

Allegato I

Elenco dei nomi, forma farmaceutica, dosaggio del medicinale veterinario, specie animali, via di somministrazione, periodi di sospensione, richiedente e titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente / Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggi	Specie animali	Dose raccomandata, frequenza e via di somministrazione	Periodo di sospensione (carne e latte)
Paesi Bassi	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensione intramammaria	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Bovine in lattazione	Somministrazione intramammaria a bovine in lattazione a un'intensità di dose di 3 siringhe per ogni quarto infetto somministrate singolarmente a intervalli di 12 ore	Non definito
Regno Unito	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensione intramammaria	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Bovine in lattazione	Somministrazione intramammaria a bovine in lattazione a un'intensità di dose di 3 siringhe per ogni quarto infetto somministrate singolarmente a intervalli di 12 ore	Carne: 7 giorni Latte: 60 ore

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per il rifiuto del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sintesi generale della valutazione scientifica di Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Introduzione

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (in prosieguo Nisamox) è una sospensione intramammaria contenente amoxicillina (come amoxicillina triidrato), acido clavulanico (come potassio clavulanato) e prednisolone. L'amoxicillina è un'aminopenicillina semisintetica con attività battericida ad ampio spettro. L'acido clavulanico, una sostanza naturale, è un inibitore della beta-lattamasi e sinergizzante chimico per l'amoxicillina. Il prednisolone è un corticosteroide antinfiammatorio. Nisamox si presenta in siringhe monodose come sospensione oleosa da somministrare per via intramammaria. Nisamox è destinato al trattamento di mastiti nelle bovine in lattazione causate dai principali patogeni che colpiscono comunemente la mammella bovina (*Staphylococci*, *Streptococci* ed *Escherichia coli*).

Nisamox è stato autorizzato nel Regno Unito il 21 febbraio 2003 ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE. All'epoca dell'autorizzazione iniziale erano meno note le difficoltà inerenti alla dimostrazione della bioequivalenza dei preparati intramammaria e sono stati accettati i principi generali applicati dal richiedente nello svolgimento del relativo pacchetto di studi farmacocinetici.

La domanda di autorizzazione è stata presentata allo Stato membro interessato, i Paesi Bassi, nel quadro della procedura di mutuo riconoscimento. Nel corso della procedura è emerso un disaccordo tra lo Stato membro di riferimento e lo Stato membro interessato in merito all'applicabilità della dimostrazione della bioequivalenza sistemica per un prodotto che viene applicato ed è attivo localmente; inoltre sono stati manifestati timori circa l'adeguatezza del periodo di sospensione proposto. I Paesi Bassi ritenevano che l'autorizzazione di Nisamox potesse presentare un grave rischio potenziale per la salute umana e animale poiché la sicurezza e l'efficacia del prodotto non erano state sufficientemente dimostrate. Di conseguenza, la questione è stata deferita al CVMP.

Il CVMP è stato invitato a fornire un parere in merito alle preoccupazioni sollevate dai Paesi Bassi e a trarre conclusioni sul rapporto rischi/benefici per Nisamox.

2. Valutazione dei dati forniti

Per le domande presentate ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle sperimentazioni farmacologiche, tossicologiche e cliniche. A sostegno di Nisamox, sono stati presentati studi mirati al confronto della farmacocinetica di latte e plasma tra il prodotto generico e il prodotto di riferimento. È stato presentato uno studio della tolleranza per valutare la sicurezza del prodotto nelle bovine in lattazione. Inoltre, sono state fornite una valutazione dei rischi per gli utilizzatori e una valutazione dei rischi ambientali di fase I.

Sono stati effettuati tre studi comparativi farmacocinetici su Nisamox e il prodotto di riferimento, ciascuno con una configurazione incrociata di due periodi.

- È stato svolto uno studio comparativo sul plasma per misurare le concentrazioni di amoxicillina, clavulanato e prednisolone nel plasma in seguito all'infusione intramammaria.
- È stato effettuato uno studio comparativo sul latte per misurare le concentrazioni di amoxicillina e acido clavulanico nel latte. Questo studio è servito anche a fornire dati sui

residui di amoxicillina e clavulanico misurati nei campioni di latte del quarto (di mammella) ottenuti a intervalli regolari in seguito all'infusione di Nisamox e del prodotto di riferimento.

- È stato effettuato uno studio comparativo sul latte per misurare le concentrazioni di prednisolone nel latte in seguito all'infusione intramammaria. Questo studio è servito anche a fornire dati sui residui di questa sostanza attiva.

I dati relativi al plasma hanno indicato che, nel complesso, gli intervalli di confidenza rientravano nei limiti di accettazione per l'amoxicillina e il prednisolone. Non è stato possibile trarre conclusioni per l'acido clavulanico poiché i livelli erano perlopiù inferiori al limite di quantificazione.

I risultati degli studi sul latte hanno dimostrato che le concentrazioni delle sostanze attive erano simili a quelle del prodotto di riferimento in seguito all'infusione intramammaria di Nisamox, benché sia stata osservata una notevole variabilità tra quarti e tra individui in ciascuno dei parametri farmacocinetici misurati.

Il CVMP ha discusso sull'applicazione degli stessi parametri farmacocinetici derivanti dai tradizionali studi di bioequivalenza sul plasma ai dati comparativi relativi al latte. Il principio fondamentale alla base della bioequivalenza è il confronto della velocità e della quantità dell'esposizione, perciò non è possibile effettuare il campionamento a partire dallo stesso compartimento della somministrazione e dell'escrezione. Le attuali linee guida sulla bioequivalenza non erano infatti destinate all'applicazione ai prodotti intramammari in quanto non è chiaro in quale misura un determinato profilo cinetico nel latte si colleghi al comportamento nella zona di azione.

