

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van het diergeneesmiddel, diersoorten, toedieningsweg, wachttijden, aanvrager, houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Applicant / Marketing Authorisation Holder	Invented Name	Farmaceutische vorm	Strengths	Diersoort	Aanbevolen dosis, frequentie en toedieningsweg	Wachttijden (vlees en melk)
Nederland	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensie voor intramammair gebruik	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Lacterend rundvee	Intramammaire toediening aan lacterend rundvee in een dosering van 3 injecties per aangedaan kwartier, 1 injectie per 12 uur	Niet vastgesteld
Groot- Brittannië	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensie voor intramammair gebruik	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Lacterend rundvee	Intramammaire toediening aan lacterend rundvee in een dosering van 3 injecties per aangedaan kwartier, 1 injectie per 12 uur	Vlees: 7 dagen Melk: 60 uur

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering van het verlenen van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Inleiding

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (hierna Nisamox genoemd) is een suspensie voor intramammair gebruik die amoxicilline (als amoxicillinetrihydraat), clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat) en prednisolon bevat. Amoxicilline is een semisynthetische aminopenicilline met een breed spectrum bacteriedodende werking. Clavulaanzuur, een van nature voorkomende stof, is een bèta-lactamaseremmer en chemische synergist voor amoxicilline. Prednisolon is een ontstekingsremmende corticosteroïd. Nisamox wordt gepresenteerd in injectiespuiten met één dosis als een olieachtige suspensie die intramammair moet worden toegediend. Nisamox is bedoeld voor de behandeling van mastitis bij lacterende koeien veroorzaakt door de belangrijkste pathogenen die algemeen voorkomen in en/of op de uier van runderen (*stafylokokken*, *streptokokken* en *Escherichia coli*).

Nisamox werd op 21 februari 2003 in Groot-Brittannië goedgekeurd krachtens artikel 13, lid 1 van Richtlijn 2001/82/EG. Ten tijde van de initiële goedkeuring waren de problemen bij het aantonen van bio-equivalentie van intramammaire preparaten minder goed bekend en werden de algemene principes zoals toegepast door de aanvrager bij het uitvoeren van het pakket farmacokinetische onderzoeken aanvaard.

De aanvraag werd ingediend bij de betrokken lidstaat, Nederland, via de procedure van wederzijdse erkenning. Tijdens de procedure was er sprake van onenigheid tussen de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten over de vraag of het aantonen van systemische bio-equivalentie wel toepasbaar was bij een lokaal toegepast, lokaal werkend geneesmiddel, evenals over een extra punt van zorg betreffende de adequaatheid van de voorgestelde wachttijd. De betrokken lidstaten waren van oordeel dat de goedkeuring van Nisamox mogelijk een potentieel ernstig risico voor de gezondheid van mens en dier zou kunnen vormen, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel onvoldoende waren aangetoond. Daarom werd de zaak doorverwezen naar het CVMP.

Het CVMP werd verzocht advies te geven over de door de betrokken lidstaten opgeworpen bedenkingen en een conclusie te trekken inzake de baten-risicoverhouding voor Nisamox.

2. Beoordeling van de overgelegde gegevens

Voor aanvragen ingediend krachtens artikel 13, lid 1 van Richtlijn 2001/82/EG hoeft de aanvrager geen resultaten van farmacologische, toxicologische en klinische proeven in te dienen. Ter ondersteuning van Nisamox werden onderzoeken overgelegd waarin de farmacokinetiek van generieke geneesmiddelen en referentiemiddelen in melk en plasma werd vergeleken. Er werd een onderzoek naar de verdraagbaarheid gepresenteerd voor het beoordelen van de veiligheid van het geneesmiddel bij lacterende koeien. Bovendien werden een risicobeoordeling voor de gebruiker en een fase I-beoordeling van het milieurisico verstrekt.

Er werden drie vergelijkende farmacokinetische onderzoeken met Nisamox en het referentiegeneesmiddel uitgevoerd, alle met een cross-over van twee perioden.

