprečevanju novih bakterijskih okužb vimen med presušitvijo pri kravah molznicah, katerih povzročitelji so: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* in koagulaza negativni stafilokoki.

Cobactan DC in povezana izmišljena imena so v nekaterih državah članicah odobrena kot intramamarno mazilo v obliki predhodno napolnjene injekcije, ki vsebuje 150 mg cefkvinoma (v obliki sulfata).

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so podali vlogo za variacijo tipa II, ki je predmet postopka medsebojnega priznavanja iz septembra 2005 (FR/V/148/01/II/02), za zmanjšanje ugotovljene karence za mleko. Začetna ugotovljena karenc za mleko je znašala 49 dni po zdravljenju, ko je presušitev znašala manj kot 49 dni, in 1 dan po otelevi, ko je presušitev znašala 49 dni. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predlagali karenc 35 dni po zdravljenju.

Na koncu postopka za variacijo je bila karenc, ki so jo predlagale države članice, vključene v postopek:

„Mleko za človeško uporabo se lahko odvzame šele po preteku 24 ur od otelevi s presušitvijo daljšo od 49 dni. Pri kravah, katerih presušitev traja manj kot 49 dni, se lahko mleko za človeško uporabo odvzame šele 50 dni po zadnjem zdravljenju“.

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom se z izidom postopka niso strinjali in so vprašanje napotili na EMEA.

CVMP je na sestanku 19. – 20. aprila 2006 sprožil napotitveni postopek v skladu s členom 6(13) Uredbe komisije (ES) št. 1084/2003 za Cobactan DC, ki vsebuje cefkvinom. Namen napotitvenega postopka je bil ugotoviti, ali se lahko na osnovi razpoložljivih podatkov za mleko določi 35-dnevno karenc.

2. Razprava

2.1 Zmanjševanje ostankov v mleku

Izvedena je bila nova raziskava zmanjševanja ostankov v mleku pri kravah presušitvijo v trajanju 36 dni ali manj, ki je bila predložena kot utemeljitev za skrajšanje ugotovljene karence za mleko, zahtevane v postopku za variacijo. Čeprav se je dajanje zdravila kravam opravilo 28 dni pred pričakovano otelevijo, pa so se obdobja presušitve znatno razlikovala, in sicer od 16 do 36 dni. Na razpolago je bila tudi raziskava zmanjševanja ostankov pri kravah molznicah z obdobji presušitve od 40 do 58 dni, na osnovi katere je bila ugotovljena karenc za prvotno dovoljenje za promet z zdravilom.

2.2 Izpeljava karence za mleko

Pristop imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Predstavnik imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je karenc določil s statistično analizo (metoda: čas do varne koncentracije (time to safe concentration, TTSC)) podatkov o ostankih v mleku, kjer so bile časovne točke izražene kot molže *po zdravljenju* ne glede na trajanje presušitve. Tudi za obdobja presušitve se je štel, kot da sta bili opravljeni dve molzenji na dan, čeprav se živali dejansko ni molzlo. Izračunana doba karence je obsegala 69 „molzenj“ po zdravljenju, t.j. 34,5 dni. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predlagali spremembo karence na 35 dni po zdravljenju.

V napotitvenem postopku je predstavnik imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom potrdil, da:

- pride med presušitvijo do zmanjševanja ostankov,
- po otelitvi nastopi hitrejšje zmanjševanje in
- je karenc za mleko po otelitvi odvisna od dolžine obdobja presušitve.

Preučeni sta bili dve alternativni za izražanje karence za mleko:

1. Karenc po otelitvi

Za izražanje karence v številu molzenj po otelitvi, je potrebno določiti večje število kategorij (npr. 3) dob presušitve, kar je težko izvesti v praksi. V nekaterih primerih se zdi celo nelogično (primerjava dveh karenc z malce drugačnimi dobami presušitve, vendar v drugačnih kategorijah). Temu se je mogoče izogniti z dodatkom večjega števila kategorij ali celo vseh mogočih kategorij presušitve. Vendar pa bi bilo slednje težko uporabiti v terenskih pogojih.

2. Karenc po zdravljenju

Dve fazi zmanjševanja ostankov v mleku (t. j. med presušitvijo in po otelitvi) sta povezani, zato se lahko izračun karence na osnovi časa po zdravljenju smatra za ustrežnejšega, ker upošteva obe fazi zmanjševanja. Dobljena karenc velja za vse živali, ne glede na natančno dolžino presušitve.

Zadržki CVMP

Navodila za določanje karence za mleko (EMA/CVMP/473/98-FINAL), ki jih je izdal CVMP, opisujejo, kako bi bilo potrebno določiti karenc za mleko za proizvode krav med presušitvijo. Vendar pa smernica ne določa jasno, kako bi morala biti karenc izražena: kot čas *po zdravljenju* ali kot čas *po otelitvi*. Vendar pa je jasno, da bi morala biti presušitvena doba del izražanja karence. Iz besedila navodil se lahko najbolj logično sklepa, da bi morala biti karenc izražena kot čas *po otelitvi* za natančno določeno dobo presušitve. Poleg tega smernica o povzetku glavnih značilnosti zdravila za farmacevtska veterinarska zdravila, vključena v zvezku 6C Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji, navajajo, da se za proizvode krav med presušitvijo karenc za mleko določi z datumom sledeče otelitve.