Nell'elaborare l'approccio usato per esaminare la similarità in termini di efficacia per Nisamox, il richiedente non aveva condotto studi clinici comparativi poiché si riteneva che le sperimentazioni cliniche non avrebbero avuto sufficiente sensibilità per rilevare le differenze tra Nisamox e il prodotto di riferimento. Inoltre, il richiedente sosteneva che il latte non era escluso dalle linee guida del CVMP per lo svolgimento di studi di bioequivalenza (riferimento nella sezione 5.1 a "altro fluido biologico"). Di conseguenza, il richiedente sosteneva che l'approccio dei dati farmacocinetici comparativi *in vivo* nel latte e nel plasma era adeguato ai fini dell'esame della bioequivalenza per un prodotto intramammario. Il CVMP non ha potuto trarre conclusioni favorevoli su questo approccio.

Il richiedente affermava inoltre che la formulazione di Nisamox era sufficientemente simile al prodotto di riferimento per consentire un esonero dall'obbligo di presentare dati *in vivo*. Quando gli è stato chiesto di comprovare ulteriormente questa affermazione, il richiedente ha fornito dati comparativi sulle caratteristiche fisico-chimiche del prodotto, comprendenti viscosità, dimensioni delle particelle ed escrezione nel latte, tra Nisamox e il prodotto di riferimento. È stato concluso che, sebbene Nisamox si sia dimostrato simile al prodotto di riferimento per quanto riguarda la formulazione, le dimensioni delle particelle e la viscosità, tale dimostrazione può essere considerata comprovante solo in questo caso e non può sostituire studi clinici per dimostrare l'efficacia. In particolare i dati relativi all'escrezione nel latte non erano probanti a causa di limitazioni della concezione dello studio.

Riguardo ai residui, i dati derivanti dagli studi comparativi sul latte indicavano che, nel momento corrispondente al periodo di sospensione proposto di 60 ore, i campioni di latte di tutti i quarti presentavano concentrazioni di amoxicillina superiori all'LMR per il latte (4 µg/kg) e una parte dei campioni di latte conteneva acido clavulanico a livelli pari o superiori all'LMR per il latte (200 µg/kg). Al momento dell'ultimo campionamento (108 ore), metà dei campioni di latte dei quarti presentava concentrazioni di amoxicillina superiori all'LMR. I campioni di latte di tutti i quarti a partire da 84 ore presentavano concentrazioni di acido clavulanico inferiori all'LMR per il latte. Per il prednisolone, i dati hanno indicato che i livelli erano decisamente al di sotto dell'LMR per il latte, di 6 µg/kg, a partire da 24 ore.

In conseguenza alla dimostrazione emersa da questi dati che l'LMR veniva superato anche dopo il periodo di sospensione, il richiedente ha proposto un nuovo periodo di sospensione di 120 ore, basato su un'estrapolazione statistica dei dati comparativi per il latte. È stato concluso che l'insieme di dati e le analisi statistiche usati per estrapolare il periodo di sospensione proposto di 120 ore erano difettosi e non fornivano una base adeguata per decidere un periodo di sospensione.

Un'ulteriore questione esaminata dal CVMP riguardava un cambiamento apportato alla formulazione di Nisamox nel corso del suo sviluppo, per aumentare la stabilità del prodotto, che è stato considerato tale da influire potenzialmente sul rilascio delle sostanze attive dal prodotto al tessuto. Il richiedente ha presentato dati comparativi sulla viscosità tra la "vecchia" e la "nuova" formulazione di Nisamox.

Motivi per il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la sospensione dell'autorizzazione già rilasciata

Il CVMP ha considerato che:

- i dati forniti a sostegno della domanda di autorizzazione non hanno indicato che la bioequivalenza sia stata dimostrata da studi appropriati sulla biodisponibilità tra il prodotto in esame e il prodotto di riferimento;
- l'efficacia di Nisamox non è stata confermata;
- il periodo di sospensione proposto per Nisamox non è stato sufficientemente motivato;
- non è possibile, sulla base dei dati forniti a sostegno di questa domanda di autorizzazione, stabilire un rapporto positivo rischi/benefici per questo prodotto.

Il CVMP ha pertanto concluso che i particolari forniti a sostegno della domanda di autorizzazione non sono conformi all'articolo 13 della direttiva 2001/82/CE e ha raccomandato il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato e la sospensione dell'autorizzazione già rilasciata nello Stato membro di riferimento. Le condizioni per la revoca della sospensione sono indicate nell'Allegato III.

Allegato III

Condizioni per la revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Prima della revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente dello Stato membro di riferimento deve assicurare l'adempimento, da parte del titolare dell'autorizzazione, delle seguenti condizioni:

1. Devono essere forniti dati clinici atti a confermare l'efficacia di Nisamox sospensione intramammaria per bovine in lattazione. Deve essere presa in considerazione una metodologia di non-inferiorità al prodotto di riferimento, con particolare attenzione alla sensibilità del saggio (per es. uno studio a tre bracci con placebo). Il patogeno per la definizione del limite di dose è lo *Staphylococcus aureus* che produce penicillasi.
2. Deve essere condotto uno studio della deplezione residuale nel latte conformemente alla "Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk" (Linee guida per la determinazione dei periodi di sospensione per il latte) (EMA/CVMP/473/98-def.).