

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με την ονομασία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, το ζωικό είδος, την οδό χορήγησης, τους χρόνους αναμονής, τον αιτούντα, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητες	Ζωικό είδος	Συνιστώμενη δόση, συχνότητα και οδός χορήγησης	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Ιρλανδία	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Noroclav Lactating Cow Intramammary Suspension	Ενδομαστικό εναιώρημα	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Θηλάζοντα βοοειδή	Ενδομαστική χορήγηση σε θηλάζοντα βοοειδή σε δόση 3 συρίγγων για κάθε προσβεβλημένο τεταρτημόριο, μία κάθε 12 ώρες	Δεν έχει καθοριστεί
Ηνωμένο Βασίλειο	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Combimox Lactating Cow Intramammary Suspension	Ενδομαστικό εναιώρημα	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Θηλάζοντα βοοειδή	Ενδομαστική χορήγηση σε θηλάζοντα βοοειδή σε δόση 3 συρίγγων για κάθε προσβεβλημένο τεταρτημόριο, μία κάθε 12 ώρες	Κρέας: 7 ημέρες Γάλα: 60 ώρες

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την άρνηση χορήγησης
άδειας(ών) κυκλοφορίας**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Combimox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Εισαγωγή

Το Combimox Lactating Cow Intramammary Suspension (εφεξής Combimox) είναι ενδομαστικό εναιώρημα που περιέχει αμοξικιλίνη (σε μορφή τριυδρικής αμοξικιλίνης), κλαβουλανικό οξύ (σε μορφή κλαβουλανικού καλίου) και πρεδνιζολόνη. Η αμοξικιλίνη είναι ημισυνθετική *αμινοπενικιλίνη με αντιβακτηριακή δράση ευρέος φάσματος*. Το κλαβουλανικό οξύ είναι φυσική ουσία η οποία λειτουργεί ως αναστολέας της βήτα λακταμάσης και είναι συνεργός ουσία της αμοξικιλίνης. Η πρεδνιζολόνη είναι αντιφλεγμονώδες κορτικοστεροειδές. Το Combimox διατίθεται σε σύριγγες μοναδιαίας δόσης ως ελαιώδες εναιώρημα που χορηγείται διά της ενδομαστικής οδού. Το Combimox προορίζεται για τη θεραπεία της μαστίτιδας σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο, η οποία προκαλείται από τα σημαντικότερα παθογόνα του μαστού των βοοειδών (σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι και *Escherichia coli*).

Το Combimox έλαβε άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο στις 9 Μαΐου 2003 δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK. Τη στιγμή της αρχικής έγκρισης, οι δυσκολίες τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας των ενδομαστικών παρασκευασμάτων δεν ήταν επαρκώς γνωστές με αποτέλεσμα οι γενικές αρχές που εφάρμοσε ο αιτών κατά τη διενέργεια της δέσμης των φαρμακοκινητικών μελετών του να γίνουν αποδεκτές.

Η αίτηση υποβλήθηκε στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, την Ιρλανδία, στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας προέκυψε διαφωνία μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους σχετικά με το κατά πόσο ήταν εφικτή η τεκμηρίωση της συστημικής βιοϊσοδυναμίας για ένα προϊόν τοπικής εφαρμογής και τοπικής δράσης, ενώ εκφράστηκε επίσης ανησυχία σχετικά με την επάρκεια του προτεινόμενου χρόνου αναμονής. Η Ιρλανδία εξέφρασε την άποψη ότι η έγκριση του Combimox μπορεί να ενέχει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων και των ζώων, διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος δεν είχαν καταδειχθεί επαρκώς. Κατά συνέπεια, το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP).

Από τη CVMP ζητήθηκε να γνωμοδοτήσει σχετικά με τις ανησυχίες που εκφράστηκαν από την Ιρλανδία και να αποφανθεί επί της σχέσης οφέλους/κινδύνου για το Combimox.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Όσον αφορά αιτήσεις που υποβάλλονται δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, ο αιτών δεν υποχρεούται να υποβάλλει τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών δοκιμών. Για την υποστήριξη του Combimox, υποβλήθηκαν μελέτες για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής του γάλακτος και του πλάσματος στα γενόσημα προϊόντα και στα προϊόντα αναφοράς. Για την αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο υποβλήθηκε μελέτη ανεκτικότητας. Επίσης, υποβλήθηκαν εκτίμηση κινδύνου για τον χρήστη και εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης Ι.

Διενεργήθηκαν τρεις συγκριτικές διασταυρούμενες φαρμακοκινητικές μελέτες δύο περιόδων με το Combimox και το προϊόν αναφοράς.

