

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Tierarten, Arten der Anwendung,
Wartezeiten, Antragsteller und Inhaber der Genehmigung für
das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitglied- staat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehr- bringen	Phantasie- bezeichnung	Darreichungs- form	Stärken	Tierarten	Empfohlene Dosis, Häufigkeit und Art der Anwendung	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Die Niederlande	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspension zur intramammären Anwendung	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Laktierende Rinder	Intramammäre Anwendung bei laktierenden Rindern in einer Dosis von 3 einzelnen Spritzen pro betroffenem Viertel im Abstand von jeweils 12 Stunden	Nicht bestimmt
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspension zur intramammären Anwendung	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Laktierende Rinder	Intramammäre Anwendung bei laktierenden Rindern in einer Dosis von 3 einzelnen Spritzen pro betroffenem Viertel im Abstand von jeweils 12 Stunden	Fleisch: 7 Tage Milch: 60 Stunden

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nisamox Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe

1. Einleitung

Nisamox Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe (im Folgenden als Nisamox bezeichnet) ist eine Suspension zur intramammären Anwendung, die Amoxicillin (als Amoxicillintrihydrat), Clavulansäure (als Kaliumclavulanat) und Prednisolon enthält. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin mit bakterizider Breitbandaktivität. Clavulansäure, eine natürlich vorkommende Substanz, ist ein Beta-Laktamase-Hemmer und ein chemischer Synergist für Amoxicillin. Prednisolon ist ein entzündungshemmendes Corticosteroid. Nisamox ist in Einzeldosispritzen als ölige Suspension zur intramammären Verabreichung erhältlich. Nisamox ist für die Behandlung der Mastitis bei laktierenden Kühen, verursacht durch die wichtigsten Krankheitserreger, die häufig im Rindereuter vorkommen (*Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Escherichia coli*), bestimmt.

Nisamox wurde am 21. Februar 2003 gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG im Vereinigten Königreich zugelassen. Zum Zeitpunkt der Erstzulassung waren die Schwierigkeiten, die Bioäquivalenz von Zubereitungen zur intramammären Anwendung nachzuweisen, noch kaum bekannt, und die allgemeinen Grundsätze, nach denen der Antragsteller seine pharmakokinetischen Studien durchführte, wurden akzeptiert.

Der Antrag wurde gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung bei dem betroffenen Mitgliedstaat, den Niederlanden, gestellt. Während des Verfahrens bestanden unterschiedliche Auffassungen zwischen dem Referenzmitgliedstaat und dem betroffenen Mitgliedstaat über die Anwendbarkeit des Nachweises der systemischen Bioäquivalenz für ein lokal angewendetes, lokal wirkendes Arzneimittel sowie zusätzliche Bedenken in Bezug auf die Angemessenheit der vorgeschlagenen Wartezeit. Die Niederlande waren der Auffassung, dass die Zulassung von Nisamox eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier darstellen könnte, da die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels nicht hinreichend nachgewiesen worden war. Daher wurde der CVMP mit der Angelegenheit befasst.

Der CVMP wurde um ein Gutachten über die von den Niederlanden aufgeworfenen Bedenken und eine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Nisamox ersucht.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Für Anträge gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG muss der Antragsteller keine Ergebnisse von pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen vorlegen. Für Nisamox wurden Studien zum Vergleich der Milch- und Plasmapharmakokinetik zwischen dem Generikum und dem Referenzarzneimittel eingereicht. Eine Verträglichkeitsstudie zur Beurteilung der Sicherheit des Arzneimittels bei laktierenden Kühen wurde vorgelegt. Außerdem wurden eine Anwenderrisikobewertung und eine Umweltverträglichkeitsprüfung der Phase I vorgelegt.

Es wurden drei pharmakokinetische Vergleichsstudien mit Nisamox und dem Referenzarzneimittel, jeweils mit einem Zweiphasen-Crossover-Design, durchgeführt.

