

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, izdalīšanās periodu, pieteikuma iesniedzēja, reģistrācijas apliecības īpašnieka saraksts dalībvalstīs

ES / EEZ dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku suga	Ieteicamā deva, lietošanas veids un biežums	Izdalīšanās periods (gaļai un pienam)
Nīderlande	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensija intramammārai lietošanai	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Laktējošas govis	Intramammāra ievadīšana laktējošām govīm ar devu 3 šļirces skartajam ceturksnim, viena šļirce ik pēc 12 stundām	Nav noteikts
Apvienotā Karaliste	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensija intramammārai lietošanai	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Laktējošas govis	Intramammāra ievadīšana laktējošām govīm ar devu 3 šļirces skartajam ceturksnim, viena šļirce ik pēc 12 stundām	Gaļai: 7 dienas Pienam: 60 stunda s

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības(-u) izsniegšanas atteikumam

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension **zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

1. Ievads

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (turpmāk tekstā — *Nisamox*) ir suspensija intramammārai lietošanai, kas satur amoksicilīnu (kā amoksicilīna trihidrātu), klavulānskābi (kā kālija klavulanātu) un prednizolonu. Amoksicilīns ir pussintētisks aminopenicilīns ar plaša spektra baktericīdo aktivitāti. Dabā sastopamā viela klavulānskābe ir beta laktamāzes inhibitors un amoksicilīna ķīmiskais sinerģists. Prednizolons ir pretiekaisuma kortikosteroīds. *Nisamox* ir iepildītas standarta devas šļircēs kā elļaina suspensija, kas ievadāma intramammārā veidā. *Nisamox* ir paredzētas lietot laktējošu govju mastīta ārstēšanai, ko izraisa galvenie patogēni, kas parasti rodas liellopa tesmenī (*Staphylococci*, *Streptococci* un *Escherichia coli*).

2003. gada 21. februārī saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu *Nisamox* tika reģistrētas Apvienotajā Karalistē. Sākotnējās reģistrācijas laikā bija maz zināms par grūtībām pierādīt intramammāro preparātu bioloģisko ekvivalenci, kā arī tika akceptēti pieteikuma iesniedzēja vispārējie principi attiecībā uz farmakokinētisko pētījumu veikšanu.

Pieteikums tika iesniegts iesaistītajā dalībvalstī – Nīderlandē – savstarpējās atzišanas procedūras ietvaros. Procedūras laikā bija nesaskaņas starp atsauces valsti un iesaistīto dalībvalsti attiecībā uz sistemātiskas bioloģiskās ekvivalences uzrādīšanu lokāli ievadāmām, lokālās darbības zālēm, kā arī bija papildu bažas par ieteiktā izdalīšanās perioda piemērotību. Nīderlande uzskatīja, ka *Nisamox* reģistrācija var radīt potenciāli nopietnu risku cilvēku un dzīvnieku veselībai, tā kā zāļu drošība un efektivitāte nav pietiekami uzrādīta. Rezultātā šo jautājumu nodeva CVMP izskatīšanai.

CVMP tika lūgta sniegt savu atzinumu par Nīderlandes izteiktajām bažām un izdarīt secinājumus par *Nisamox* ieguvumu un riska attiecību.

2. Iesniegto datu novērtējums

Ja pieteikums ir iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, pieteikuma iesniedzējam nav jāiesniedz farmakoloģisko, toksikoloģisko un klīnisko pētījumu dati. Lai pamatotu *Nisamox* lietošanu, pētījumi tika iesniegti, lai salīdzinātu piena un plazmas farmakokinētiku starp ģenēriskajām un atsauces zālēm. Tika uzrādīts panesamības pētījums, lai novērtētu zāļu drošību laktējošām govīm. Tika arī iesniegts lietotāja riska novērtējums un I fāzes apkārtējās vides riska novērtējums.

Zālēm *Nisamox* un atsauces zālēm tika veikti trīs salīdzinošie farmakokinētiskie pētījumi, kuriem visiem bija divu posmu krusteniska plānošana.