- Διεξήχθη συγκριτική μελέτη πλάσματος για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων αμοξικιλίνης, κλαβουλανικού οξέος και πρεδνιζολόνης στο πλάσμα κατόπιν ενδομαστικής έγχυσης.
- Διεξήχθη συγκριτική μελέτη γάλακτος για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος στο γάλα. Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν επίσης δεδομένα σχετικά με τα κατάλοιπα αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος που μετρήθηκαν στα δείγματα γάλακτος από το τεταρτημόριο του μαστού τα οποία λαμβάνονταν ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετά την έγχυση του Combimox και του προϊόντος αναφοράς.
- Διεξήχθη συγκριτική μελέτη γάλακτος για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων πρεδνιζολόνης στο γάλα μετά από ενδομαστική έγχυση. Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν επίσης δεδομένα σχετικά με τα κατάλοιπα της συγκεκριμένης δραστικής ουσίας.

Τα δεδομένα σχετικά με το πλάσμα υποδεικνύουν ότι, συνολικά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης κυμαίνονταν εντός των αποδεκτών ορίων για την αμοξικιλίνη και την πρεδνιζολόνη. Δεν ήταν εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων για το κλαβουλανικό οξύ, διότι τα επίπεδά του ήταν ως επί το πλείστον χαμηλότερα από το όριο ποσοτικοποίησης.

Από τα αποτελέσματα των μελετών γάλακτος προέκυψε ότι οι συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις του προϊόντος αναφοράς μετά από ενδομαστική έγχυση του Combimox, αν και παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ τεταρτημορίων και ζώων για κάθε μετρούμενη φαρμακοκινητική παράμετρο.

Στους κόλπους της CVMP συζητήθηκε η δυνατότητα εφαρμογής των ίδιων φαρμακοκινητικών παραμέτρων από κλασικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας πλάσματος στα συγκριτικά δεδομένα στο γάλα. Η βασική αρχή της βιοϊσοδυναμίας συνίσταται στη σύγκριση του ποσοστού και του βαθμού έκθεσης και, επομένως, η λήψη δείγματος δεν μπορεί να πραγματοποιείται από το ίδιο σημείο, όπως γίνεται για τη χορήγηση και την απέκκριση. Συνεπώς, οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές βιοϊσοδυναμίας δεν μπορούν να εφαρμοστούν στα ενδομαστικά προϊόντα καθώς δεν είναι σαφής ο βαθμός στον οποίο μια δεδομένη κινητική εικόνα στο γάλα συσχετίζεται με τη συμπεριφορά στο σημείο δράσης.

Κατά την προετοιμασία της προσέγγισής του για τη διερεύνηση της ομοιότητας του Combimox, ως προς την αποτελεσματικότητα, ο αιτών δεν είχε επιδώσει τη διεξαγωγή συγκριτικών κλινικών μελετών, δεδομένου ότι οι κλινικές δοκιμές δεν θεωρούνταν αρκετά ευαίσθητες ώστε να ανιχνεύσουν διαφορές μεταξύ του Combimox και του προϊόντος αναφοράς. Επιπλέον, ο αιτών υποστήριξε ότι το γάλα δεν αποκλειόταν από την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για τη διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας (αναφορά στην παράγραφο 5.1 σε «άλλα βιολογικά υγρά»). Ως εκ τούτου, ο αιτών υποστήριξε ότι η σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων *in vivo* στο γάλα και στο πλάσμα ήταν κατάλληλη προσέγγιση για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας ενός ενδομαστικού προϊόντος. Η γνώμη της CVMP για τη συγκεκριμένη προσέγγιση δεν ήταν θετική.

Ο αιτών ισχυρίστηκε περαιτέρω ότι η σύνθεση του Combimox ήταν επαρκώς παρόμοια με τη σύνθεση του προϊόντος αναφοράς ώστε να δικαιολογείται η εξαίρεση από την υποχρέωση υποβολής δεδομένων *in vivo*. Όταν του ζητήθηκε να τεκμηριώσει περαιτέρω αυτόν τον ισχυρισμό, ο αιτών υπέβαλε συγκριτικά δεδομένα σχετικά με τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του προϊόντος, περιλαμβανομένου του ιξώδους, του μεγέθους των σωματιδίων και της διάλυσης στο γάλα, μεταξύ του Combimox και του προϊόντος αναφοράς. Εξήχθη το συμπέρασμα ότι, αν και καταδείχθηκε η ομοιότητα του Combimox με το προϊόν αναφοράς όσον αφορά τη σύνθεση, το μέγεθος των σωματιδίων και το ιξώδες, η διαπίστωση αυτή είναι δευτερεύουσα στη συγκεκριμένη περίπτωση και δεν μπορεί να υποκαταστήσει τις κλινικές δοκιμές για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας. Ειδικότερα, τα δεδομένα διάλυσης δεν ήταν πειστικά λόγω περιορισμών στον σχεδιασμό της μελέτης.