Podatke o ostankih bi morali pridobiti od dovolj velikega števila živali, ki povržejo v danem časovnem intervalu. V predloženi študiji so obdobja presušitve znatno nihala in so znašala od 16 do 36 dni. Smernica predlaga uporabo metode TTSC za podatke o ostankih pri živalih v omejenem razponu obdobja presušitve ob domnevi, da bi imele omejene razlike v obdobjih presušitve manjši vpliv na ostanke.

Zaradi (1) širokega razpona obdobja presušitve in (2) znatnega zmanjševanja ostankov iz četrti vimen krav med presušitvijo, ima obdobje presušitve v tem primeru *res* znaten vpliv na ostanke pri prvi molži po otelitvi.

Zaradi zgoraj omenjenih razlogov pristop, naveden v smernici, ne velja za nabor podatkov, ki je predložen za ta primer. Čeprav se lahko izračuna posamezne čase do varne koncentracije (TTSC), pa nabor teh ne pokaže normalne ali logaritemsko normalne porazdelitve. Zato je karenc, izračunana na podlagi takih porazdelitev, v tem primeru zelo precenjena.

Uporaba TTSC metode v primeru, kjer se vrednosti TTSC izrazijo kot čas po zdravljenju, sama po sebi ni napačna.

Prednost TTSC metode je v tem, da oblika krivulje zmanjševanja ostankov ni pomembna. Vendar pa je v tem primeru ocena porazdelitve občutljiva na vzorec raziskovanih objektov (krave z določenim obdobjem presušitve), ker so vrednosti TTSC odvisne tudi od obdobja presušitve (pozitivni trend). Pristop izražanja karence kot časa po zdravljenju je mogoče sprejeti le, če je raziskovani vzorec iz porazdelitve obdobja presušitve ustrezen predstavitev resnične porazdelitve obdobja presušitve v praktičnih okoliščinah. Vendar pa je bil cilj predložene raziskave raziskati le krave z zelo kratkim obdobjem presušitve. Zato načrt raziskave ni bil najbolj primeren za ta pristop. Posledično so v

ocenjeni karenci vključene nekatere nezanesljivosti, ki jih povzroča odvisnost od dolžine obdobja presušitve. Da bi lahko izključili te nezanesljivosti, je potreben dodaten varnostni razpon.

Odbor je pretehtal tudi študijo z obdobji presušitve med 40 in 59 dnevi. Ostanki v mleku so bili ob prvi molži po otelevi za vsako kravo pod MRL. Odbor je zaključil, da bi bilo potrebno to raziskavo prav tako upoštevati za ugotavljanje karence. Podatkov iz obeh raziskav z razpoložljivimi statističnimi metodami ni bilo mogoče analizirati. Zato je Odbor združil rezultate obeh raziskav z uporabo (1) karence 34,5 dni po dajanju zdravila, kot je bila ocenjena s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, in (2) z uporabo rezultatov raziskave z daljšimi obdobji presušitve, da bi tako dobili varnostni razpon. Sprejet je bil varnostni razpon 1,5 dneva, ki ga je predlagal predstavnik imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom. Zato znaša priporočena karenci za zdravilo Cobactan DC:

- 1 dan po otelevi, če je bilo obdobje presušitve daljše od 5 tednov;
- 36 dni po zdravljenju, če je bilo obdobje presušitve dolgo 5 tednov ali manj.

3. Zaključki

Odbor je zaključil, da statistična analiza imetnika dovoljenja za promet z zdravilom na podatkih nove raziskave ni bila najboljša, če upoštevamo kombinacijo (1) odvisnosti vrednosti TTSC od dolžine obdobja presušitve in (2) izbire krav z zelo kratkimi obdobji presušitve v raziskavi. Zato se je smatralo, da je potrebno vključiti varnostni razpon, da bi na ta način vračunali tudi variacije v podatkih. Prvotna raziskava ostankov v kravah molznicah z obdobji presušitve od 40 do 58 dni je bila upoštevana kot koristna za ugotavljanje velikosti tega varnostnega razpona. CVMP je predlog predstavnika imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, ki je znašal 1,5 dneva, smatral za sprejemljivega.

Zato Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini predlaga spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Cobactan DC in povezanih imen, da bi spremenil karenci mleka, kot sledi:

- 1 dan po otelevi, če je bilo obdobje presušitve daljše od 5 tednov;
- 36 dni po zdravljenju, če je bilo obdobje presušitve dolgo 5 tednov ali manj.