

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, síly veterinárního léčivého přípravku, živočišných druhů, cesty podání, ochranných lhůt, žadatelů a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Doporučená dávka, četnost a způsob podání	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Nizozemsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Severní Irsko	Nisamox Suspenze pro podání do vemene laktujících krav	Suspenze určená k podání do vemene	Amoxicilin 200 mg Kyselina klavulanová 50 mg Prednisolon 10 mg	Laktující skot	Podání do vemene laktujícího skotu v dávce 3 injekcí na postiženou čtvrtinu vemene, jedna injekce každých 12 hodin	Nestanoveno
Spojené království	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Severní Irsko	Nisamox Suspenze pro podání do vemene laktujících krav	Suspenze určená k podání do vemene	Amoxicilin 200 mg Kyselina klavulanová 50 mg Prednisolon 10 mg	Laktující skot	Podání do vemene laktujícího skotu v dávce 3 injekcí na postiženou čtvrtinu vemene, jedna injekce každých 12 hodin	Maso: 7 dnů Mléko: 60 hodin

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Nisamox, suspenze určené pro podávání do vemene laktujících krav

1. Úvod

Přípravek Nisamox, suspenze určená pro podávání do vemene laktujících krav (dále jen Nisamox), je suspenze určená pro podávání do vemene obsahující amoxicilin (jako amoxicilin trihydrát), kyselinu klavulanovou (jako klavulanát draselný) a prednisolon. Amoxicilin je semisyntetický aminopenicilin se širokým spektrem baktericidní aktivity. Kyselina klavulanová, přirozeně se vyskytující látka, je inhibitor beta-laktamázy a chemický synergista amoxicilinu. Prednisolon je protizánětlivý kortikosteroid. Přípravek Nisamox je k dispozici v jednodávkových injekčních stříkačkách ve formě olejové suspenze určené k podání do vemene. Přípravek Nisamox je určen k léčbě mastitidy u laktujících krav způsobené hlavními patogeny, které se běžně vyskytují v oblasti kravského vemene (*Staphylococci*, *Streptococci* a *Escherichia coli*).

Přípravek byl schválen ve Spojeném království dne 21. února 2003 podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/EHS. V době udělení prvního rozhodnutí o registraci nebyly dobře známy problémy související se snahou prokázat bioekvivalenci přípravků určených k podání do vemene a byly schváleny obecné principy předložené žadatelem týkající se provedení série farmakokinetických studií.

Žádost o registraci byla v dotčeném členském státě, Nizozemsku, předložena prostřednictvím postupu vzájemného uznávání. V průběhu řízení došlo k neshodě mezi referenčním členským státem a dotčeným členským státem ohledně platnosti průkazu systémové bioekvivalence pro lokálně podávané, lokálně účinné přípravky, a rovněž vyvstaly další obavy týkající se adekvátnosti navrhované ochranné lhůty. Nizozemsko bylo toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci přípravku Nisamox může představovat možná závažná rizika pro zdraví lidí a zvířat vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku nebyla dostatečně prokázána. V důsledku toho byla žádost předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán, aby vydal stanovisko k obavám vyjádřeným Nizozemskem a aby stanovil poměr přínosů a rizik přípravku Nisamox.

2. Hodnocení předložených údajů

Pro žádosti podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES není žadatel povinen předložit výsledky farmakologických, toxikologických a klinických studií. Na podporu registrace přípravku Nisamox byly předloženy studie porovnávající farmakokinetiku generických a referenčních přípravků v mléce a plasmě. Pro hodnocení bezpečnosti přípravku u laktujících krav byla předložena studie jeho snášenlivosti. Žadatel rovněž předložil hodnocení rizika pro spotřebitele a hodnocení rizika pro životní prostředí stanovené ve fázi I.

Byly provedeny tři dvoufázové, zkřížené, srovnávací studie přípravku Nisamox a referenčního přípravku.

- Pro stanovení plasmatických koncentrací amoxicilinu, klavulanátu a prednisolonu po podání infuze do vemene byla provedena srovnávací studie plasmy.
- Srovnávací studie mléka byla provedena s cílem stanovit koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové v mléce. Tato studie rovněž sloužila k předložení údajů o residuích

amoxicilinu a kyseliny klavulanové stanovených ve vzorcích mléka z jednotlivých částí (získaných z vemene) v pravidelných časových intervalech po podání infuze přípravku Nisamox a referenčního přípravku.

- Srovnávací studie mléka byla provedena s cílem stanovit koncentrace prednisolonu po podání infuze do vemene. Tato studie rovněž sloužila k poskytnutí údajů týkajících se residuí této léčivé látky.

Údaje získané v případě plasmy ukázaly, že intervaly spolehlivosti dosahovaly celkově přijatelného rozmezí pro amoxicilin a prednisolon. V případě kyseliny klavulanové nebylo možné dospět k závěru vzhledem k tomu, že koncentrace ve většině případů nedosahovaly hraniční hodnoty pro kvantifikaci.

Výsledky studií mléka prokázaly, že koncentrace léčivých látek se po podání infuze přípravku Nisamox do vemene blížily koncentracím referenčního přípravku, ačkoliv v jednotlivých částech vemene a mezi zvířaty byla zaznamenána významná variabilita všech měřených farmakokinetických parametrů.

Výbor CVMP vedl diskuzi o použití stejných farmakokinetických parametrů z klasických studií bioekvivalence v plasmě na srovnávací údaje v případě mléka. Hlavním principem stanovení bioekvivalence je srovnání míry a rozsahu expozice, proto nelze vzorky odebírat ze stejné oblasti, kde došlo k podání a vylučování látky. Proto nebyly současné pokyny týkající se bioekvivalence určeny k použití u přípravků podávaných do vemene vzhledem k nejasnostem ohledně míry korelace určitého profilu kinetiky v mléce a reakce v místě působení.

