

I. melléklet

Megnevezés, gyógyszerforma, az állatgyógyászati készítmény hatáserőssége, állatfajok, alkalmazási mód, élelmezés-egészségügyi várakozási idők, kérelmező és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának listája a tagállamokban

EU / EGT- tagállam	Kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Ajánlott adag, az alkalmazás gyakorisága és módja	Élelmezés- egészségügyi várakozási idő (hús és tej)
Hollandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Észak-Írország	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammális szuszpenzió	200 mg amoxicillin 50 mg klavulánsav 10 mg prednizolon	Laktáló szarvasma rha	Intramammális alkalmazás laktáló szarvasmarhákánál, az adagolás gyakorisága: mindegyik érintett negyedbe 3 fecskendő tartalmát kell beadni egyenként, 12 órás időközönként.	Nincs meghatározva
Egyesült Királyság	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Észak-Írország	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammális szuszpenzió	200 mg amoxicillin 50 mg klavulánsav 10 mg prednizolon	Laktáló szarvasma rha	Intramammális alkalmazás laktáló szarvasmarhákánál, az adagolás gyakorisága: mindegyik érintett negyedbe 3 fecskendő tartalmát kell beadni egyenként, 12 órás időközönként.	Hús: 7 nap Tej: 60 óra

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) elutasításának indoklása

A Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (a továbbiakban: Nisamox) egy amoxicillint (amoxicillin-trihidrát formájában), klavulánsavat (kálium-klavulanát formájában) és prednizolont tartalmazó intramammális szuszpenzió. Az amoxicillin egy félszintetikus aminopenicillin széles spektrumú baktericid hatással. A klavulánsav, ami egy természetesen előforduló vegyület, béta-laktamáz-gátló, és kémiai szinergizmust mutat az amoxicillinnel. A prednizolon egy gyulladásgátló kortikoszteroid. A Nisamox kisserelés egységadagos fecskendő, amely olajos szuszpenziót tartalmaz intramammális alkalmazásra. A Nisamox laktáló tehenek esetében a tőgyben gyakran előforduló főbb kórokozók (*Staphylococcusok*, *Streptococcusok* és *Escherichia coli*) okozta mastitis kezelésére szolgál.

A Nisamox-ot az Egyesült Királyságban 2003. február 21-én engedélyezték a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján. Az első engedélyezés időpontjában az intramammális készítmények biológiai egyenértékűségének bizonyítási nehézségei kevésbé voltak ismertek, és a kérelmező által a farmakokinetikai vizsgálatok lefolytatása során alkalmazott általános alapelveket elfogadták.

A kérelmet az érintett tagállamban, Hollandiában a kölcsönös elismerési eljárás keretében nyújtották be. Az eljárás során nem volt egyetértés a referencia-tagállam és az érintett tagállam között a helyileg alkalmazott, helyileg ható készítmény szisztémás biológiai egyenértékűségére vonatkozó bizonyítás alkalmazhatóságát illetően, valamint további kételyek merültek fel a kérelmezett élelmiszer-egészségügyi várakozási idő megfeleltetésének tekintetében is. Hollandia úgy vélte, hogy a Nisamox engedélyezése komoly potenciális kockázatot jelenthet az emberi és állati egészségre, mivel a készítmény biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták kielégítően. Ezért az ügyet az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) elé terjesztették.

A CVMP-t felkérték, hogy véleményezze a Hollandia által felvetett aggályokat, és döntsön a Nisamox előny-kockázat arányáról.

2. A benyújtott adatok értékelése

A 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti kérelmek esetében a kérelmező nem köteles benyújtani farmakológiai, toxikológiai és klinikai vizsgálatok eredményeit. A Nisamox előnyének alátámasztására olyan vizsgálatok adatait nyújtották be, amelyek során a tejben és a plazmában kapott farmakokinetikai adatokat hasonlították össze a generikus és referenciakészítmények között. Egy tolerancia vizsgálatot mutattak be a készítmény biztonságosságának értékelésére laktáló tehenek esetében. Egy felhasználói kockázatelemzést és egy I. fázisú környezeti kockázatelemzést is benyújtottak.

