

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, paskirties gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, išlaukų, pareiškėjų ir rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES / EEE	Pareiškėjas/ Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšys	Rekomenduojama dozė, naudojimo dažnis ir būdas	Išlauka (mėsai ir pienui)
Nyderlandai	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramaminė suspensija	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Pieningi galvijai	Sušvirkščiams į tešmenį pieningiems galvijams: dozę vienam pažeistam tešmens ketvirčiui sudaro trys švirkštai, kurie sušvirkščiami po vieną su 12 valandų pertraukomis	Nenustatyta
Jungtinė Karalystė	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramaminė suspensija	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Pieningi galvijai	Sušvirkščiams į tešmenį pieningiems galvijams: dozę vienam pažeistam tešmens ketvirčiui sudaro trys švirkštai, kurie sušvirkščiami po vieną su 12 valandų pertraukomis	Mėsai: 7 paros Pienui: 60 valandų

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas atsisakyti suteikti rinkodaros teisę (-es)

Bendra Nisamox Lactating Cow intramaminės suspensijos mokslinio įvertinimo santrauka

1. Įvadas

Nisamox Lactating Cow intramaminė suspensija (toliau – Nisamox) – tai intramaminė suspensija, kurios sudėtyje yra amoksicilino (amoksicilino trihidrato pavidalu), klavulano rūgšties (kalio klavulanato pavidalu) ir prednizolono. Amoksicilinas yra pusiau sintetinis, plataus antimikrobinio poveikio aminopenicilinas. Klavulano rūgštis – natūraliai aptinkama medžiaga – yra beta laktamazės inhibitorius ir amoksicilino cheminis sinergiklis. Prednizolonas yra priešuždegiminis kortikosteroidas. Nisamox tiekiamas vienkartinės dozės švirkštais kaip intramaminė aliejinė suspensija. Nisamox skirtas pieningoms karvėms, sergančioms mastitu, kurį sukelia pagrindiniai karvių tešmenyje paprastai aptinkami patogenai (*Staphylococci*, *Streptococci* ir *Escherichia coli*).

2003 m vasario 21 d. Jungtinėje Karalystėje pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį suteikta Nisamox rinkodaros teisė. Suteikiant pradinę rinkodaros teisę mažiau žinota apie sunkumus, susijusius su pastangomis įrodyti intramaminių preparatų biologinę atitiktį, ir atliekant farmakokinetikos tyrimus pareiškėjo taikyti bendrieji principai buvo priimti.

Paraiška susijusiai valstybei narei Nyderlandams pateikta pagal savitarpio pripažinimo procedūrą. Taikant procedūrą referencinė valstybė narė ir susijusios valstybės narės nesutarė, ar tinka pateikti vietiskai vartojamo, vietinio veikimo vaisto sisteminės biologinės atitikties įrodymus, taip pat dėl siūlomos išlaukos tinkamumo. Nyderlandai manė, kad patvirtintas Nisamox gali kelti rimtą pavojų žmonių ir gyvūnų sveikatai, nes vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymų nepakanka. Todėl šis klausimas perduotas svarstyti CVMP.

CVMP paprašyta pateikti nuomonę dėl Nyderlandų iškeltų abejonių ir padaryti išvadas dėl Nisamox naudos ir rizikos balanso.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Pateikiant paraiškas pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį pareiškėjui nereikia pateikti farmakologinių, toksikologinių ir klinikinių tyrimų rezultatų. Siekiant įrodyti Nisamox biologinę atitiktį pateikti tyrimai, kuriuose lyginama generinio ir referencinio vaistų farmakokinetika piene ir plazmoje. Pateiktas toleravimo tyrimas, kuriuo siekta įvertinti vaisto saugumą pieningoms karvėms. Taip pat pateiktas naudotojų rizikos vertinimas ir I etapo rizikos aplinkai vertinimas.

Atlikti trys lyginamieji Nisamox ir referencinio vaisto farmakokinetikos tyrimai – visi trys buvo dviejų laikotarpių tyrimai su mišria tyrimo struktūra.