- Salīdzinošais plazmas pētījums tika veikts, lai noteiktu amoksicilīna, klavulanāta un prednizolona koncentrāciju plazmā pēc intramammāras infūzijas.
- Salīdzinošais piena pētījums tika veikts, lai noteiktu amoksicilīna un klavulānskābes koncentrāciju pienā. Šis pētījums sniedz arī datus par noteiktām amoksicilīna un klavulānskābes atliekām (tesmenī) ceturkšņa piena paraugos, kas tika iegūti regulāros laika posmos pēc *Nisamox* un atsauces zāļu infūzijas.

- Salīdzinošais piena pētījums tika veikts, lai noteiktu prednizolona koncentrāciju pienā pēc intramammāras infūzijas. Šis pētījums sniedza arī datus par šīs aktīvās vielas atliekām.

Plazmas datus tika uzrādīts, ka visumā ticamības intervāli bija amoksicilīna un prednizolona pieņemamās robežās. Nekādu atzinumu nevarēja sniegt par klavulānskābi, jo līmeņi galvenokārt bija zem kvantitatīvās noteikšanas robežas.

Piena pētījumu rezultātos bija redzams, ka aktīvo vielu koncentrācijas bija līdzīgas atsauces zāļu koncentrācijām pēc *Nisamox* intramammāras infūzijas, lai gan tika atzīmēts, ka pastāvēja vērā ņemams mainīgums starp ceturkšņiem un dzīvniekiem katram noteiktajam farmakokinētiskajam parametram.

CVMP diskutēja par klasisko plazmas bioloģiskās ekvivalences pētījumu līdzvērtīgu farmakokinētisko parametru piemērošanu salīdzinošajiem piena datiem. Bioloģiskās ekvivalences galvenais princips ir salīdzināt pakļaušanas iedarbībai koeficientu un apjomu, tāpēc paraugu ņemšanu nevar veikt no tās vietas, kas tiek izmantota ievadīšanai un izvadīšanai. Tādējādi pašreizējās bioloģiskās ekvivalences vadlīnijas nebija paredzēts piemērot intramammāri ievadāmām zālēm, jo nav skaidrs, kādā apjomā noteikts kinētiskais profils pienā ir saistīts ar darbības vietu.

Sagatavojot metodi, kas izmantojama līdzības izpētišanai *Nisamox* efektivitātes ietvaros, pieteikuma iesniedzējs neveica salīdzinošos klīniskos pētījumus, tā kā tika paredzēts, ka klīniskie pētījumi nebūs pietiekami sensitīvi, lai noteiktu atšķirības starp *Nisamox* un atsauces zālēm. Turklāt pieteikuma iesniedzējs apgalvoja, ka piens netika izslēgts no CVMP vadlīnijām bioloģiskās ekvivalences pētījumu veikšanai (atsauce 5.1 apakšpunktā „cits bioloģiskais šķidrums”). Rezultātā pieteikuma iesniedzējs argumentēja, ka *in vivo* salīdzinošie farmakokinētiskie dati pienam un plazmai bija piemērota metode intramammāras ievadīšanas zāļu bioloģiskās ekvivalences izpētišanai. CVMP nevarēja sniegt pozitīvu atzinumu par šo metodi.

Tāpat pieteikuma iesniedzējs apgalvoja, ka *Nisamox* sastāvs bija pietiekami līdzīgs atsauces zāļu sastāvam, lai varētu nesniegt *in vivo* datus. Kad pieteikuma iesniedzējam tika lūgts sniegt papildu pamatojumu šim apgalvojumam, tas iesniedza salīdzinošos datus par zāļu fizikoķīmiskajām īpašībām, tostarp viskozitāti, daļiņu lielumu un izšķīšanu pienā, attiecībā uz *Nisamox* un atsauces zālēm. Tika secināts, ka, lai gan tika pierādīts, ka *Nisamox* ir līdzīgas atsauces zālēm attiecībā uz to sastāvu, daļiņu lielumu un viskozitāti, šajā gadījumā to var uzskatīt tikai kā papildinājumu, nevis kā klīnisko pētījumu aizstājēju, lai pierādītu efektivitāti. Izšķīšanas dati bija it sevišķi nepārliciecināši pētījuma plānojuma ierobežojumu dēļ.

