

Anness I

Lista tal-isem, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott mediċinali veterinarju, speċi li fuqhom għandu jintuża l-prodott, mod ta' amministrazzjoni, perjodi ta' tiżmim, l-applikant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċ fl-Istati Membri

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/ Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla Farmaċewtika	Qawwa	Speċi li fuqhom għandu jintuża l-prodott	Doża rakkomandata, frekwenza u mod ta' amministrazzjoni	Perjodu ta' tiżmim (laħam u ħalib)
L-Awstrija	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit
Il-Belgju	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit
Id-Danimarka	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/ Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla Farmaċewtika	Qawwa	Speċi li fuqhom għandu jintuża l-prodott	Doża rakkomandata, frekwenza u mod ta' amministrazzjoni	Perjodu ta' tiżmim (laħam u ħalib)
	Northern Ireland						
Il-Finlandja	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit
Franza	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit
Il-Portugall	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry,	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda	Mhux stabbilit

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/ Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla Farmaċewtika	Qawwa	Speċi li fuqhom għandu jintuża l-prodott	Doża rakkomandata, frekwenza u mod ta' amministrazzjoni	Perjodu ta' tiżmim (laħam u ħalib)
	Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland					f'intervalli ta' 12-il siegħa	
Spanja	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit
Ir-Renju Unit	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Combisyn Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Laħam: 7 ijiem Ħalib: 60 siegħa

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni(ijiet) għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Combisyn Sospensjoni Intramammarja għal Baqar li Jreddgħu

1. Introduzzjoni

Combisyn Sospensjoni Intramammarja għal Baqar li Jreddgħu (minn hawn 'il quddiem imsejha Combisyn) hija sospensjoni intramammarja li fiha l-amoxicillin (bħala amoxicillin trihydrate), il-clavulanic acid (bħala potassium clavulanate) u l-prednisolone. L-Amoxicillin hija aminopenicillin semi-sintetiku b'attività battericida bi spettro wiesgħa. Il-clavulanic acid, sustanza li tinstab b'mod naturali hija inibitur tal-beta-lactamase u synergista kimika għall-amoxicillin. Il-prednisolone hija kortikosteroid anti-infjammatorju. Combisyn jiġi f'siringi bil-kejl tad-doża bħala sospensjoni żejtnija li tingħata permezz tar-rotta intramammarja. Combisyn huwa maħsub għall-kura tal-mastite fil-baqar li jreddgħu li hija kkawżata mill-patoġeni ewlenin li jinstabu b'mod frekwenti fil-glandola mammarja tal-frat (*Staphylococci*, *Streptococci* u *Escherichia coli*).

Combisyn ġie awtorizzat fir-Renju Unit fit-30 ta' Jannar 2003 skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE. Fi żmien tal-awtorizzazzjoni inizjali, id-diffikultajiet tat-tentattivi biex tintwera l-bijoekwivalenza ta' preparazzjonijiet intramammarji kienu inqas magħrufin u l-prinċipji ġenerali applikati mill-applikant fit-twettiq tal-pakkett ta' studji farmakokinetiċi kienu ġew aċċettati.

L-applikazzjoni ġiet sottomessa lill-Istati Membri Kkonċernati skont il-proċedura ta' rikonossiment reċiproku. Waqt il-proċedura, kien hemm nuqqas ta' qbil bejn l-Istat Membru ta' Referenza u l-Istati Membri Kkonċernati dwar l-applikabilità tat-turija ta' bijoekwivalenza sistemika għal prodott li huwa applikat lokalment u li jaġixxi lokalment, kif ukoll tħassib addizzjonali dwar l-adegwatezza tal-perjodu tal-irtirar propost. L-Istati Membri Kkonċernati kkunsidraw li l-awtorizzazzjoni ta' Combisyn tista' tippreżenta riskju serju potenzjali lis-saħħa tal-bniedem u tal-annimal minħabba li s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ma kinux intwerew b'mod suffiċjenti. Konsegwentement, il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CVMP.

Is-CVMP intalab jaġħti l-opinjoni tiegħu dwar it-tħassib imqajjem mill-Istati Membri Kkonċernati u jikkonkludi dwar il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju għal Combisyn.

2. Valutazzjoni tad-dejta sottomessa

Għall-applikazzjonijiet li saru taħt l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, l-applikant mhuwiex meħtieġ jissottometti r-riżultati tal-provi farmakoloġiċi, tossikoloġiċi u kliniċi. B'appoġġ għal Combisyn, ġew sottomessi studji biex iqabblu l-farmakokinetiċi tal-ħalib u tal-plażma bejn il-prodotti ġeneriċi u dawk ta' referenza. Ġie ppreżentat studju ta' tolleranza biex jevalwa s-sigurtà tal-prodott fuq il-baqar li jreddgħu. Ġew ukoll ipprovduti valutazzjoni tar-riskju għall-utenti u valutazzjoni tar-riskju ambjentali ta' Fażi I.