- Eine Plasma-Vergleichsstudie wurde durchgeführt, um die Plasmakonzentrationen von Amoxicillin, Clavulansäure und Prednisolon nach intramammärer Infusion zu messen.
- Eine Milch-Vergleichsstudie wurde durchgeführt, um die Milchkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure zu messen. Diese Studie lieferte außerdem Daten über die Rückstände von Amoxicillin und Clavulansäure in den (Euterviertel-)Milchproben, die zu regelmäßigen Zeitpunkten nach der Infusion von Nisamox und des Referenzarzneimittels entnommen wurden.
- Eine Milch-Vergleichsstudie wurde durchgeführt, um die Milchkonzentrationen von Prednisolon nach intramammärer Infusion zu messen. Diese Studie lieferte auch Daten über die Rückstände dieses Wirkstoffes.

Die Plasmadaten zeigten, dass die Konfidenzintervalle für Amoxicillin und Prednisolon insgesamt innerhalb der Akzeptanzgrenzen lagen. Für Clavulansäure war keine abschließende Bewertung möglich, da die Konzentrationen meistens unter der Quantifizierungsgrenze lagen.

Die Ergebnisse der Milchstudien zeigten, dass die Konzentrationen der Wirkstoffe nach intramammärer Infusion von Nisamox mit denen des Referenzarzneimittels vergleichbar waren, obwohl bei allen gemessenen pharmakokinetischen Parametern eine erhebliche Inter-Viertel- und Inter-Tier-Variabilität festgestellt wurde.

Im CVMP kam es zur Diskussion über die Frage, ob die pharmakokinetischen Parameter aus klassischen Plasma-Bioäquivalenzstudien auch für Vergleichsdaten in Milch verwendet werden können. Das Hauptprinzip des Nachweises der Bioäquivalenz ist, die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Exposition zu vergleichen, weshalb die Probenahme nicht aus demselben Kompartiment wie die Verabreichung und die Ausscheidung erfolgen darf. Daher waren die derzeitigen Bioäquivalenzleitlinien nicht für Arzneimittel zur intramammären Anwendung gedacht, da unklar ist, inwieweit ein bestimmtes kinetisches Profil in Milch mit dem Verhalten am Wirkungsort korreliert.

Bei der Planung des Ansatzes zur Untersuchung der Ähnlichkeit der Wirkung von Nisamox hatte der Antragsteller keine klinischen Vergleichsstudien vorgesehen, weil davon ausgegangen worden war, dass klinische Prüfungen nicht empfindlich genug sein würden, um Unterschiede zwischen Nisamox und dem Referenzarzneimittel zu erfassen. Darüber hinaus war der Antragsteller der Auffassung, dass Milch aus der Leitlinie des CVMP für die Durchführung von Bioäquivalenzstudien nicht ausgeschlossen ist (Verweis in Abschnitt 5.1 auf „andere biologische Flüssigkeit“). Deshalb vertrat der Antragsteller den Standpunkt, dass pharmakokinetische *In-vivo*-Vergleichsdaten in Milch und Plasma ein geeigneter Ansatz zur Untersuchung der Bioäquivalenz für ein Arzneimittel zur intramammären Anwendung sind. Der CVMP sah sich nicht in der Lage, diesen Ansatz positiv zu bewerten.

Der Antragsteller machte außerdem geltend, dass die Formulierung von Nisamox dem Referenzarzneimittel hinreichend ähnlich ist, um eine Befreiung von der Notwendigkeit zur Vorlage von *In-vivo*-Daten zu rechtfertigen. Als er aufgefordert wurde, diese Behauptung näher zu belegen, legte der Antragsteller Vergleichsdaten über die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Arzneimittels, einschließlich Viskosität, Partikelgröße und Auflösung in Milch, zwischen Nisamox und dem Referenzarzneimittel vor. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass zwar nachgewiesen wurde, dass Nisamox dem Referenzarzneimittel in Bezug auf seine Formulierung, Partikelgröße und Viskosität ähnlich ist, diese Daten jedoch in diesem Fall nur als unterstützend betrachtet werden und klinische Studien nicht ersetzen können, um die Wirksamkeit nachzuweisen. Insbesondere die Auflösungsdaten waren aufgrund von Einschränkungen des Studiendesigns nicht überzeugend.

