

Приложение I

Списък на наименованието, фармацевтичната форма, концентрацията на ветеринарномедицинския продукт, видовете животни, за които е предназначен, начина на приложение, карентните срокове, заявителя, притежателя на лиценза за употреба в държавите-членки

Държава-членка ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Търговски имена	Фармацевтична форма	Концентрации	Вид животни	Препоръчителна доза, честота и път на въвеждане	Карентен срок (месо и мляко)
Нидерландия	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Интрамамарна суспензия	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Лактиращ добитък	Интрамамарно приложение на лактиращ добитък при дозов режим от 3 спринцовки на засегнатата жлеза, приложени самостоятелно на 12 часови интервали	Не е установен
Обединено кралство	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Интрамамарна суспензия	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Лактиращ добитък	Интрамамарно приложение на лактиращ добитък при дозов режим от 3 спринцовки на засегнатата жлеза, приложени самостоятелно на 12 часови интервали	Месо: 7 дни Мляко: 60 часа

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ за издаване на лиценз(и) за употреба

Общо резюме на научната оценка на Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Въведение

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (наричана по-долу Nisamox) е интрамамарна суспензия, съдържаща амоксицилин (под формата на амоксицилинов трихидрат), клавуланова киселина (под формата на калиев клавуланат) и преднизолон. Амоксицилин е полусинтетичен аминокпеницилин с широкоспектрна бактерицидна активност. Клавулановата киселина, естествено вещество, е бета-лактамазен инхибитор и химически синергист на амоксицилина. Преднизолон е противовъзпалителен кортикостероид. Nisamox се предлага в спринцовки с еднократна доза, под формата на маслена суспензия, която да бъде въведена по интрамамарен път. Nisamox е предназначен за лечението на мастит при лактиращи крави, причинен от основните патогени, често изолирани от говеждото месо (*Staphylococci*, *Streptococci* и *Escherichia coli*).

Nisamox е разрешен в Обединеното кралство на 21 февруари 2003 г. по член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО. По време на първоначалното разрешаване, трудностите при опитите да се докаже биоеквивалентност на интрамамарните препарати са по-малко познати и общите принципи, прилагани от заявителя при провеждането на неговия пакет фармакокинетични проучвания, са приети.

Заявлението е подадено до засегнатата държава-членка, Нидерландия, по процедурата за взаимно признаване. По време на процедурата възниква несъгласие между референтната държава-членка и засегнатата държава-членка относно приложимостта на доказването на системната биоеквивалентност за локално приложен, локално действащ продукт, както и допълнителна загриженост относно адекватността на предложения карентен срок. Нидерландия е на мнение, че разрешаването на Nisamox може да представлява потенциален сериозен риск за човешкото здраве и здравето на животните, тъй като безопасността и ефикасността на продукта не са били доказани достатъчно. Впоследствие въпросът е отнесен до CVMP

The CVMP е поискано да даде становище по въпросите, повдигнати от Нидерландия, както и да направи заключение за съотношението полза/риск за Nisamox.

1. Оценка на подадените данни

За заявления, направени по член 13, параграф 1 на Директива 2001/82/ЕО заявителят не е длъжен да подаде резултати от фармакологични, токсикологични и клинични изпитвания. В подкрепа на Nisamox са подадени проучвания за сравняване на фармакокинетиката в мляко и плазма между генеричния и референтния продукт. Проучване на поносимостта е представено за оценка на безопасността на продукта при лактиращи крави. Предоставени са също оценка на риска за потребителя и оценка на риска за околната среда фаза I.

Проведени са три сравнителни фармакокинетични проучвания с Nisamox и с референтния продукт, всички с двуетапен cross-over дизайн.

- Сравнително проучване на плазмата е проведено, за да се измерят плазмените концентрации на амоксицилин, клавуланат и преднизолон, последващи интрамамарната инфузия.

- Сравнително проучване на млякото е проведено, за да се измерят млечните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина. Това проучване също служи за осигуряване на данни за остатъчните количества от амоксицилин и клавуланат, измерени в проби от кърма (от вимето), взети на равни времеви интервали след инфузията на Nisamox и на референтния продукт.
- За измерване концентрациите на преднизолон в млякото след интрамамарна инфузия е поведено сравнително проучване на млякото. То служи и за предоставяне на данни за остатъчните количества от тази активна субстанция.

Плазмените данни показват, че като цяло доверителните интервали са в рамките на приемливите граници за амоксицилин и преднизолон. За клавулановата киселина не може да се направят заключения, тъй като нивата ѝ са предимно под границата на измерване.

Резултатите от проучванията на млякото показват, че концентрациите на активните субстанции са сходни на тези от референтния продукт след интрамамарна инфузия на Nisamox, въпреки че се отбелязва наличие на значителна вариабилност между кърмата и между животните по всеки от измерваните фармакокинетични параметри.

Проведена е дискусия в CVMP относно прилагането на същите фармакокинетични параметри от класическите плазмени проучвания за биоеквивалентност към сравнителните данни в млякото. Основният принцип зад биоеквивалентността е да се сравни скоростта и степента на излагане, така че вземането на пробите не може да се прави от едно и също място, като това на прилагането и екскрецията. По този начин настоящите насоки за биоеквивалентност не са предназначени за прилагане към интрамамарните продукти, тъй като не е ясно до каква степен определен кинетичен профил в млякото се свързва с поведението на мястото на действие.