Saru tliet studji farmakokinetiċi komparattivi b'Combisyn u l-prodott ta' referenza, kollha b'disinn cross-over fuq żewġ perjodi.

- Studju komparattiv tal-plażma li sar biex ikejjel il-konċentrazzjonijiet tal-amoxicillin, clavulanate u tal-prednisolone fil-plażma wara infużjoni intramammarja.
- Studju komparattiv tal-ħalib li sar biex ikejjel il-konċentrazzjonijiet tal-amoxicillin u tal-clavulanic acid fil-ħalib. Dan l-istudju serva wkoll biex jipprovi tagħrif dwar ir-residwi tal-

amoxicillin u tal-clavulanic, imkejla fil-kampjuni tal-ħalib tal-(beżżula)glandola mammarja miksuba f' punti ta' żmien regolari wara l-infużjoni ta' Combisyn u l-prodott ta' referenza.

- Studju komparattiv tal-ħalib li sar biex ikejjel il-koncentrazzjonijiet tal-prednisolone fil-ħalib wara infużjoni intramammarja. Dan l-istudju serva wkoll biex jipprovdi tagħrif dwar ir-residwi ta' din is-sustanza attiva.

Id-dejta tal-plażma wriet li, b'mod ġenerali, l-intervalli ta' fiduċja kienu fil-limiti tal-aċċettazzjoni għall-amoxicillin u għall-prednisolone. Ma setgħu jintlaħqu l-ebda konklużjonijiet għall-clavulanic acid minħabba li l-livelli kienu l-aktar taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni.

Ir-riżultati tal-istudji fuq il-ħalib urew li l-koncentrazzjonijiet tas-sustanzi attivi kienu simili għal dawk tal-prodott ta' referenza wara l-infużjoni intramammarja ta' Combisyn, għalkemm ġie nnutat li kien hemm varjabbiltà konsiderevoli bejn il-glandoli mammarji u bejn l-animali f'kull parametru farmakokinetiku mkejjel.

Kien hemm diskussjoni mis-CVMP dwar l-applikazzjoni tal-istess parametri farmakokinetiċi minn studji klassiċi ta' bijoekwivalenza fuq il-plażma għal dejta komparattiva fil-ħalib. Il-prinċipju ewlieni wara l-bioekwivalenza huwa li jitqabblu r-rata u l-firxa ta' espożizzjoni u għalhekk it-teħid ta' kampjuni ma jistax isir mill-istess kompartment tal-amministrazzjoni u tal-eskrezzjoni. Għalhekk il-linji gwida attwali dwar il-bioekwivalenza ma kinux maħsuba biex jiġu applikati għall-prodotti intramammarji għaliex mhuwiex ċar sa liema punt ċertu profil kinetiku fil-ħalib jikkorelata mal-imġiba fis-sit ta' azzjoni.

Waqt il-preparamenti għall-approċċ użat biex jinvestiga s-similarità f'termini ta' effikaċja għal Combisyn, l-applikant ma wettaqx studji kliniċi komparattivi għaliex kien mistenni li l-provi kliniċi ma kinux sejin ikunu sensitivi biżżejjed biex jinnutaw id-differenzi bejn Combisyn u l-prodott ta' referenza. Barra minn hekk, l-applikant sostna li l-ħalib ma kienx eskluż mil-linji gwida tas-CVMP għat-tweġġ ta' studji ta' bioekwivalenza (referenza f'sezzjoni 5.1 għal "fluwidu bijoloġiku ieħor"). Konsegwentement l-applikant sostna li t-tagħrif farmakokinetiku komparattiv *in vivo* fil-ħalib u l-plażma kien approċċ xieraq għall-investigazzjoni ta' bioekwivalenza għal prodott intramammarju. Is-CVMP ma setax jikkonkludi b'mod pożittiv fuq dan l-approċċ.

L-applikant saħaq ukoll li l-formulazzjoni ta' Combisyn kienet suffiċjentement simili għall-prodott ta' referenza biex tippermetti eżenzjoni mill-ħtieġa li tiġi ppreżentata dejta *in vivo*. Meta mitlub ikompli jsostni din id-dikjarazzjoni, l-applikant ipprovda dejta komparabbli dwar il-karatteristiċi fiżiko-kimiċi tal-prodott, inkluż il-viskożità, id-daqs tal-partikula u d-dissoluzzjoni fil-ħalib, bejn Combisyn u l-prodott ta' referenza. Ġie konkluż li, minkejja li ntweraw li Combisyn kien simili għall-prodott ta' referenza fir-rigward ta' formulazzjoni, id-daqs tal-partikola u l-viskożità, f'dan il-każ dan seta' biss jitqies bħala appoġġ u ma setax jissostitwixxi l-istudji kliniċi biex juru l-effikaċja. B'mod partikulari, id-dejta dwar id-dissoluzzjoni kienu inkonklussivi minħabba l-limitazzjonijiet tad-disinn tal-istudju.

