

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, okresów karencji, wnioskodawców, podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Applicant / Marketing Authorisation Holder	Invented Name	Postać farmaceutyczna	Strengths	Gatunek zwierząt	Zalecana dawka, częstotliwość i droga podania	Okres(-y) karencji (mięso i mleko)
Holandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Irlandia Północna	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Zawiesina dowymieniowa	Amoksycylina 200 mg Kwas klawulanowy 50 mg Prednizolon 10 mg	Bydło w okresie laktacji	Podanie dowymieniowe u bydła w okresie laktacji w dawce 3 strzykawkę na zajęty płat wymienia, jedna strzykawka co 12 godzin.	Nie ustalono
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP Irlandia Północna	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Zawiesina dowymieniowa	Amoksycylina 200 mg Kwas klawulanowy 50 mg Prednizolon 10 mg	Bydło w okresie laktacji	Podanie dowymieniowe u bydła w okresie laktacji w dawce 3 strzykawkę na zajęty płat wymienia, jedna strzykawka co 12 godzin.	Mięso: 7 dni Mleko: 60 godzin

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przyznania pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Wstęp

Preparat Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (dalej określany jako Nisamox) to zawiesina dowymieniowa zawierająca amoksycylinę (w postaci amoksycyliny trójwodnej), kwas klawulanowy (w postaci klawulanianu potasu) i prednizolon. Amoksycylina jest aminopenicyliną półsyntetyczną o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. Kwas klawulanowy, naturalnie występująca substancja, jest inhibitorem beta-laktamazy, związkiem chemicznym działającym synergistycznie do amoksycyliny. Prednizolon jest kortykosteroidem o działaniu przeciwzapalnym. Preparat Nisamox występuje w strzykawkach zawierających dawkę jednostkową w postaci zawiesiny olejowej do podania dowymieniowego. Preparat Nisamox jest przeznaczony do leczenia zapalenia gruczołów mlekowych u krów w okresie laktacji wywołanego przez główne patogeny często pojawiające się na wymionach krów (*gronkowce*, *paciorkowce* i *Escherichia coli*).

Preparat Nisamox został zatwierdzony w Wielkiej Brytanii w dniu 21 lutego 2003 r. na mocy art. 13 ust. 1 rozporządzenia 2001/82/WE. W czasie pierwszego zatwierdzenia produktu problemy dotyczące wykazywania równoważności biologicznej preparatów dowymieniowych nie były tak dobrze poznane i zaakceptowano ogólne zasady zastosowane przez wnioskodawcę podczas przeprowadzania kompletu badań farmakokinetycznych.

Wniosek złożyło zainteresowane państwo członkowskie, Holandia, w ramach procedury wzajemnego uznania. Podczas procedury referencyjne państwo członkowskie i zainteresowane państwo członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w kwestii odpowiedniości sposobu wykazania ogólnoustrojowej równoważności biologicznej produktu podawanego miejscowo i działającego miejscowo oraz wniesiono dodatkowe zastrzeżenie dotyczące stosowności proponowanego okresu karencji. Holandia uznała, że zatwierdzenie preparatu Nisamox może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt, ponieważ nie wykazano w odpowiedni sposób bezpieczeństwa i skuteczności produktu. W wyniku tego zagadnienie zostało zgłoszone do CVMP.

Wystąpiono do CVMP o wydanie opinii dotyczącej zastrzeżeń wniesionych przez Holandię i ustalenie stosunku korzyści do ryzyka preparatu Nisamox.

2. Ocena przedłożonych danych

W przypadku wniosków złożonych na mocy art. 13 ust. 1 rozporządzenia 2001/82/WE wnioskodawca nie musi przedstawiać wyników badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych. Na poparcie produktu Nisamox przedstawiono badania, w których porównano parametry farmakokinetyczne produktów odtwórczego i referencyjnego w mleku i w osoczu. W celu oceny bezpieczeństwa produktu u krów mlecznych przedstawiono badanie tolerancji. Przedstawiono także ocenę ryzyka dla użytkownika i ocenę fazy I ryzyka dla środowiska.

Przeprowadzono trzy porównawcze badania farmakokinetyczne preparatu Nisamox i produktu referencyjnego; wszystkie miały projekt dwufazowy, w układzie naprzemiennym.

