

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimestä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä, varoajoista, hakijasta ja myyntiluvan haltijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Suosittelut annos, antotiheys ja antoreitti	Varoaika (liha ja maito)
Alankomaat	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammaaris uspensio	Amoksisilliini 200 mg Klavulaanihappo 50 mg Prednisoloni 10 mg	Lypsävä lehmä	Intramammaarinen annostelu lypsävälle lehmälle: 3 ruisketta sairaaseen utareneljännekseen yksitellen 12 tunnin välein	Ei määritetty
Yhdistynyt kuningaskunt a	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammaaris uspensio	Amoksisilliini 200 mg Klavulaanihappo 50 mg Prednisoloni 10 mg	Lypsävä lehmä	Intramammaarinen annostelu lypsävälle lehmälle: 3 ruisketta sairaaseen utareneljännekseen yksitellen 12 tunnin välein	Liha: 7 päivää Maito: 60 tuntia

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan / myyntilupien epäämiselle

Tiivistelmä Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension -valmisteen tieteellisestä arvioinnista

1. Johdanto

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (jäljempänä Nisamox) on intramammaarisuspensio, joka sisältää amoksisilliiniä (amoksisilliinitrihydraattina), klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina) ja prednisolonia. Amoksisilliini on puolisynteettinen aminopenisilliini, jolla on laajakirjoinen bakteereja tappava vaikutus. Klavulaanihappo on luonnossa esiintyvä aine. Se on beetalaktamaasin estäjä ja amoksisilliinin kemiallinen synergisti. Prednisoloni on tulehdusta estävä kortikosteroidi. Nisamoxia on saatavana kerta-annoksia sisältävissä ruiskuissa öljysuspensiona, ja se annetaan intramammaarisesti. Nisamox on tarkoitettu lypsävien lehmien mastiittiin eli utaretulehdukseen, jonka aiheuttavat yleisimmät naudan utareissa esiintyvät bakteerit (*Staphylococci*, *Streptococci* ja *Escherichia coli*).

Nisamox hyväksyttiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa 21. helmikuuta 2003 direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan nojalla. Ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen hetkellä vaikeudet osoittaa intramammaarivalmisteiden biologinen samanarvoisuus eivät olleet kovin hyvin tiedossa, ja hakijan soveltamia yleisiä periaatteita farmakokinetiikkatutkimuksissa pidettiin kokonaisuudessaan hyväksyttävänä.

Hakemus toimitettiin asianosaiseen jäsenvaltioon Alankomaihin keskinäisen tunnustamisen menettelyssä. Menettelyn aikana viitejäsenvaltio ja asianosainen jäsenvaltio olivat eri mieltä systeemisen biologisen samanarvoisuuden osoittamisen soveltuvuudesta paikallisesti käytettäviin ja paikallisesti vaikuttaviin valmisteisiin. Toinen huolenaihe oli ehdotetun varoajan asianmukaisuus. Alankomaat katsoi, että myyntiluvan myöntämisestä Nisamoxille voi aiheutua mahdollinen vakava riski ihmisten ja eläinten terveydelle, koska valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ollut osoitettu riittävästi. Tämän vuoksi asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsittelyyn.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto asianosaisen jäsenvaltion ilmaisemista huolenaiheista ja arvioimaan Nisamoxin hyöty-riskisuhde.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan nojalla tehtyjen hakemusten osalta hakijaa ei vaadita toimittamaan farmakologisten, toksikologisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia. Nisamoxin osalta hakija oli toimittanut tutkimuksia, joissa verrattiin geneerisen valmisteen ja vertailuvalmisteen farmakokinetiikkaa maidossa ja plasmassa. Hakija oli toimittanut myös siedettävyydestutkimuksen valmisteen turvallisuuden arvioimiseksi lypsävillä lehmillä. Lisäksi komitealle toimitettiin käyttäjälle aiheutuvan riskin arviointi sekä vaiheen 1 ympäristöriskien arviointi.

Nisamoxista ja vertailuvalmisteesta tehtiin kolme vertailevaa farmakokineettistä tutkimusta. Kaikissa tutkimuksissa oli kaksi tutkimusjaksoa, ja tutkimusote oli vertaileva (cross-over).