Όσον αφορά τα κατάλοιπα, τα δεδομένα από τις συγκριτικές μελέτες στο γάλα υποδεικνύουν ότι, κατά τη χρονική στιγμή που αντιστοιχεί στον προτεινόμενο χρόνο αναμονής των 60 ωρών, οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης σε όλα τα δείγματα γάλακτος από τα τεταρτημόρια του μαστού υπερέβαιναν το ανώτατο όριο καταλοίπων (ΑΟΚ) στο γάλα (4 µg/kg), ενώ ορισμένα δείγματα γάλακτος περιείχαν κλαβουλανικό οξύ σε συγκεντρώσεις ίσες ή ανώτερες από το ΑΟΚ των 200 µg/kg στο γάλα. Κατά το τελευταίο χρονικό σημείο δειγματοληψίας (108 ώρες), οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης στα μισά δείγματα γάλακτος από τα τεταρτημόρια του μαστού υπερέβαιναν το ΑΟΚ. Οι συγκεντρώσεις κλαβουλανικού οξέος σε όλα τα δείγματα γάλακτος από τα τεταρτημόρια του μαστού από τις 84 ώρες και έπειτα ήταν κατώτερες από το ΑΟΚ στο γάλα. Όσον αφορά την πρεδνιζολόνη, από τα δεδομένα προκύπτει ότι η συγκέντρωσή της ήταν σαφώς κατώτερη του ΑΟΚ των 6 µg/kg στο γάλα από τις 24 ώρες και έπειτα.

Δεδομένου ότι από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει υπέρβαση του ΑΟΚ σε χρονικά σημεία μεταγενέστερα του χρόνου αναμονής, ο αιτών πρότεινε νέο χρόνο αναμονής 120 ωρών, βάσει στατιστικής παρεκβολής των συγκριτικών δεδομένων για το γάλα. Εξήχθη το συμπέρασμα ότι το σύνολο δεδομένων και οι στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την παρεκβολή του προτεινόμενου χρόνου αναμονής των 120 ωρών παρουσίαζαν σφάλματα και ότι δεν παρείχαν επαρκή βάση για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.

Ένα ακόμη ζήτημα που εξετάστηκε από τη CVMP ήταν η αλλαγή στη σύνθεση του Combimox κατά την ανάπτυξή του με σκοπό την αύξηση της σταθερότητας του προϊόντος, η οποία κρίθηκε ότι μπορεί δυνητικά να επηρεάσει την αποδέσμευση των δραστικών ουσιών από το προϊόν στον ιστό. Ο αιτών παρουσίασε συγκριτικά δεδομένα ιξώδους της «παλαιάς» και της «νέας» σύνθεσης του Combimox.

Λόγοι άρνησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και αναστολής της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας

Η CVMP έκρινε ότι:

- τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αίτησης δεν καταδεικνύουν ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ των υπό δοκιμή προϊόντων και των προϊόντων αναφοράς είχε τεκμηριωθεί με κατάλληλες μελέτες βιοϊσοδυναμίας
- δεν επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα του Combimox
- δεν τεκμηριώθηκε επαρκώς ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής για το Combimox
- δεν είναι εφικτή, βάσει των υποβληθέντων δεδομένων προς στήριξη της αίτησης, η τεκμηρίωση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Ως εκ τούτου, η CVMP απεφάνθη ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αίτησης δεν συμμορφώνονται προς το άρθρο 13 της οδηγίας 2001/82/EK και εισηγήθηκε την άρνηση της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, καθώς και την αναστολή της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας στο κράτος μέλος αναφοράς. Οι όροι για την άρση της αναστολής παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Λόγοι για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας

Πριν από την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς πρέπει να διασφαλίζει ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

1. Πρέπει να υποβληθούν κατάλληλα κλινικά δεδομένα για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του Combimox Lactating Cow Intramammary Suspension. Πρέπει να εξεταστεί ο σχεδιασμός μη κατωτερότητας σε σχέση με το προϊόν αναφοράς, με ιδιαίτερη προσοχή στην ευαισθησία της ανάλυσης (π.χ. μελέτη τριών σκελών με εικονικό φάρμακο). Το παθογόνο για τον περιορισμό της δόσης είναι το *Staphylococcus aureus* που παράγει πενικιλινάση.
2. Πρέπει να διεξαχθεί μελέτη αποβολής καταλοίπων στο γάλα σύμφωνα με το «Επεξηγηματικό σημείωμα για τον προσδιορισμό των χρόνων αναμονής στο γάλα» (EMA/CVMP/473/98-FINAL).