

I LISA

Ravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, keeluaegade, müügiloa taotlejate ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Soovituslik annus, manustamise sagedus ja viis	Keeluaeg (liha ja piim)
Madalmaad	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammaarsu spensioon	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Ei ole kehtestatud
Ühendkuningriik	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammaarsu spensioon	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Lakteerivad veised	Lakteerivatele veistele intramammaarselt manustatav annus, 3 süstlatäit haigestunud udaraveerandi kohta, manustatakse ühekaupa 12-tunniste vahedega.	Liha: 7 ööpäeva Piim: 60 tundi.

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) andmisest keeldumise alused

Lakteerivate veiste intramammaarsuspensiooni Nisamox teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Lakteerivate veiste intramammaarsuspensioon Nisamox (edaspidi Nisamox) on intramammaarsuspensioon, mis sisaldab amoksitsilliini (amoksitsilliintrihiidraadina), klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina) ja prednisolooni. Amoksitsilliin on laiaspektriline bakteritsiidne poolsünteesiline aminopenitsilliin. Organismis looduslikult esinev aine klavulaanhape on beetalaktamaasi inhibiitor ja amoksitsilliini sünergist. Prednisoloon on põletikuvastane kortikosteroid. Nisamoxi turustatakse süstaldes, mis sisaldavad ühikannust õlisuspensioonina intramammaarseks manustamiseks. Nisamox on ette nähtud sageli lehma udaras esinevate peamiste patogeenide (stafülokokid, streptokokid ja bakter *Escherichia coli*) põhjustatud mastiidi raviks lakteerivatel veistel.

Nisamoxile anti Ühendkuningriigis müügiluba 21. veebruaril 2003 vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõikele 1. Esmase müügiloa andmise ajal ei olnud nii hästi teada raskused intramammaarse ravimi bioekvivalentsuse tõendamisel ja taotleja kohaldatud üldpõhimõtted farmakokineetika uuringute tegemisel kiideti heaks.

Asjaomasele liikmesriigile Madalmaadele esitati vastastikuse tunnustamise menetluse raames taotlus. Menetluse käigus tekkis viitelikmesriigi ja asjaomase liikmesriigi vahel lahkarvamus nii paikselt kasutatava paigse toimega ravimi süsteemse bioekvivalentsuse tõendamise kohaldatavuse osas kui ka täiendav probleem väljapakutud keeluaja piisava pikkuse osas. Asjaomased liikmesriigid leidsid, et müügiloa andmine Nisamoxile võib ohustada inim- ja loomatervist, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole piisavalt tõendatud. Seetõttu esitati küsimus arutamiseks veterinaarravimite komiteele.

Veterinaarravimite komiteel paluti esitada oma arvamus Madalmaade tõstatatud probleemide kohta ja teha järeldused Nisamoxi kasulikkuse ja riski suhte kohta.

2. Esitatud andmete hindamine

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohaste taotluste korral ei pea taotleja esitama farmakoloogiliste, toksikoloogiliste ega kliiniliste uuringute tulemusi. Nisamoxi taotluse toetuseks esitati andmed uuringute kohta, kus võrreldi geneerilise ravimi ja võrdlusravimite farmakokineetikat piimas ja plasmas. Esitati taluvusuuringu andmed, et hinnata ravimi ohutust lakteerivatel veistel. Esitati ka andmed kasutajariski hindamise ja keskkonnariski I faasi hindamise kohta.

Nisamoxi ja võrdlusravimit uuriti kolmes võrdlevas farmakokineetika uuringus, mis kõik olid kaheperioodilised risturingud.

- Tehti võrdlev plasmauuring, kus mõõdeti amoksitsilliini, klavulanaadi ja prednisolooni kontsentratsiooni plasmas pärast intramammaarset infundeerimist.
- Tehti võrdlev piimauuring, kus mõõdeti amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsiooni piimas. Selles uuringus koguti ka andmeid amoksitsilliini ja klavulaanhappe jääkide kohta udaraveerandi piimaproovides, mis võeti korrapäraste ajavahemike järel pärast Nisamoxi ja võrdlusravimi infundeerimist.

- Tehti võrdlev piimauuring, kus mõõdeti prednisolooni kontsentratsiooni plasmas pärast intramammaarset infundeerimist. Selles uuringus koguti ka andmeid toimeaine jääkide sisalduse kohta.

Plasma andmed näitasid, et kokkuvõttes oli amoksitsilliini ja prednisolooni usaldusvahemik aktsepteeritavates piirides. Klavulaanhappe osas ei olnud võimalik järeldust teha, sest selle tase oli enamasti määramispiirist madalam.

Piimauuringute tulemused näitasid, et toimeainete kontsentratsioon oli pärast Nisamoxi intramammaarset infundeerimist sarnane võrdlusravimi kontsentratsiooniga, kuid märgiti, et kõikide mõõdetud farmakokineetiliste näitajate puhul esines märkimisväärne udaraveerandite- ja loomadevaheline varieeruvus.

Veterinaarravimite komiteega toimunud arutelu käsitleti samade farmakokineetiliste näitajate mõõtmist nii klassikalistes bioekvivalentsusuuringutes plasmaga kui ka võrdlevates uuringutes piimaga. Bioekvivalentsuse tõendamise põhimõte on võrrelda ekspositsiooni kiirust ja ulatust, mistõttu ei tohi proove võtta samast kohast, kus toimub manustamine ja väljutamine. Seega ei saa kehtivaid bioekvivalentsuse tõendamise suunised kasutada intramammaarsete ravimite korral, sest ei ole selge, mis määral teatud kineetikaprofiil piimas vastab ravimi käitumisele toimekohas.