- Vertailevassa plasmatutkimuksessa mitattiin amoksisilliinin, klavulanaatin ja prednisolonin pitoisuuksia plasmassa intramammaarisen infuusion jälkeen.
- Vertailevassa maitotutkimuksessa mitattiin amoksisilliinin ja klavulaanihapon pitoisuuksia maidossa. Tästä tutkimuksesta saatiin tietoa myös amoksisilliinin ja klavulaanihapon

jäämistä mitattuna utareneljännesten maitonäytteistä, joita otettiin säännöllisissä aikapisteissä Nisamox- ja vertailuvalmisteinfuusioiden jälkeen.

- Vertailevassa maitotutkimuksessa mitattiin prednisolonin pitoisuuksia maidossa intramammaarisen infuusion jälkeen. Tutkimuksesta saatiin tietoa myös tämän vaikuttavan aineen jäämistä.

Plasmatiedot osoittavat, että luottamusvälit olivat kaiken kaikkiaan hyväksyttävän rajoissa amoksisilliinin ja prednisolonin osalta. Klavulaanihapon osalta päätelmiä ei voitu tehdä, koska pitoisuudet olivat enimmäkseen alle kvantitointirajan.

Maitotutkimusten tulokset osoittivat, että vaikuttavien aineiden pitoisuudet intramammaarisen Nisamox-infuusion jälkeen olivat samat kuin vertailuvalmisteeseen, joskin utareneljännesten ja eläinten välinen vaihtelu todettiin huomattavaksi kussakin mitatussa farmakokineettisessä parametrissa.

Eläinlääkekomiteassa keskusteltiin klassisissa biologisen samanarvoisuuden plasmatutkimuksissa käytettävien samojen farmakokineettisten parametrien soveltamisesta vertaileviin tietoihin maidon osalta. Biologisen samanarvoisuuden peruserätyksenä on verrata altistumisen määrää ja laajuutta, joten näytteitä ei voida ottaa samasta kohdasta, johon lääkevalmistetta annostellaan ja jonka kautta sitä erittyy pois. Näin ollen nykyisiä biologista samanarvoisuuden tutkimista koskevia ohjeita ei tarkoitettu sovellettavaksi intramammaarisiin valmisteisiin, koska on epäselvää, missä määrin tietty kineettinen profiili maidossa korreloi valmisteeseen käyttäytymiseen sen vaikutuspaikassa.

Laatiessaan samanarvoisuuden tutkimuksessa käytettävää lähestymistapaa Nisamoxin tehokkuuden osalta hakija ei ollut suunnitellut tekevänsä vertailevia kliinisiä tutkimuksia, koska oli oletettu, että kliiniset tutkimukset eivät olisi riittävän herkkiä Nisamoxin ja vertailuvalmisteeseen välisten erojen havaitsemiseksi. Lisäksi hakija väitti, ettei maitoa ollut suljettu pois eläinlääkekomitean biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia koskevista ohjeista (viittaus kohdan 5.1 mainintaan "other biological fluid" [muu biologinen neste]). Näin ollen hakija katsoi, että vertailevia farmakokineettisiä tietoja *in vivo* maidon ja plasman osalta oli pidettävä asianmukaisena lähestymistapana intramammaarisen valmisteeseen biologisen samanarvoisuuden tutkimisessa. Eläinlääkekomitea ei voinut tehdä myönteistä päätelmää tästä lähestymistavasta.

Lisäksi hakija väitti, että Nisamoxin koostumus oli riittävän samanlainen kuin vertailuvalmisteeseen, millä hakija perusteli sitä, miksi *in vivo* -tietoja ei ollut tarpeen toimittaa. Pyydettyä lisäperusteluita tälle väitteelle hakija toimitti vertailevia tietoja Nisamoxin ja vertailuvalmisteeseen fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista, kuten viskositeetista, hiukkaskoosta ja liukenemisestä maitoon. Eläinlääkekomitea katsoi, että vaikka Nisamoxin oli osoitettu olevan vertailuvalmisteeseen kaltainen koostumuksen, hiukkaskoon ja viskositeetin osalta, tätä voidaan pitää kuitenkin vain tukea antavana tietona, mikä ei korvaa kliinisiä tutkimuksia tehon osoittamiseksi. Etenkään liukenemistiedoista ei voitu tehdä päätelmiä tutkimusasetelman rajoitusten vuoksi.