- Siekiant nustatyti amoksicilino, klavulanato ir prednizolono koncentracijas plazmoje po intramaminės infuzijos atliktas lyginamasis plazmos tyrimas.
- Siekiant nustatyti amoksicilino ir klavulano rūgšties koncentracijas piene atliktas lyginamasis pieno tyrimas. Atlikus šį tyrimą taip pat gauti duomenys apie amoksicilino ir klavulano rūgšties likučius, kurie nustatyti (tešmens) ketvirčių pieno mėginiuose, paimtuose konkrečiais laiko momentais po Nisamox ir referencinio vaisto infuzijos.

- Siekiant nustatyti prednizolono koncentracijas piene po intramaminės infuzijos atliktas lyginamasis pieno tyrimas. Atlikus šį tyrimą taip pat gauti duomenys apie šios veikliosios medžiagos likučius.

Plazmos duomenys parodė, kad apskritai amoksicilino ir prednizolono atveju pasikliautinieji intervalai tilpo priimtino diapazone. Dėl klavulano rūgšties išvadų padaryti nepavyko, nes jos koncentracijos daugiausia buvo žemiau kiekybinio įvertinimo ribos.

Pieno tyrimų rezultatai parodė, kad veikliųjų medžiagų koncentracijos po Nisamox intramaminės infuzijos buvo panašios į referencinio vaisto, nors ir pažymėta, kad vertinant kiekvieną iš farmakokinetinių parametrų būta nemažų skirtumų tarp to paties gyvulio tešmens ketvirčių ir skirtingų gyvulių.

CVMP vyko diskusija dėl tų pačių klasikiniams biologinės atitikties plazmoje tyrimams naudojamų farmakokinetinių parametrų taikymo lyginamiesiems duomenims tiriant pieną. Pagrindinis biologinės atitikties nustatymo principas – palyginti poveikio greitį ir mastą, todėl negalima naudoti tų pačių mėginių, kurie buvo paimti vaisto sušvirkštimo arba išsiskyrimo momentu. Taigi dabartinės biologinės atitikties gairės nebuvo skirtos intramaminiams preparatams, nes neaišku, kiek tam tikri kinetiniai parametrai piene atitinka veikliosios medžiagos veikimą paskirties vietoje.

Rengdamas metodiką, naudotą Nisamox ir referencinio vaisto veiksmingumo panašumui tirti, pareiškėjas nesiekė atlikti lyginamųjų klinikinių tyrimų, nes manė, kad klinikiniai tyrimai nebus pakankamai jautrūs Nisamox ir referencinio vaisto skirtumams nustatyti. Be to, pareiškėjas teigė, kad CVMP biologinės atitikties tyrimų atlikimo gairės taikytinos ir pieno tyrimams (5.1 skirsnyje minimas „kitas biologinis skystis“). Taigi pareiškėjas tvirtino, kad farmakokinetinių pieno ir plazmos duomenų *in vivo* lyginimas yra tinkamas intramaminio preparato biologinės atitikties tyrimo metodas. CVMP negalėjo pritarti šiam metodui.

Pareiškėjas taip pat teigė, jog Nisamox formulė pakankamai panaši į referencinio vaisto, kad nereikėtų pateikti *in vivo* duomenų. Paprašius šį teiginį pagrįsti pareiškėjas pateikė Nisamox ir referencinio vaisto lyginamuosius duomenis, susijusius su jų fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, įskaitant klampumą, dalelių dydį ir tirpimą piene. Prieita prie išvados, kad nors Nisamox ir referencinio vaisto formulės, dalelių dydžio ir klampumo panašumas ir buvo įrodytas, šiuo atveju tai galima laikyti tik pagalbiniais įrodymais, kurie negali atstoti klinikinių veiksmingumo tyrimų. Dėl tyrimo plano trūkumų visų pirma buvo nepakankami tirpimo duomenys.