Nisamoxi efektiivsuse sarnasuse uurimise meetodi valimisel ei olnud taotleja teinud võrdlevaid kliinilisi uuringuid, sest eeldati, et kliinilised uuringud ei ole Nisamoxi ja võrdlusravimi vaheliste erinevuste kindlakstegemiseks piisavalt tundlikud. Lisaks sellele väitis taotleja, et veterinaarravimite komitee suunisega ei välistatud piima kasutamist bioekvivalentsuse uuringute tegemiseks (lõigus 5.1 on viide „teisele bioloogilisele vedelikule”). Seetõttu väitis taotleja, et piimast ja plasmast saadud farmakokineetiliste andmete *in vivo* võrdlemine oli sobiv lähenemine intramammaarse ravimi bioekvivalentsuse uurimiseks. Veterinaarravimite komitee ei saanud lugeda seda lähenemisviisi õigeks.

Lisaks väitis taotleja, et Nisamoxi koostis oli võrdlusravimiga piisavalt sarnane, et vabastada taotleja *in vivo* andmete esitamise nõudest. Kui taotlejal paluti seda väidet põhjendada, esitas taotleja võrdlevad andmed Nisamoxi ja võrdlusravimi füüsikalise-keemiliste omaduste kohta, sealhulgas viskoossuse, osakeste suuruse ja piimas lahustuvuse kohta. Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et vaatamata Nisamoxi võrdlusravimiga sarnasele ravimvormile, osakeste suurusele ja viskoossusele, tuleb seda kõnealusel juhul käsitleda vaid toetava asjaoluna ja see ei asenda efektiivsuse tõendamisel kliinilisi uuringuid. Uuringu ülesehituse puuduste tõttu osutusid ebaselgeks just lahustuvuse andmed.

Ravimijääkide puhul näitasid võrdlevate piimauuringute andmed, et ajahetkel, mis vastas väljapakutud 60-tunnise keeluaja lõpule, ületas amoksitsilliini kontsentratsioon kõikides udaraveerandi piimaproovides ravimijääkide piirnormi piimas (4 µg/kg) ja osa piimaproove sisaldas klavulaanhapet sama palju või rohkem, kui on ravimijääkide piirnorm piimas (200 µg/kg). Viimases proovivõtmise ajapunktis (108 tundi) ületas amoksitsilliini kontsentratsioon ravimijääkide piirnormi pooltes udaraveerandi piimaproovides. Kõikide pärast 84 tundi võetud udaraveerandi piimaproovide klavulaanhappe kontsentratsioon oli väiksem kui ravimijääkide piirnorm piimas. Prednisolooni andmed näitasid, et 24 tunni möödudes oli kontsentratsioon palju väiksem kui ravimijääkide piirnorm piimas (6 µg/kg).

Et andmed näitasid, et keeluaajale järgnevatel ajapunktides ületati ravimijääkide piirnorme, pakkus taotleja välja uue 120-tunnise keeluaja, tuginedes piima võrdlevate näitajate statistilisele ekstrapoleerimise tulemustele. Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et andmekogum ja statistilised analüüsid, mida kasutati väljapakutud keeluaja ekstrapoleerimiseks 120 tunnini, olid ebakorrekted ja ei andnud piisavat põhjendust keeluaja kehtestamiseks.

Veterinaarravimite komitee vaatas läbi ka küsimuse, mis oli seotud Nisamoxi ravimvormi muutmisega ravimi väljatöötamise käigus eesmärgiga suurendada ravimi stabiilsust, mille puhul aga tehti kindlaks,

et see võib mõjutada toimeainete vabanemist ravimist kudedesse. Taotleja esitas Nisamoxi vana ja uue ravimvormi võrdlevad viskoossusandmed.

Müügiloa andmisest keeldumise ja kehtiva müügiloa peatamise alused

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse, et:

- käesoleva taotluse põhjenduseks esitatud andmed ei näidanud, et uuritava ja võrdlusravimi bioekvivalentsus oleks tõendatud nõuetekohastes biosaadavuse uuringutes;
- Nisamoxi efektiivsust ei tõendatud;
- Nisamoxi väljapakutud keeluaeg oli ebapiisavalt põhjendatud;
- käesoleva taotluse põhjenduseks esitatud andmete põhjal ei ole võimalik kindlaks teha ravimi positiivset kasulikkuse ja riski suhet.

Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee, et taotluse põhjenduseks esitatud andmed ei ole kooskõlas direktiivi 2001/82/EÜ artikliga 13, ning soovitas asjaomastes liikmesriikides müügiloa andmisest keelduda ja viiteliikmesriigis kehtiv müügiluba peatada. Müügiloa peatamise lõpetamise alused on esitatud III lisas.

III lisa

Müügiloa peatamise lõpetamise alused

Enne müügiloa peatamise lõpetamist peab viiteliikmesriigi pädev asutus kontrollima, et müügiloa hoidja on täitnud järgmised tingimused:

1. Lakteerivate veiste intramammaarsuspensiooni Nisamox efektiivsuse tõendamiseks tuleb esitada asjakohased kliinilised andmed. Soovitatav on teha võrdlusravimiga samaväärsust tõendav uuring, pöörates erilist tähelepanu uuringu tundlikkusele (nt kolme rühmaga platseebokontrolliga uuring). Annuse piirmäär tuleb kindlaks teha penitsillinaasi tootva patogeeni *Staphylococcus aureus* järgi.
2. Ravimijääkide piimast kadumise uuring tuleb teha vastavalt piima keeluaegade määramise suunisele (*Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk*, EMEA/CVMP/473/98-lõplik).