- Er werd een vergelijkend onderzoek in plasma uitgevoerd om de plasmaconcentraties te meten van amoxicilline, clavulanaat en prednisolon na intramammaire infusie.

- Er werd een vergelijkend onderzoek in melk uitgevoerd om de melkconcentraties van amoxicilline en clavulaanzuur te meten. Dit onderzoek diende daarnaast om gegevens te produceren over residuen van amoxicilline en clavulaanzuur gemeten in de (uier-) kwartiermelkmonsters die na infusie van Nisamox en het referentiegeneesmiddel op regelmatige meetpunten waren afgenomen.
- Er werd een vergelijkend onderzoek in melk uitgevoerd om de melkconcentraties van prednisolon te meten na intramammaire infusie. Dit onderzoek diende daarnaast om gegevens te produceren over residuen van deze werkzame stof.

De plasmagegevens lieten zien dat, over het geheel genomen, de betrouwbaarheidsintervallen binnen de grenzen van aanvaardbaarheid voor amoxicilline en prednisolon vielen. Er konden geen conclusies worden getrokken voor clavulaanzuur, omdat de spiegels grotendeels onder de kwantificeringsgrens lagen.

De resultaten van de onderzoeken in melk toonden aan dat na de intramammaire infusie van Nisamox de concentraties van de werkzame stoffen overeenkwamen met die van het referentiegeneesmiddel, hoewel er werd opgemerkt dat er voor elk van de bepaalde farmacokinetische parameters sprake was van een aanzienlijke variabiliteit tussen de kwartieren en dieren onderling.

Binnen het CVMP werd erover gesproken om voor vergelijkende gegevens in melk dezelfde farmacokinetische parameters te hanteren als in klassieke bio-equivalentieonderzoeken in plasma. Het hoofdprincipe achter bio-equivalentie is het vergelijken van de snelheid en de mate van blootstelling. Daarom kunnen er geen monsters worden afgenomen uit hetzelfde compartiment als waarin het middel wordt toegediend en uitgescheiden. De huidige richtsnoeren voor bio-equivalentie waren dan ook niet bedoeld voor toepassing bij intramammaire geneesmiddelen en het is onduidelijk in welke mate een bepaald kinetisch profiel in melk overeenkomt met gedrag op de werkingsplaats.

Bij het voorbereiden van de benadering die werd toegepast om de overeenkomst in termen van werkzaamheid voor Nisamox te onderzoeken, heeft de aanvrager niet geprobeerd vergelijkende klinische onderzoeken uit te voeren, aangezien werd verwacht dat klinische proeven niet gevoelig genoeg zouden zijn om verschillen tussen Nisamox en het referentiegeneesmiddel op te pikken. Daarbij voerde de aanvrager aan dat melk niet werd uitgesloten uit het richtsnoer van het CVMP voor de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken (verwijzing in paragraaf 5.1 naar 'andere biologische vloeistof'). Daarom stelde de aanvrager dat gebruik van vergelijkende farmacokinetische *in-vivo*-gegevens in melk en plasma een geschikte aanpak was om de bio-equivalentie voor een intramammair geneesmiddel te onderzoeken. Het CVMP kom over deze benadering geen positief oordeel geven.

De aanvrager beweerde verder dat de formulering van Nisamox voldoende overeenkomst vertoonde met het referentiegeneesmiddel om een vrijstelling te rechtvaardigen van de noodzaak *in-vivo*-gegevens te presenteren. Toen de aanvrager werd verzocht deze claim verder te onderbouwen, verstrekke hij vergelijkende gegevens van Nisamox en het referentiegeneesmiddel inzake de fysisch-chemische kenmerken van het geneesmiddel, waaronder viscositeit, deeltjesgrootte en desintegratie in melk. Geconcludeerd werd dat, hoewel Nisamox vergelijkbaar bleek te zijn met het referentiegeneesmiddel wat betreft formulering, deeltjesgrootte en viscositeit, dit in dit geval uitsluitend kon worden gezien als ondersteuning en niet als vervanging van klinische onderzoeken naar de werkzaamheid. Met name de gegevens over desintegratie waren niet overtuigend vanwege de beperkingen van de onderzoeksopzet.