Lääkeainejäämien osalta vertailevista maitotutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että ehdotettua varoaikaa (60 tuntia) vastaavassa aikapisteessä kaikkien utareneljännesten maitonäytteiden amoksisilliinipitoisuudet olivat suuremmat kuin maidolle sallittu MRL-arvo (4 µg/kg). Osassa maitonäytteistä klavulaanihappopitoisuus oli maidolle sallittu MRL-arvo (200 µg/kg) tai sen yli. Viimeisen näytteenoton aikapisteessä (108 tuntia) utareneljännesten maitonäytteistä puolessa oli MRL-arvoa suuremmat amoksisilliinipitoisuudet. Kaikkien utareneljännesten maitonäytteissä klavulaanihappopitoisuudet olivat maidon MRL-arvoa pienemmät 84 tunnin aikapisteen jälkeen. Prednisolonin osalta tiedot osoittivat, että pitoisuudet olivat paljon maidon MRL-arvoa (6 µg/kg) pienemmät 24 tunnin jälkeen.

Näiden tietojen perusteella MRL-arvo ylittyi aikapisteissä, jotka ulottuivat varoaikaa pitemmälle. Sen vuoksi hakija ehdotti uudeksi varoajaksi 120 tuntia, joka perustui pitoisuuksia maidossa koskevien

vertailevien tietojen tilastolliseen ekstrapolointiin. Komitea piti ehdotetun 120 tunnin varoajan ekstrapolointiin käytettyjä tietoja ja tilastollisia analyyseja puutteellisina, eivätkä ne tarjonneet riittävää perustaa varoajan määrittämiselle.

Toinen eläinlääkekomitean arvioima seikka oli muutos Nisamoxin koostumuksessa, kun valmistetta kehitettiin stabiiluden lisäämiseksi. Tällä havaittiin olevan mahdollinen vaikutus vaikuttavien aineiden vapautumiseen valmisteesta kudokseen. Hakija esitti vertailevia viskositeettitietoja Nisamoxin "vanhasta" ja "uudesta" koostumuksesta.

Perusteet myyntilupien epäämiselle ja nykyisen myyntiluvan peruuttamiselle

Eläinlääkekomitea katsoi, että

- hakemuksen tueksi toimitetut tiedot eivät vahvista, että biologinen samanarvoisuus olisi osoitettu asianmukaisin testi- ja vertailuvalmisteiden välisin biologista hyötyosuutta koskevin tutkimuksin
- Nisamoxin tehokkuutta ei vahvistettu
- Nisamoxin ehdotetun varoajan perusteet olivat riittämättömät
- tämän hakemuksen tueksi toimitettujen tietojen perusteella ei ollut mahdollista määrittää suotuisaa hyöty-riskisuhdetta tälle valmisteelle.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että hakemuksen tueksi toimitetut tiedot eivät ole direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan mukaisia, ja suositteli myyntiluvan epäämistä asianosaisessa jäsenvaltiossa sekä nykyisen myyntiluvan peruuttamista viitejäsenvaltiossa. Peruutuksen kumoamista koskevat ehdot on esitetty liitteessä III.

LIITE III

Perusteet myyntiluvan peruutuksen kumoamiselle

Ennen kuin myyntiluvan peruutus voidaan kumota, viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

1. Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension -lääkevalmisteen tehon vahvistamiseksi on toimitettava asianmukaisia kliinisiä tietoja. On harkittava sellaista tutkimusta, jossa osoitetaan, ettei valmiste ole huonompi viitevalmisteeseen nähden (non-inferiority) kiinnittäen erityistä huomiota määritysherkkyyteen (esimerkiksi kolmihaarainen tutkimus, joka sisältää lumelääkkeen). Annosta rajoittava taudinaiheuttaja on *Staphylococcus aureus*, joka tuottaa penisillinaasia.
2. Lääkeainejäämien poistumista maidosta koskeva tutkimus on tehtävä maitoa koskevien varoaikojen määrittämisestä annetun ohjeen ("Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk", EMEA/CVMP/473/98-FINAL) mukaisesti.