

Anness I

**Lista tal-isem, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi li fuqhom għandu jintuża l-
prodott, mod ta' amministrazzjoni, perjodi ta' tiżmim, l-
applikant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċ fl-
Istati Membri**

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant / Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem ivvintat	Għamla Farmaċewtika	Qawwa	Speċi li fuqhom għandu jintuża l-prodott	Doża rakkomandata, frekwenza u mod ta' amministrazzjoni	Perjodu ta' tiżmim (laħam u ħalib)
Il-Pajjiżi l-Baxxi	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Mhux stabbilit
Ir-Renju Unit	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Sospensjoni intramammarja	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Baqar li jreddgħu	Amministrazzjoni intramammarja lil baqar li jreddgħu b'doża b'rata ta' 3 siringi kull robbi affettwat li jingħataw waħda, waħda f'intervalli ta' 12-il siegħa	Laħam: 7 ijiem Ħalib: 60 siegħa

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni(ijiet) għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Nisamox Sospensjoni Intramammarja għal Baqar li Jreddgħu

1. Introduzzjoni

Nisamox Sospensjoni Intramammarja għal Baqar li Jreddgħu (minn hawn 'il quddiem imsejha Nisamox) hija sospensjoni intramammarja li fiha l-amoxicillin (bħala amoxicillin trihydrate), il-clavulanic acid (bħala potassium clavulanate) u l-prednisolone. L-amoxicillin hija aminopenicillin semi-sintetiku b'attività batteriċida bi spettru wiesgħa. Il-clavulanic acid, sustanza li tinstab b'mod naturali hija inibitur tal-beta-lactamase u synergista kimika għall-amoxicillin. Il-prednisolone hija kortikosteroid anti-infjammatorju. Nisamox jiġi f'siringi bil-kejl tad-doża bħala sospensjoni żejtnija li tingħata permezz tar-rota intramammarja. Nisamox huwa maħsub għall-kura tal-mastite fil-baqar li jreddgħu li hija kkawżata mill-patoġeni ewlenin li jinstabu b'mod frekwenti fil-glandola mammarja tal-frat (*Staphylococci*, *Streptococci* u *Escherichia coli*).

Nisamox ġie awtorizzat fir-Renju Unit fil-21 ta' Frar 2003 skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE. Fi żmien tal-awtorizzazzjoni inizjali, id-diffikultajiet tat-tentattivi biex tintwera l-bijoequivalenza ta' preparazzjonijiet intramammarji kienu inqas magħrufin u l-prinċipji ġenerali applikati mill-applikant fit-twettiq tal-pakkett ta' studji farmakokinetiċi kienu ġew aċċettati.

L-applikazzjoni ġiet sottomessa lill-Istat Membru Kkonċernat, il-Pajjiżi l-Baxxi, skont il-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku. Waqt il-proċedura, kien hemm nuqqas ta' qbil bejn l-Istat Membru ta' Referenza u l-Istati Membri Kkonċernati dwar l-applikabilità tat-turija ta' bijoequivalenza sistemika għal prodott li huwa applikat lokalment u li jaġixxi lokalment, kif ukoll tħassib addizzjonali dwar l-adekwatezza tal-perjodu tal-irtirar propost. Il-Pajjiżi l-Baxxi kkunsidraw li l-awtorizzazzjoni ta' Nisamox tista' tippreżenta riskju serju potenzjali lis-saħħa tal-bniedem u tal-annimal minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ma kinux intwerew b'mod suffiċjenti. Konsegwentement, il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CVMP.

Is-CVMP intalab jaġhti l-opinjoni tiegħu dwar it-tħassib imqajjem mill-Pajjiżi l-Baxxi u jikkonkludi dwar il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju għal Nisamox.

2. Valutazzjoni tad-dejta sottomessa

Għall-applikazzjonijiet li saru taħt l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, l-applikant mhuwiex meħtieġ jissottometti r-riżultati tal-provi farmakoloġiċi, tossikoloġiċi u kliniċi. B'appoġġ għal Nisamox, ġew sottomessi studji biex iqabblu l-farmakokinetiċi tal-ħalib u tal-plażma bejn il-prodotti ġeneriċi u dawk ta' referenza. Ġie ppreżentat studju ta' tolleranza biex jevalwa s-sigurtà tal-prodott fuq il-baqar li jreddgħu. Ġew ukoll ipprovduti valutazzjoni tar-riskju għall-utenti u valutazzjoni tar-riskju ambjentali ta' Fażi I.

Saru tliet studji farmakokinetiċi komparattivi b'Nisamox u l-prodott ta' referenza, kollha b'disinn cross-over fuq żewġ perjodi.