A Nisamox-szal és a referenciakészítménnyel három összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, melyek mindegyike két periódusos keresztezéses elrendezésű volt.

- Végeztek egy összehasonlító plazmavizsgálatot az intramammális infúzió beadása után elért amoxicillin, klavulánsav és prednizolon plazmakoncentrációk mérésére.
- Az amoxicillin és a klavulánsav tejben elért koncentrációjának mérésére összehasonlító tejtízvizsgálatot végeztek. Ez a vizsgálat volt hivatott arra is, hogy adatokat szolgáltatson a

Nisamox és a referenciakészítmény infúzióját követően a megfelelő tőgynegyedből rendszeres időpontokban levett tejmintákban mérhető amoxicillin és klavulánsav maradványairól.

- Intramammális infúziót követően a prednizolon tejben mérhető koncentrációinak mérésére összehasonlító tejvizsgálatot végeztek. Ez a vizsgálat volt hivatott arra is, hogy adatokat szolgáltatson e hatóanyag maradványairól.

A plazmaadatok azt mutatták, hogy az amoxicillinre és a prednizolonra vonatkozó konfidencia-intervallumok összességében az elfogadható határértékeken belül voltak. A klavulánsavra vonatkozóan nem lehetett következtetéseket levonni, mert annak koncentrációja többnyire a kimutathatósági határérték alatt volt.

A tejjel végzett vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a Nisamox intramammális infúzióját követően a hatóanyagok koncentrációi a referenciakészítményéhez hasonlóak voltak, ugyanakkor azt is megjegyezték, hogy mindegyik mért farmakokinetikai paraméter esetében jelentős volt a tőgynegyedek közötti és állatok közötti variabilitás.

A CVMP vitát folytatott arról, hogy a tejre vonatkozóan kapott összehasonlító adatokra alkalmazhatók-e ugyanazok a farmakokinetikai paraméterek, mint a plazmával végzett klasszikus biológiai egyenértékűségi vizsgálatok esetében. A biológiai egyenértékűség mögötti fő alapelv az expozíció ütemének és mértékének összehasonlítása, ezért a mintavétel nem végezhető ugyanabból a kompartmentből, mint ahol a beadás és a kiválasztás történik. A biológiai egyenértékűsége vonatkozóan jelenleg érvényben lévő iránymutatásokat nem arra szánták, hogy azok intramammális készítményekre is alkalmazhatók legyenek, mivel nem tisztázott, hogy a tejben mért bizonyos kinetikai profil mennyiben korrelál a hatás helyén tapasztalható viselkedéssel.

A kérelmező nem végzett összehasonlító klinikai vizsgálatokat, amikor a Nisamox hatásossága tekintetében a hasonlóság vizsgálatára alkalmazott módszert kidolgozta, mivel arra számított, hogy a klinikai vizsgálatok nem lennének eléggé érzékenyek a Nisamox és a referenciakészítmény közötti különbségek kimutatására. A kérelmező továbbá azt hangsúlyozta, hogy a tej is szerepel a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok lefolytatására vonatkozó CVMP-iránymutatásban (utalás az 5.1 pontban „egyéb biológiai folyadék”). A kérelmező tehát azzal érvelt, hogy a tejből és a plazmából származó *in vivo* összehasonlító farmakokinetikai adatok megfelelően alkalmazhatók az intramammális készítmények biológiai egyenértékűségének vizsgálatára. Erről a megközelítésről a CVMP nem tudott kedvező választ adni.

A kérelmező továbbá azt állította, hogy a Nisamox formulációja eléggé hasonló a referenciakészítményéhez ahhoz, hogy az *in vivo* adatok bemutatását mellőzni lehessen. Amikor a kérelmezőt állításának további alátámasztására kérték, összehasonlító adatokat szolgáltatott a Nisamox és a referenciakészítmény fizikai-kémiai jellemzőiről, beleértve a viszkozitást, a részecskeméretet és a tejben való kioldódást. Megállapították, hogy bár a Nisamox hasonlóan bizonyult a referenciakészítményhez a formuláció, a részecskeméret és a viszkozitás tekintetében, ebben az esetben azonban ez csak alátámasztó adatnak tekinthető, és nem helyettesítheti a hatásosságot igazoló klinikai vizsgálatokat. A vizsgálat felépítéséből adódó korlátok miatt a kioldódási adatok különösen következtelenek voltak.