При разработване на подхода, използван за изследване на сходството по отношение на ефикасността за Nisamox, заявителят не е имал за цел извършването на сравнителни клинични проучвания, тъй като се е очаквало, че клиничните изпитвания няма да са достатъчно чувствителни, за да уловят разликите между Nisamox и референтния продукт. Освен това заявителят твърди, че млякото не е изключено от насоките на CVMP за провеждане на биоеквивалентни проучвания (отнасяне в точка 5.1 към „друга биологична течност“). Впоследствие заявителят оспорва това, че *in vivo* сравнителните фармакокинетични данни от млякото и плазмата са подходящ подход за изследването на биоеквивалентността на интрамамарен продукт. CVMP не е в състояние да направи положително заключение по този подход.

Заявителят допълнително твърди, че формулировката на Nisamox е достатъчно подобна на референтния продукт, за да позволи освобождаване от необходимостта от представяне на *in vivo* данни. При запитване за представяне на допълнителна подкрепа на това твърдение, заявителят предоставя сравнителни данни за физикохимичните характеристики на продукта, включително вискозитет, размер на частиците и разтваряне в мляко, между Nisamox и референтния продукт. Заключение е, че въпреки доказаното сходство на Nisamox с референтния продукт по отношение на състав, размер на частици и вискозитет, в случая това може да бъде разглеждано само като подкрепящо и не може да замени клиничните проучвания за доказване на ефикасност. Данните за разтваряне в частност са неубедителни, поради ограничения на дизайна на проучването.

По отношение на остатъците, данните от сравнителните проучвания на млякото показват, че по времето, отговарящо на предложени карентен срок от 60 часа, всички проби кърма са с концентрации на амоксицилин над максимално допустимите граници на остатъчно вещество (MRL) за млякото (4 µg/kg) и част от пробите съдържат клавуланова киселина на или над максимално

допустимите граници на остатъчно вещество за млякото от 200 µg/kg. При последното вземане на проби (108 часа), половината от пробите кърма са с концентрации на амоксицилина над максимално допустимите граници на остатъчно вещество. Всички проби кърма след 84-ия час нататък имат концентрации на клавуланова киселина под максимално допустимата граница на остатъчно вещество за млякото. За преднизолон данните показват, че нивата са доста под максимално допустимата граница за остатъчно вещество за млякото от 6 µg/kg след 24-ия час.

В резултат на тези данни, показващи че максимално допустимата граница на остатъчно вещество е превишена в моменти след карентния срок, заявителят предлага нов карентен срок от 120 часа, основан на статистическа екстраполация на сравнителните им данни при млякото. Заключено е, че данните и статистическите анализи, използвани за екстраполиране на предложения карентен срок до 120 часа, са с недостатъци и не предоставят адекватна основа, по която да се определи карентен срок.

Допълнителен проблем, разгледан от CVMP, е промяната в състава на Nisamox по време на разработването за увеличаване на стабилността му, което е определено като потенциално касаещо освобождаването на активните субстанции от продукта в тъканта. Заявителят представя сравнителни данни за вискозитета между „старата“ и „новата“ формулировка на Nisamox.

Основания за отказ за издаване на лицензи за употреба и спиране на съществуващия лиценз за употреба

CVMP е на мнение че:

- подадените данни в подкрепа на това заявление не успяват да докажат, че биоеквивалентността е доказана от подходящи проучвания за бионаличност между изпитвания и референтния продукт;
- ефикасността на Nisamox не е потвърдена;
- предложеният карентен срок за Nisamox не е обоснован в достатъчна степен;
- на базата на данните, подадени в подкрепа на това заявление, е невъзможно да се установи положително съотношение полза/риск за този продукт.

Следователно CVMP заключава, че данните, подадени в подкрепа на заявлението, не са в съответствие с член 13 на Директива 2001/82/ЕО и препоръчва отказ от издаване на лиценз за употреба в засегнатата държава-членка и спирането на съществуващия лиценз за употреба в референтната държава-членка. Условиата за отмяна на спирането са посочени в Приложение III.

Приложение III

Основания за прекратяване на спирането на лиценза за употреба

Преди отмяна на спирането на лиценза за употреба, националните компетентни органи на референтната държава-членка гарантират изпълнението на следните условия от притежателя на лиценза за употреба:

1. Трябва да бъдат предоставени подходящи клинични данни в потвърждение на ефикасността на Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Трябва да бъде приет дизайн с не по-лошо качество спрямо референтния продукт, с особено внимание върху чувствителността на анализа (например, плацебо проучване с три рамена). Дозо-лимитиращият патоген е образуващият пеницилиназа *Staphylococcus*.
2. Трябва да бъде извършено проучване за изчерпване на остатъчните количества в млякото, в съответствие с „Бележките за ръководство за определяне на карентните срокове за млякото“ (EMA/CVMP/473/98-FINAL)