- Studju komparattiv tal-plażma li sar biex ikejjel il-koncentrazzjonijiet tal-amoxicillin, clavulanate u tal-prednisolone fil-plażma wara infużjoni intramammarja.
- Studju komparattiv tal-ħalib li sar biex ikejjel il-koncentrazzjonijiet tal-amoxicillin u tal-clavulanic acid fil-ħalib. Dan l-istudju serva wkoll biex jipprovi tagħrif dwar ir-residwi tal-

amoxicillin u tal-clavulanic, imkejla fil-kampjuni tal-ħalib tal-(beżżula)glandola mammarja miksuba f' punti ta' żmien regolari wara l-infużjoni ta' Nisamox u l-prodott ta' referenza.

- Studju komparattiv tal-ħalib li sar biex ikejjel il-konċentrazzjonijiet tal-prednisolone fil-ħalib wara infużjoni intramammarja. Dan l-istudju serva wkoll biex jipprovdi tagħrif dwar ir-residwi ta' din is-sustanza attiva.

Id-dejta tal-plażma wriet li, b'mod ġenerali, l-intervalli ta' fiduċja kienu fil-limiti tal-aċċettazzjoni għall-amoxicillin u għall-prednisolone. Ma setgħu jintlaħqu l-ebda konklużjonijiet għall-clavulanic acid minħabba li l-livelli kienu l-aktar taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni.

Ir-riżultati tal-istudji fuq il-ħalib urew li l-konċentrazzjonijiet tas-sustanzi attivi kienu simili għal dawk tal-prodott ta' referenza wara l-infużjoni intramammarja ta' Nisamox, għalkemm ġie nnutat li kien hemm varjabbiltà konsiderevoli bejn il-glandoli mammarji u bejn l-annimali f'kull parametru farmakokinetiku mkejjel.

Kien hemm diskussjoni mis-CVMP dwar l-applikazzjoni tal-istess parametri farmakokinetiċi minn studji klassiċi ta' bijoekwivalenza fuq il-plażma għal dejta komparattiva fil-ħalib. Il-prinċipju ewlieni wara l-bioekwivalenza huwa li jitqabblu r-rata u l-firxa ta' espożizzjoni u għalhekk it-teħid ta' kampjuni ma jistax isir mill-istess kompartment tal-amministrazzjoni u tal-eskrezzjoni. Għalhekk il-linji gwida attwali dwar il-bioekwivalenza ma kinux maħsuba biex jiġu applikati għall-prodotti intramammarji għaliex mhuwiex ċar sa liema punt ċertu profil kinetiku fil-ħalib jikkorelata mal-imġiba fis-sit ta' azzjoni.

Waqт il-preparamenti għall-approċċ użat biex jinvestiga s-similarità f'termini ta' effikaċja għal Nisamox, l-applikant ma wettaqx studji kliniċi komparattivi għaliex kien mistenni li l-provi kliniċi ma kinux se jrin ikunu sensitivi biżżejjed biex jinnutaw id-differenzi bejn Nisamox u l-prodott ta' referenza. Barra minn hekk, l-applikant sostna li l-ħalib ma kienx eskluż mil-linji gwida tas-CVMP għat-twerttiq ta' studji ta' bioekwivalenza (referenza f'sezzjoni 5.1 għal "fluwidu bijoloġiku ieħor"). Konsegwentement l-applikant sostna li t-tagħrif farmakokinetiku komparattiv *in vivo* fil-ħalib u l-plażma kien approċċ xieraq għall-investigazzjoni ta' bioekwivalenza għal prodott intramammarju. Is-CVMP ma setax jikkonkludi b'mod pożittiv fuq dan l-approċċ.

L-applikant saħaq ukoll li l-formulazzjoni ta' Nisamox kienet suffiċjentement simili għall-prodott ta' referenza biex tippermetti eżenzjoni mill-ħtieġa li tiġi ppreżentata dejta *in vivo*. Meta mitlub ikompli jsostni din id-dikjarazzjoni, l-applikant ipprova dejta komparabbli dwar il-karatteristiċi fiżiko-kimiċi tal-prodott, inkluż il-viskożità, id-daqs tal-partikula u d-dissoluzzjoni fil-ħalib, bejn Nisamox u l-prodott ta' referenza. Ġie konkluż li, minkejja li ntweraw li Nisamox kien simili għall-prodott ta' referenza fir-rigward ta' formulazzjoni, id-daqs tal-partikola u l-viskożità, f'dan il-każ dan seta' biss jitqies bħala appoġġ u ma setax jissostitwixxi l-istudji kliniċi biex juru l-effikaċja. B'mod partikulari, id-dejta dwar id-dissoluzzjoni kienu inkonklussivi minħabba l-limitazzjonijiet tad-disinn tal-istudju.