A maradékanyagokat illetően a tejjel végzett összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy a kérelemben szereplő 60 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időnek megfelelő időpontban minden tőgynegyedből származó tejminta amoxicillinkoncentrációja meghaladta a tejre vonatkozó maximális maradékanyag-határértéket (4 µg/kg), a klavulánsav koncentrációja pedig a tejminták egy részében megegyezett a 200 µg/kg-os maximális maradékanyag-határértékkel vagy meghaladta azt. Az utolsó mintavételi időpontban (108. óra) az amoxicillinkoncentráció a tőgynegyedekből származó tejminták

felében a maximális maradékanyag-határérték feletti volt. 84 óra elteltével az összes tőgynegyedből származó tejminták klavulánsav-koncentrációja a tejre vonatkozó maximális maradékanyag-határérték alatt volt. A prednizolon esetében azt mutatták az adatok, hogy a koncentrációk 24 óra eltelte után jóval a tej 6 µg/kg-os maximális maradékanyag-határértéke alatt voltak.

Mivel az adatok azt mutatták, hogy a koncentrációk az élelmezés-egészségügyi várakozási időn túli időpontokban meghaladták a maximális maradékanyag-határértékeket, ezért a kérelmező új, 120 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt kérelmezett a tejre vonatkozó összehasonlító adatok statisztikai extrapolálása alapján. Megállapították, hogy a kérvényezett 120 órás élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolálásához alkalmazott adatok és statisztikai elemzések hibásak voltak, és nem nyújtottak megfelelő alapot ahhoz, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meg lehessen határozni.

A CVMP által vizsgált további probléma a fejlesztés során a készítmény stabilitásának fokozása érdekében a Nisamox formulációjában eszközölt változtatás volt, amelyről megállapították, hogy potenciálisan befolyásolhatja a hatóanyagok felszabadulását a készítményből a szövetekbe. A kérelmező a viszkozitásra vonatkozóan bemutatta a Nisamox „rég” és „új” formulációja közötti összehasonlító adatokat.

A forgalomba hozatali engedély elutasításának és a meglévő forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének indoklása

A CVMP úgy ítélte meg, hogy:

- a kérelem alátámasztására benyújtott adatok nem bizonyították, hogy a vizsgált és a referenciakészítmény közötti biológiai egyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták volna;
- a Nisamox hatásosságát nem igazolták;
- a Nisamox-ra vonatkozóan kérelmezett élelmezés-egészségügyi várakozási időt nem támasztották alá megfelelően;
- a kérelem alátámasztására benyújtott adatok alapján a készítményre vonatkozóan nem lehet pozitív előny-kockázat profilt megállapítani.

A CVMP ezért azt a következtetést vonta le, hogy a kérelem alátámasztására benyújtott anyagok nem felelnek meg a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének, és az érintett tagállamban a forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítását, valamint a referencia-tagállamban a meglévő forgalomba hozatali engedély felfüggesztését javasolta. A felfüggesztés feloldására vonatkozó feltételeket a III. melléklet tartalmazza.

III. melléklet

A forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének feloldására vonatkozó indoklás

A forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének feloldása előtt a referencia-tagállam nemzeti illetékes hatóságának meg kell győződnie arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja teljesítette az alábbi feltételeket:

1. Megfelelő klinikai adatokat kell benyújtani a Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension hatásosságának igazolására. Megfontolandó a referenciakészítményt alapul vevő, a kisebb hatásosság kizárását célzó vizsgálati elrendezés, különös tekintettel az assay érzékenységre (például háromkarú vizsgálat placebóval). A dóziskorlátozó kórokozó a penicillináztermelő *Staphylococcus aureus*.
2. Maradékanyag-kiürülési vizsgálatot kell végezni „A tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározásának iránymutatásai” (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) szerint.