Kalbant apie likučius, lyginamieji pieno tyrimų duomenys parodė, kad laiko momentu, atitinkančiu siūlomą 60 valandų išlauką, visuose tešmens ketvirčių pieno mėginiuose amoksicilino koncentracijos viršijo DLLK piene (4 µg/kg), o dalyje pieno mėginių klavulano rūgšties koncentracijos atitiko arba viršijo 200 µg/kg DLLK piene. Paskutiniu mėginių ėmimo momentu (po 108 valandų) amoksicilino koncentracijos viršijo DLLK pusėje tešmens ketvirčių pieno mėginių. Po 84 valandų visuose tešmens ketvirčių pieno mėginiuose klavulano rūgšties koncentracijos buvo mažesnės už DLLK piene. Kalbant apie prednizoloną, duomenys parodė, kad po 24 valandų jo koncentracijos buvo gerokai mažesnės už 6 µg/kg DLLK piene.

Atsižvelgdamas į šiuos duomenis, rodančius, kad DLLK buvo viršyta praėjus nustatytam išlaukos laikotarpiui, pareiškėjas pasiūlė taikyti naują 120 valandų išlauką, nustatytą remiantis statistine lyginamųjų pieno duomenų ekstrapoliacija. Prieita prie išvados, kad siūlomai 120 valandų išlaukai ekstrapoliuoti naudotas duomenų rinkinys ir statistinės analizės turėjo trūkumų ir nebuvo tinkamas pagrindas išlaukai apskaičiuoti.

Dar vienas CVMP svarstytas klausimas buvo formulės pakeitimas kuriant Nisamox, padarytas siekiant padidinti vaisto stabilumą, kuris, kaip buvo nustatyta, galėjo turėti poveikį veikliųjų medžiagų

išsiskyrimui iš vaisto į audinius. Pareiškėjas pateikė lyginamuosius senosios ir naujosios Nisamox formulės klampumo duomenis.

Pagrindas atsisakyti suteikti rinkodaros teisę ir sustabdyti esamos rinkodaros teisės galiojimą

CVMP manė, kad:

- šiai paraiškai pagrįsti pateiktų duomenų nepakako, kad atitinkamais tiriamojo ir referencinio vaistų biologinio įsisavinamumo tyrimais būtų įrodyta vaistų biologinė atitiktis;
- Nisamox veiksmingumas nebuvo patvirtintas;
- Nisamox siūloma išlauka buvo nepakankamai pagrįsta;
- remiantis šiai paraiškai pagrįsti pateiktais duomenimis neįmanoma nustatyti teigiamo šio vaisto naudos ir rizikos balanso.

Todėl CVMP padarė išvadą, kad paraiškai pagrįsti pateikti duomenys neatitinka Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio reikalavimų, ir rekomendavo atsisakyti suteikti vaisto rinkodaros teisę susijusioje valstybėje narėje bei sustabdyti esamos rinkodaros teisės galiojimą referencinėje valstybėje narėje. Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo panaikinimo sąlygos nurodytos III priede.

III priedas

Pagrindas panaikinti rinkodaros teisės galiojimo sustabdymą

Prieš panaikindama rinkodaros teisės galiojimo sustabdymą, referencinės valstybės narės nacionalinė kompetentinga institucija užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojas įvykdytų šias sąlygas:

1. Nisamox Lactating Cow intramaminės suspensijos veiksmingumui patvirtinti turi būti pateikti tinkami klinikiniai duomenys. Reikėtų pagalvoti apie tokį tyrimo planą, kurį taikant būtų įrodyta, kad Nisamox nėra mažiau veiksmingas už referencinį vaistą, ir ypatingą dėmesį skirti tyrimo jautrumui (pvz., trijų grupių tyrimas su placebo). Dozę ribojantis patogenas yra penicilinazę gaminantis *Staphylococcus aureus*.
2. Likučių išnykimo piene tyrimas turėtų būti atliktas pagal CVMP rekomendacijas dėl išlaukos pienui nustatymo (EMA/CVMP/473/98-FINAL).