Fir-rigward tar-residwi, id-dejta mill-istudji komparattivi fuq il-ħalib urew li, fil-punt ta' żmien li jikkorrispondi mal-perjodu ta' rtirar propost ta' 60 siegħa, il-kampjuni kollha tal-ħalib mill-glandoli mammarji kellhom konċentrazzjonijiet tal-amoxicillin 'l fuq mill-MRL għall-ħalib (4 µg/kg) u proporzjon tal-kampjuni tal-ħalib kien fihom il-clavulanic acid fi jew 'l fuq mill-MRL għall-ħalib ta' 200 µg/kg. Fl-aħħar punt ta' żmien tat-teħid ta' kampjuni (108 siegħat), nofs il-kampjuni tal-ħalib mill-glandoli mammarji kellhom konċentrazzjonijiet tal-amoxicillin 'l fuq mill-MRL. Il-kampjuni kollha tal-ħalib mill-glandoli mammarji minn 84 siegħa 'l quddiem kellhom konċentrazzjonijiet tal-clavulanic acid taħt l-MRL għall-ħalib. Għall-prednisolone, id-dejta wriet li l-livelli kienu ħafna inqas mill-MRL għall-ħalib ta' 6 µg/kg minn 24 siegħa 'l quddiem.

Bħala riżultat ta' din id-dejta li turi li l-MRL kien inqabeż fil-punti ta' żmien lil hinn mill-perjodu ta' rtirar, l-applikant ippropona perjodu ta' rtirar ġdid ta' 120 siegħa, fuq il-bażi tal-estrapolazzjoni

statistika tad-dejta komparattiva tagħhom fuq il-ħalib. Għe konkluz li s-sett tad-dejta u l-analiżi statistiċi użati biex jestrapolaw il-perjodu ta' rtirar propost għal 120 siegħa kienu żbaljati u ma pprovdewx bażi xierqa fuq xiex jiksbu perjodu ta' rtirar.

Kwistjoni addizzjonali riveduta mis-CVMP kienet it-tibdil fil-formulazzjoni ta' Combisyn waqt l-iżvilupp biex tiżdied l-istabbiltà tal-prodott, li kien identifikat li potenzjalment seta' jaffettwa r-rilaxx tas-sustanzi attivi mill-prodott fit-tessut. L-applikant ippreżenta dejta komparattiva dwar il-viskożità bejn il-formulazzjonijiet il-`qodma' u l-`godda' ta' Combisyn.

Ir-raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Is-CVMP ikkunsidra li:

- id-dejta sottomessa b'appoġġ għal din l-applikazzjoni naqset milli turi li l-bijoequivalenza ntweriet permezz ta' studji xierqa ta' bijodisponibilità bejn it-test u l-prodotti ta' referenza;
- l-effikaċja ta' Combisyn ma kinitx ikkonfermata;
- il-perjodu ta' rtirar propost għal Combisyn ma kienx sostanzjat biżżejjed;
- mhux possibbli, fuq il-bażi tad-dejta sottomessa b'appoġġ għal din l-applikazzjoni, li jiġi stabbilit bilanċ pożittiv tal-benefiċċju-riskju għal dan il-prodott.

Għalhekk is-CVMP ikkonkluda li d-dettalji sottomessi b'appoġġ tal-applikazzjoni ma jikkonformawx mal-Artikolu 13 tad-Direttiva 2001/82/KE u rrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fl-Istati Membri Kkonċernati u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq eżistenti fl-Istat Membru ta' Referenza. Il-*kundizzjonijiet* għat-tneħħija tas-sospensjoni huma elenkati f'Anness III.

Anness III

Ir-raġunijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Qabel it-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, l-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru ta' Referenza trid tiżgura li l-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu ssodisfati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

1. Għandha tiġi pprovduta dejta klinika adegwata biex tikkonferma l-effikaċja ta' Combisyn Sospensjoni Intramammarja għal Baqar li Jreddgħu. Għandu jiġi kkunsidrat disinn ta' non-inferjorità għall-prodott ta' referenza, filwaqt li tingħata attenzjoni partikolari għall-analiżi tas-sensittività (eż. studju bi tliet fergħat ta' kura bi placebo). Il-patoġenu li jillimita d-doża huwa *Staphylococcus aureus* li jipproduci l-peniċillinase.
2. Għandu jsir studju ta' tnaqqis tar-residwi fil-ħalib skont in-'Nota għall-gwida għad-determinazzjoni tal-perjodi ta' rtirar għall-ħalib (EMA/CVMP/473/98-FINALI)