

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlets navn, lægemiddelform, styrke, dyrearter, indgivelsesvej, tilbageholdelsestid, ansøger og indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger / indehaver af markedsføringstilladel se	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke(r)	Dyreart	Anbefalet dosis, doseringshyppighed og indgivelsesvej	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Nederlandene	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Nordirland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammær suspension	Amoxicillin 200 mg Clavulansyre 50 mg Prednisolon 10 mg	Diegivende kvæg	Intramammær indgivelse til diegivende kvæg i en dosis på 3 sprøjter pr. berørt område, indgivet enkeltvis med 12 timers mellemrum	Ikke fastlagt
Det Forenede Kongerige	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Nordirland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammær suspension	Amoxicillin 200 mg Clavulansyre 50 mg Prednisolon 10 mg	Diegivende kvæg	Intramammær indgivelse til diegivende kvæg i en dosis på 3 sprøjter pr. berørt område, indgivet enkeltvis med 12 timers mellemrum	Kød: 7 dage Mælk: 60 timer

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse(r)

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Indledning

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (herefter kaldet Nisamox) er en intramammær suspension, der indeholder amoxicillin (som amoxicillintrihydrat), clavulansyre (som kaliumclavulanat) og prednisolon. Amoxicillin er et semisyntetisk aminopenicillin med en bredspektret baktericid virkning. Clavulansyre, som er et naturligt forekommende stof, er en beta-lactamasehæmmer og en kemisk synergist for amoxicillin. Prednisolon er et antiinflammatorisk kortikosteroid. Nisamox fås i dosissprøjter som en oliesuspension, der skal indgives intramammært. Nisamox er beregnet til behandling af mastitis hos diegivende kvæg, som er forårsaget af de væsentligste patogener, der almindeligvis forekommer i kvægs yver (*Staphylococci*, *Streptococci* og *Escherichia coli*).

Nisamox blev godkendt i Det Forenede Kongerige den 21. februar 2003 i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF. På tidspunktet for den første godkendelse var vanskelighederne med at påvise bioækvivalens for intramammære præparater mindre velkendte, og de generelle principper, som ansøgeren anvendte ved gennemførelsen af sine farmakokinetiske undersøgelser, blev accepteret.

Ansøgningen blev indgivet til den berørte medlemsstat, Nederlandene, i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Under proceduren opstod der uenighed mellem referencemedlemsstaten og den berørte medlemsstat om relevansen af at påvise systemisk bioækvivalens for et lokalt anvendt og lokalt virkende lægemiddel samt yderligere betænkeligheder med hensyn til tilstrækkeligheden af den foreslåede tilbageholdelsestid. Nederlandene var af den opfattelse, at godkendelsen af Nisamox kunne udgøre en potentiel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed, eftersom lægemidlets sikkerhed og virkning ikke var blevet tilstrækkeligt påvist. Som følge heraf blev sagen indbragt for CVMP.

CVMP blev anmodet om at afgive udtalelse om de betænkeligheder, som Nederlandene havde givet udtryk for, og om at drage en konklusion om risk/benefit-forholdet for Nisamox.

2. Vurdering af de fremsendte data

For ansøgninger, som er indgivet i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, er ansøgeren ikke forpligtet til at fremsende resultaterne af farmakologiske, toksikologiske og kliniske undersøgelser. Til støtte for Nisamox blev der fremsendt undersøgelser, hvor man sammenlignede det generiske lægemiddels og referencelægemidlets farmakokinetik for mælk og plasma. Der blev fremlagt en toleranceundersøgelse for at evaluere lægemidlets sikkerhed og virkning hos diegivende køer. Der blev ligeledes fremlagt en brugerrisikovurdering og en fase I-miljøriskovurdering.

Der blev foretaget tre komparative farmakokinetiske undersøgelser med Nisamox og referencelægemidlet, alle med et toperiodes overkrydsningsdesign.

- Der blev foretaget en komparativ plasmaundersøgelse for at måle plasmakoncentrationerne af amoxicillin, clavulanat og prednisolon efter intramammær infusion.
- Der blev foretaget en komparativ mælkeundersøgelse for at måle mælkekoncentrationerne af amoxicillin og clavulansyre. Denne undersøgelse tog også sigte på at give data om

resterne af amoxicillin og clavulansyre i mælkeprøver fra (yver)området, der blev taget på regelmæssige tidspunkter efter infusion af Nisamox og referencelægemidlet.

- Der blev foretaget en komparativ mælkeundersøgelse for at måle mælkekoncentrationerne af prednisolon efter intramammær infusion. Denne undersøgelse tog også sigte på at tilvejebringe data om resterne af dette aktive stof.

Plasmadataene viste, at konfidensintervallerne samlet set lå inden for acceptgrænserne for amoxicillin og prednisolon. Der kunne ikke drages nogen konklusioner om clavulansyre, eftersom niveauerne for det meste lå under kvantificeringsgrænsen.

Resultaterne af mælkeundersøgelserne viste, at koncentrationerne af de aktive stoffer svarede til koncentrationerne i referencelægemidlet efter intramammær infusion af Nisamox, selv om der var betydelig variabilitet mellem områderne og mellem dyrene for hvert af de målte farmakokinetiske parametre.

CVMP drøftede anvendelsen af de samme farmakokinetiske parametre fra klassiske plasmabioækvivalensundersøgelser på de komparative data for mælk. Grundprincippet bag bioækvivalens er, at man sammenligner eksponeringens hastighed og omfang, så prøvetagning kan ikke ske fra samme område som indgivelse og udskillelse. De nuværende retningslinjer for bioækvivalens var således ikke beregnet på at gælde for intramammære lægemidler, eftersom det er uklart, i hvilket omfang en vis kinetisk profil for mælk hænger sammen med adfærden på virkningsstedet.