Fir-rigward tar-residwi, id-dejta mill-istudji komparattivi fuq il-ħalib urew li, fil-punt ta' żmien li jikkorrispondi mal-perjodu ta' rtirar propost ta' 60 siegħa, il-kampjuni kollha tal-ħalib mill-glandoli mammarji kellhom konċentrazzjonijiet tal-amoxicillin 'l fuq mill-MRL għall-ħalib (4 µg/kg) u proporzjon tal-kampjuni tal-ħalib kien fihom il-clavulanic acid fi jew 'l fuq mill-MRL għall-ħalib ta' 200 µg/kg. Fl-aħħar punt ta' żmien tat-teħid ta' kampjuni (108 siegħat), nofs il-kampjuni tal-ħalib mill-glandoli mammarji kellhom konċentrazzjonijiet tal-amoxicillin 'l fuq mill-MRL. Il-kampjuni kollha tal-ħalib mill-glandoli mammarji minn 84 siegħa 'l quddiem kellhom konċentrazzjonijiet tal-clavulanic acid taħt l-MRL għall-ħalib. Għall-prednisolone, id-dejta wriet li l-livelli kienu ħafna inqas mill-MRL għall-ħalib ta' 6 µg/kg minn 24 siegħa 'l quddiem.

Bħala riżultat ta' din id-dejta li turi li l-MRL kien inqabeż fil-punti ta' żmien lil hinn mill-perjodu ta' rtirar, l-applikant ippropona perjodu ta' rtirar ġdid ta' 120 siegħa, fuq il-bażi tal-estrapolazzjoni

statistika tad-dejta komparattiva tagħhom fuq il-ħalib. Gie konkluz li s-sett tad-dejta u l-analiżi statistiċi użati biex jestrapolaw il-perjodu ta' rtirar propost għal 120 siegħa kienu żbaljati u ma pprovdewx bażi xierqa fuq xiex jiksbu perjodu ta' rtirar.

Kwistjoni addizzjonali riveduta mis-CVMP kienet it-tibdil fil-formulazzjoni ta' Nisamox waqt l-iżvilupp biex tiżdied l-istabbiltà tal-prodott, li kien identifikat li potenzjalment seta' jaffettwa r-rilaxx tas-sustanzi attivi mill-prodott fit-tessut. L-applikant ippreżenta dejta komparattiva dwar il-viskożità bejn il-formulazzjonijiet il-'qodma' u l-'għodda' ta' Nisamox.

Ir-raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Is-CVMP ikkunsidra li:

- id-dejta sottomessa b'appoġġ għal din l-applikazzjoni naqset milli turi li l-bijoequivalenza ntweriet permezz ta' studji xierqa ta' bijodisponibilità bejn it-test u l-prodotti ta' referenza;
- l-effikaċja ta' Nisamox ma kinitx ikkonfermata;
- il-perjodu ta' rtirar propost għal Nisamox ma kienx sostanzjat biżżejjed;
- mhux possibbli, fuq il-bażi tad-dejta sottomessa b'appoġġ għal din l-applikazzjoni, li jiġi stabbilit bilanċ pożittiv tal-benefiċċju-riskju għal dan il-prodott.

Għalhekk is-CVMP ikkonkluda li d-dettalji sottomessi b'appoġġ tal-applikazzjoni ma jikkonformawx mal-Artikolu 13 tad-Direttiva 2001/82/KE u rrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fl-Istati Membri Kkonċernati u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq eżistenti fl-Istat Membru ta' Referenza. Il-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni huma elenkati f'Anness III.

Anness III

Ir-raġunijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Qabel it-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, l-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru ta' Referenza trid tiżgura li l-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu ssodisfati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

1. Għandha tiġi pprovduta dejta klinika adegwata biex tikkonferma l-effikaċja ta' Nisamox Sospensjoni Intramammarja għal Baqar li Jreddgħu. Għandu jiġi kkunsidrat disinn ta' non-inferjorità għall-prodott ta' referenza, filwaqt li tingħata attenzjoni partikolari għall-analiżi tas-sensittività (eż. studju bi tliet fergħat ta' kura bi placebo). Il-patoġenu li jillimita d-doża huwa *Staphylococcus aureus* li jipproduċi l-peniċillinase.
2. Għandu jsir studju ta' tnaqqis tar-residwi fil-ħalib skont in-'Nota għall-gwida għad-determinazzjoni tal-perjodi ta' rtirar għall-ħalib (EMA/CVMP/473/98-FINALI)