In Bezug auf die Rückstände zeigten die Daten der Milch-Vergleichsstudien, dass zu dem Zeitpunkt nach Ablauf der vorgeschlagenen Wartezeit von 60 Stunden alle Euterviertel-Milchproben Amoxicillin-Konzentrationen über der Rückstandshöchstmenge (MRL) für Milch (4 µg/kg) und ein Teil der

Milchproben Clavulansäure-Konzentrationen in Höhe des MRL-Wertes oder über dem MRL-Wert für Milch von 200 µg/kg aufwiesen. Zum letzten Probenahmezeitpunkt (nach 108 Stunden) enthielt die Hälfte der Euterviertel-Milchproben Amoxicillin-Konzentrationen über dem MRL-Wert. Alle Euterviertel-Milchproben wiesen ab dem Zeitpunkt von 84 Stunden nach der Verabreichung Clavulansäure-Konzentrationen unter dem MRL-Wert für Milch auf. Für Prednisolon zeigten die Daten, dass die Konzentrationen ab dem Zeitpunkt von 24 Stunden nach Verabreichung deutlich unter dem MRL-Wert für Milch von 6 µg/kg lagen.

Da diese Daten zeigten, dass der MRL-Wert nach Ablauf der Wartezeit noch überschritten wurde, schlug der Antragsteller auf der Basis der statistischen Extrapolation seiner Vergleichsdaten in Milch eine neue Wartezeit von 120 Stunden vor. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass der Datensatz und die statistischen Analysen, die zur Extrapolation der vorgeschlagenen Wartezeit auf 120 Stunden verwendet wurden, fehlerhaft waren und keine geeignete Grundlage zur Ableitung einer Wartezeit darstellten.

Eine weitere Frage, mit der sich der CVMP befasste, war die Änderung der Formulierung von Nisamox während der Entwicklung, um die Stabilität des Arzneimittels zu verbessern, was möglicherweise die Freisetzung der Wirkstoffe aus dem Arzneimittel in das Gewebe beeinflussen könnte. Der Antragsteller legte Daten zum Vergleich der Viskosität zwischen der „alten“ und der „neuen“ Formulierung von Nisamox vor.

Begründung für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CVMP war der Auffassung, dass:

- die zur Stützung dieses Antrags vorgelegten Daten nicht zeigen, dass die Bioäquivalenz der Prüf- und Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde;
- die Wirksamkeit von Nisamox nicht bestätigt wurde;
- die vorgeschlagene Wartezeit für Nisamox unzureichend belegt wurde;
- es nicht möglich ist, auf der Grundlage der zur Stützung dieses Antrags eingereichten Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel zu begründen.

Deshalb gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten nicht im Einklang mit Artikel 13 der Richtlinie 2001/82/EG stehen, und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem betroffenen Mitgliedstaat und die Aussetzung der bestehenden Genehmigung für das Inverkehrbringen im Referenzmitgliedstaat. Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung sind in Anhang III beschrieben.

Anhang III

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Vor der Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt die zuständige nationale Behörde des Referenzmitgliedstaates sicher, dass die folgenden Bedingungen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

1. Geeignete klinische Daten sind vorzulegen, um die Wirksamkeit von Nisamox Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe zu bestätigen. Ein Studiendesign zum Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber dem Referenzarzneimittel unter besonderer Berücksichtigung der Testsensitivität (z. B. dreiarmlige Studie mit Placebo) ist zu verwenden. Der dosislimitierende Krankheitserreger sind penicillinasebildende *Staphylococcus aureus*.
2. Eine Rückstandsdepletionsstudie in Milch ist gemäß der „Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk“ (Leitfaden zur Bestimmung von Wartezeiten für Milch) (EMA/CVMP/473/98-FINAL) durchzuführen.