Při přípravě postupu používaného ke zkoumání podobnosti přípravku Nisamox z hlediska účinnosti žadatel neprovedl srovnávací klinické studie vzhledem k předpokladu, že klinické studie nebudou dostatečně citlivé s ohledem na zjištění rozdílů mezi přípravkem Nisamox a referenčním přípravkem. Žadatel dále uvedl, že mléko nebylo vyjmutο z pokynů výboru CVMP týkajících se provádění studií bioekvivalence (odkaz v oddílu 5.1 o „ostatních biologických tekutinách“). Žadatel argumentoval tím, že stanovení srovnávacích farmakokinetických údajů *in vivo* v mléce a plasmě bylo správným postupem s ohledem na zjištění bioekvivalence přípravků podávaných do vemene. Výbor CVMP nemohl s tímto postupem vyjádřit souhlasné stanovisko.

Žadatel dále uvedl, že léková forma přípravku Nisamox dostatečnou měrou odpovídala referenčnímu přípravku, aby bylo možné upustit od nutnosti předložit údaje *in vivo*. Na základě žádosti o detailnější objasnění tohoto stanoviska poskytl žadatel údaje porovnávající přípravek Nisamox a referenční přípravek s ohledem na chemickο-fyzikální vlastnosti včetně viskozity, velikosti částic a rozpustnosti v mléce. Výbor CVMP dospěl k závěru, že ačkoliv byla prokázána podobnost přípravku Nisamox s referenčním přípravkem s ohledem na lékovou formu, velikost částic a viskozitu, lze tuto skutečnost považovat za příznivou pouze v tomto případě a nenahrazuje klinické studie prokazující účinnost. Především údaje týkající se rozpustnosti byly neprůkazné vzhledem k omezení plánu studie.

S ohledem na rezidua údaje ze srovnávacích studií mléka prokázaly, že v době odpovídající navrhované ochranné lhůty 60 hodin přesahovala koncentrace amoxicilinu ve všech vzorcích mléka z jednotlivých částí vemene maximální limit residuí v mléce (4 µg/kg) a část vzorků mléka obsahovala kyselinu klavulanovou v množství odpovídajícím nebo vyšším než je hodnota limitu residuí v mléce 200 µg/kg. V době odběru posledního vzorku (108 hodin) přesahovala koncentrace amoxicilinu v polovině vzorků mléka z jednotlivých částí vemene limit residuí. Ve všech vzorcích mléka z jednotlivých částí vemene odebraných po 84 hodinách a déle nedosahovala koncentrace kyseliny klavulanové limit residuí v mléce. S ohledem na prednisolon údaje ukázaly, že od 24 hodin a déle hodnoty nedosahovaly limitu residuí v mléce 6 µg/kg.

Na základě těchto údajů, které ukazují, že limit residuí v mléce byl překročen v době mimo ochrannou lhůtu, navrhl žadatel na základě statistické extrapolace svých srovnávacích údajů pro mléko novou délku ochranné lhůty 120 hodin. Výbor dospěl k závěru, že soubor údajů a statistické analýzy použité

pro extrapolaci navrhované ochranné lhůty v délce 120 hodin byly chybné a neposkytovaly adekvátní základ, na jehož podkladě by bylo možno odvodit délku ochranné lhůty.

Výbor CVMP hodnotil další záležitost týkající se změny lékové formy přípravku Nisamox během vývoje zaměřenou na zvýšení stability přípravku, což by mohlo mít možný nepříznivý vliv na uvolňování léčivých látek z přípravku do tkáně. Žadatel předložil údaje týkající se srovnání původních a nových lékových forem přípravku Nisamox s ohledem na viskozitu.

Zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci a pozastavení stávajícího rozhodnutí o registraci

Výbor CVMP byl toho názoru, že:

- údaje předložené na podporu této žádosti neprokázaly bioekvivalenci stanovenou v příslušných studiích biologické dostupnosti mezi zkoumaným a referenčním přípravkem,
- účinnost přípravku Nisamox nebyla potvrzena,
- navržená ochranná lhůta pro přípravek Nisamox nebyla dostatečně odůvodněna,
- na základě údajů předložených na podporu této žádosti není možné stanovit příznivý poměr přínosů a rizik tohoto přípravku.

Výbor CVMP dospěl proto k závěru, že podrobné informace předložené na podporu této žádosti nevyhovují znění článku 13 nařízení 2001/82/ES, a doporučil, aby v dotčeném členském státě nebylo uděleno rozhodnutí o registraci a v referenčním členském státu bylo stávající rozhodnutí pozastaveno. Podmínky zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Zdůvodnění zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Před zrušením pozastavení rozhodnutí o registraci zajistí příslušný vnitrostátní orgán referenčního členského státu, že držitel rozhodnutí o registraci splní následující podmínky:

1. Pro potvrzení účinnosti přípravku Nisamox, suspenze pro podání do vemene laktujících krav, je nutné předložit příslušné klinické údaje. Je nutné zvážit rovnocennost s referenčním přípravkem se zvláštní pozorností věnovanou citlivosti kvantitativního rozboru (např. tříramenná studie s placebem). Patogen, který limituje podávanou dávku, je *Staphylococcus aureus* produkující penicilinázu.
2. Studie odstranění residuí z mléka by měla být provedena v souladu s Metodickou poznámkou pro stanovení ochranných lhůt pro mléko (EMA/CVMP/473/98-konečná verze).