Attiecībā uz atliekām datus no salīdzinošajiem piena pētījumiem tika uzrādīts, ka brīdī, kas atbilst ieteiktajam 60 stundu izdalīšanās periodam, visiem ceturkšņa piena paraugiem bija amoksicilīna koncentrācija, kas pārsniedz piena maksimālo atlieku daudzumu (MRL) (4 µg/kg), un daļā piena paraugu klavulānskābe to sastāvā bija vienāda vai lielāka par piena MRL 200 µg/kg. Pēdējā paraugu ņemšanas brīdī (108 stundas) pusei no ceturkšņa piena paraugiem bija amoksicilīna koncentrācija virs MRL. Visiem ceturkšņa piena paraugiem no 84 stundām un vairāk bija klavulānskābes koncentrācija zem piena MRL. Prednizolona datus tika uzrādīts, ka tā līmenis bija zem piena MRL 6 µg/kg no 24 stundām un vairāk.

Šo datu, kuros redzams, ka MRL tika pārsniegts laikā ārpus izdalīšanās perioda, rezultātā pieteikuma iesniedzējs ieteica jaunu izdalīšanās periodu 120 dienas, pamatojoties uz savu piena salīdzinošo datu statistisko iegūšanu. Tika secināts, ka datu kopa un statistiskās analīzes, kas tika izmantotas, lai aprēķinātu ieteikto izdalīšanās periodu 120 stundas, bija nepilnīgi un nesniedza adekvātu pamatojumu izdalīšanās perioda noteikšanai.

Vēl viens jautājums, kuru CVMP pārskatīja, bija *Nisamox* sastāva izmaiņas izstrādes procesa laikā, lai palielinātu zāļu stabilitāti; šīs izmaiņas varētu ietekmēt zāļu aktīvās vielas atbrīvošanos audos.

Pieteikuma iesniedzējs uzrādīja salīdzinošos viskozitātes datus vecajam un jaunajam *Nisamox* sastāvam.

Pamatojums reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikumam un esošās reģistrācijas apliecības apturēšanai

CVMP uzskatīja, ka:

- datus, kas tika iesniegti šā pieteikuma pamatošanai, netika uzrādīts, ka bioloģiskā ekvivalence būtu pierādīta ar atbilstošiem bioloģiskās pieejamības datiem starp testa un atsauces zālēm;
- *Nisamox* efektivitāte nav apstiprināta;
- *Nisamox* ieteiktais izdalīšanās periods netika pietiekami pamatots;
- pamatojoties uz pieteikumam atbalstam iesniegtajiem datiem, nav iespējams izveidot šo zāļu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību.

Tādēļ CVMP secināja, ka dati, kas iesniegti pieteikuma pamatošanai, neatbilst Direktīvas 2001/82/EK 13. panta nosacījumiem, un ieteica atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu iesaistītajā dalībvalstī un apturēt esošo reģistrācijas apliecību atsauces dalībvalstī. Apturēšanas atsaukšanas nosacījumi ir minēti III pielikumā.

III pielikums

Pamatojums reģistrācijas apliecības apturēšanas atsaukšanai

Pirms reģistrācijas apliecības apturēšanas atsaukšanas atsauces dalībvalsts kompetentajai iestādei jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks izpilda tālāk minētos nosacījumus.

1. Jāiesniedz atbilstoši klīniskie dati, kas apstiprina *Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension* efektivitāti. Ir jāapsver atsauces zāļu līdzvērtīgas kvalitātes plānojums, it īpašu uzmanību pievēršot metodes jutīgumam (piem., trīs grupu pētījums ar placebo). Devas ierobežojošais patogēns ir penicilināzi veidojošs *Staphylococcus aureus*.
2. Atlieku izdalīšanās pētījums pienā ir jāveic saskaņā ar vadlīnijām par izdalīšanās perioda noteikšanu pienā (EMA/CVMP/473/98-FINAL).