Ved tilrettelæggelsen af den tilgang, der skulle anvendes til at undersøge, om Nisamox havde samme virkning, havde ansøgeren ikke foretaget komparative kliniske undersøgelser, eftersom det forventedes, at de kliniske undersøgelser ikke ville være følsomme nok til at spore forskellene mellem Nisamox og referencelægemidlet. Desuden fremførte ansøgeren det argument, at mælk ikke var udelukket fra CVMP's retningslinjer for udførelsen af bioækvivalensundersøgelser (henvisningen til "anden biologisk væske" i punkt 5.1). Ansøgeren hævdede derfor, at komparative farmakokinetiske *in vivo*-data for mælk og plasma var en passende tilgang til undersøgelsen af et intramammært lægemiddels bioækvivalens. CVMP var ikke i stand til at drage en positiv konklusion om denne tilgang.

Ansøgeren fremførte endvidere, at Nisamoxs formulering lignede referencelægemidlets formulering så meget, at det muliggjorde en dispensation fra kravet om at fremlægge *in vivo*-data. Da ansøgeren blev bedt om at underbygge denne påstand yderligere, fremlagde ansøgeren komparative data om lægemidlets fysisk-kemiske karakteristika, herunder viskositet, partikelstørrelse og opløsning i mælk, for så vidt angår Nisamox og referencelægemidlet. Det blev konkluderet, at selv om det var påvist, at Nisamox er identisk med referencelægemidlet, når det gælder formulering, partikelstørrelse og viskositet, kunne dette kun betragtes som underbyggende i dette tilfælde og ikke erstatte kliniske undersøgelser for at dokumentere virkningen. Navnlig opløsningsdataene var ikke fyldestgørende, hvilket skyldtes begrænsninger i forsøgets tilrettelæggelse.

Hvad resterne angår, viste dataene fra de komparative mælkeundersøgelser, at på det tidspunkt, der svarer til den foreslåede tilbageholdelsestid på 60 timer, havde alle områdemælkeprøver amoxicillin koncentrationer over maksimalgrænseværdien for mælk (4 µg/kg), og en del af mælkeprøverne indeholdt clavulansyre på eller over maksimalgrænseværdien for mælk på 200 µg/kg. På det seneste prøvetagningstidspunkt (108 timer) havde halvdelen af områdemælkeprøverne amoxicillin koncentrationer over maksimalgrænseværdien. Alle områdemælkeprøver fra 84 timer og fremefter havde clavulansyre koncentrationer under maksimalgrænseværdien for mælk. Hvad prednisolon angår, viste dataene, at niveauerne lå et godt stykke under maksimalgrænseværdien for mælk på 6 µg/kg fra 24 timer og fremefter.

Som et resultat af disse data, der viste, at maksimalgrænseværdien blev overskredet på tidspunkter efter tilbageholdelsestiden, foreslog ansøgeren en ny tilbageholdelsestid på 120 timer baseret på en statistisk ekstrapolering af ansøgerens komparative data for mælk. Det blev konkluderet, at det datasæt og de statistiske analyser, der blev anvendt til at ekstrapolere den foreslåede tilbageholdelsestid på 120 timer, var fejlagtige og ikke gav et tilstrækkeligt grundlag at fastsætte en tilbageholdelsestid ud fra.

Et yderligere spørgsmål, som CVMP gennemgik, var en ændring i formuleringen af Nisamox under udviklingen for at øge lægemidlets stabilitet, hvilket blev identificeret som havende en potentiel indflydelse på de aktive stoffers frigivelse fra lægemidlet og ind i vævet. Ansøgeren fremlagde komparative viskositetsdata for de "gamle" og de "nye" formuleringer af Nisamox.

Begrundelser for afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse og suspendering af den eksisterende markedsføringstilladelse

CVMP var af den opfattelse, at:

- de data, der er fremsendt til støtte for denne ansøgning, ikke viste, at der var blevet påvist bioækvivalens ved hjælp af passende biotilgængelighedsundersøgelser for testlægemidlet og referencelægemidlet;
- Nisamoxs virkning var ikke bekræftet;
- den foreslåede tilbageholdelsestid for Nisamox var utilstrækkeligt dokumenteret;
- på baggrund af de data, der er fremsendt til støtte for denne ansøgning, er det ikke muligt at fastlægge et positivt risk/benefit-forhold for dette lægemiddel.

CVMP konkluderede således, at de oplysninger, der er fremsendt til støtte for ansøgningen, ikke er i overensstemmelse med artikel 13 i direktiv 2001/82/EF, og anbefalede afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse i den berørte medlemsstat og suspendering af den eksisterende markedsføringstilladelse i referencemedlemsstaten. Betingelserne for ophævelse af suspenderingen fremgår af bilag III.

Bilag III

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen

Inden ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen skal den nationale kompetente myndighed i referencemedlemsstaten sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

1. Der skal fremlægges tilstrækkelige kliniske data for at dokumentere virkningen af Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Det bør overvejes at anvende et undersøgelsesdesign, hvor der tages højde for non-inferioritet sammenlignet med referencelægemidlet, idet der lægges særlig vægt på analysesensitivitet (f.eks. en trearmet undersøgelse med placebo). Det dosisbegrænsende patogen er penicillinaseproducerende *Staphylococcus aureus*.
2. Der bør foretages en restkoncentrationsundersøgelse for mælk i henhold til vejledningen om fastlæggelse af tilbageholdelsestider for mælk, "Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk" (EMA/CVMP/473/98-FINAL).