Wat betreft de residuen, bleek uit de gegevens afkomstig van de vergelijkende onderzoeken in melk dat, op het meetpunt dat overeenkomt met de voorgestelde wachttijd van 60 uur, alle kwartiermelkmonsters hogere amoxicillineconcentraties hadden dan de maximum residulimiet voor melk (4 µg/kg) en dat een deel van de melkmonsters clavulaanzuur bevatte op of boven de maximum

residulimiet voor melk van 200 µg/kg. Op het laatste tijdpunt voor monsterafname (108 uur) bevatte de helft van de kwartiermelkmonsters amoxicillineconcentraties boven de maximum residulimiet. Alle kwartiermelkmonsters van 84 uur en later bevatten clavulaanzuurconcentraties onder de maximum residulimiet voor melk. Voor prednisolon bleek uit de gegevens dat de spiegels ruim lager waren dan de maximum residulimiet voor melk van 6 µg/kg vanaf 24 uur.

Aangezien uit deze gegevens bleek dat de maximum residulimiet werd overschreden op meetpunten na de wachttijd, stelde de aanvrager een nieuwe wachttijd van 120 uur voor, op grond van statistische extrapolatie van hun vergelijkende gegevens in melk. Geconcludeerd werd dat het gegevensbestand en de statistische analyses die waren gebruikt om de voorgestelde wachttijd naar 120 uur te extrapoleren, gebrekkig waren en geen adequate basis voor het afleiden van een wachttijd.

Een ander probleem dat door het CVMP werd beoordeeld, was een verandering in de formulering van Nisamox tijdens de ontwikkeling ervan om de stabiliteit van het middel te verhogen; opgemerkt werd dat dit een potentiële invloed zou kunnen hebben op de afgifte van werkzame stoffen uit het geneesmiddel naar het weefsel. De aanvrager legde vergelijkende gegevens over de viscositeit over tussen de 'oude' en de 'nieuwe' formulering van Nisamox.

Redenen voor de weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen en de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen

Het CVMP was van oordeel dat:

- uit de gegevens overgelegd ter ondersteuning van deze aanvraag niet bleek dat aan de hand van passende onderzoeken naar biologische beschikbaarheid van het onderzochte middel en de referentiegeneesmiddelen bio-equivalentie was aangetoond;
- de werkzaamheid van Nisamox niet was bevestigd;
- de voorgestelde wachttijd voor Nisamox onvoldoende was onderbouwd;
- het onmogelijk is om op basis van de gegevens ingediend ter ondersteuning van deze aanvraag, een positieve baten-risicoverhouding vast te stellen voor dit geneesmiddel.

Daarom concludeerde het CVMP dat de bijzonderheden overgelegd ter ondersteuning van de aanvraag niet voldoen aan artikel 13 van Richtlijn 2001/82/EG en adviseerde het CVMP in de betrokken lidstaten geen vergunning voor het in de handel brengen te verlenen en in de rapporterende lidstaat de bestaande vergunning voor het in de handel brengen te schorsen. De voorwaarden voor opheffing van de schorsing worden in bijlage III geschetst.

Bijlage III

Voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen

Voorafgaand aan de opheffing van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen zal de nationale bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat ervoor zorgen dat door de houder van de handelsvergunning aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

1. De juiste klinische gegevens moeten worden verstrekt om de werkzaamheid van Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension te bevestigen. Er moet een opzet van niet-inferioriteit ten opzichte van het referentiegeneesmiddel worden overwogen, met bijzondere aandacht voor de testgevoeligheid (bijv. een onderzoek met drie armen waaronder met placebo). De dosis-beperkende pathogeen is penicillinaseproducerende *Staphylococcus aureus*.
2. Een onderzoek naar residudepletie in melk moet worden uitgevoerd overeenkomstig de 'Richtlijn ter bepaling van de wachttijd voor melk' (EMA/CVMP/473/98-FINAL)