- Badanie porównawcze osocza przeprowadzono w celu zmierzenia stężenia amoksycyliny, klawulanianu i prednizolonu w osoczu po podaniu dowymieniowym.

- Badanie porównawcze mleka przeprowadzono w celu zmierzenia stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w mleku. Badanie to posłużyło także dostarczeniu danych dotyczących pozostałości amoksycyliny i klawulanianu mierzonych w próbkach mleka pobranych z płatów wymienia w regularnych odstępach czasu po podaniu preparatu Nisamox i produktu referencyjnego.
- Przeprowadzono także badanie porównawcze mleka w celu zmierzenia stężenia prednizolonu w mleku po podaniu dowymieniowym. Badanie to posłużyło także do dostarczenia danych dotyczących pozostałości tej substancji czynnej.

Wyniki dotyczące osocza wskazały ogólnie, że dla amoksycyliny i prednizolonu przedziały ufności znalazły się w granicach akceptacji. W przypadku kwasu klawulanowego nie można było wyciągnąć wniosków, ponieważ stężenia znajdowały się w większości poniżej granic kwantyfikacji.

Wyniki badań mleka wskazały, że po podaniu dowymieniowym preparatu Nisamox stężenia substancji czynnych były podobne do uzyskanych po podaniu produktu referencyjnego, chociaż zwrócono uwagę na znaczny stopień zmienności pomiędzy płatami wymienia i międzysobniczą dla każdego mierzonego parametru farmakokinetycznego.

CVMP omówił odpowiedniość zastosowania takich samych parametrów farmakokinetycznych jak w klasycznych badaniach równoważności biologicznej w przypadku porównawczych danych dotyczących mleka. Główną zasadą równoważności biologicznej jest porównanie stopnia i zakresu ekspozycji, próbki nie powinny więc być pobierane z tego samego przedziału, w którym są podawane i wydalone. Tak więc aktualne wytyczne dotyczące równoważności biologicznej nie były przeznaczone do stosowania w przypadku produktów podawanych dowymieniowo, ponieważ nie wiadomo, w jakim stopniu profil kinetyczny w mleku koreluje z zachowaniem w miejscu działania.

Podczas opracowywania sposobu badania podobieństwa w odniesieniu do skuteczności preparatu Nisamox wnioskodawca nie dążył do przeprowadzenia porównawczych badań klinicznych, ponieważ zakładano, że badania kliniczne nie będą wystarczająco czułe, aby wychwycić różnice pomiędzy preparatem Nisamox i produktem referencyjnym. Ponadto wnioskodawca wykorzystał fakt, że mleko nie zostało wykluczone z wytycznych CVMP w sprawie przeprowadzania badań dotyczących równoważności biologicznej (odniesienie w punkcie 5.1 do „innych płynów biologicznych”). W związku z tym wnioskodawca twierdził, że farmakokinetyczne *dane porównawcze in vivo* w mleku i osoczu są odpowiednim sposobem zbadania równoważności biologicznej produktu podawanego dowymieniowo. CVMP nie mógł zatwierdzić takiego podejścia.

Wnioskodawca twierdził także, że preparat Nisamox jest podobny do leku referencyjnego w dostatecznym stopniu, aby móc przestać dostarczać dane *in vivo*. Poproszony o dalsze uzasadnienie takiego stanowiska wnioskodawca przedstawił dane porównawcze w odniesieniu do właściwości fizykochemicznych takich jak lepkość, rozmiar cząsteczek, rozpuszczalność w mleku produktu Nisamox i produktu referencyjnego. Uznano, że choć wykazane zostało, iż preparat Nisamox jest podobny do produktu referencyjnego pod względem postaci, rozmiaru cząsteczek i lepkości, to jednak w tym przypadku fakt ten można uznać jedynie za pomocne, natomiast nie może to zastąpić badań klinicznych dotyczących wykazania skuteczności. W szczególności nieprzekonujące były dane dotyczące rozpuszczalności, z uwagi na ograniczenia projektu badania.

Jeśli chodzi o pozostałości, wyniki porównawczych badań mleka wykazały, że w punkcie czasowym odpowiadającym proponowanemu okresowi karencji, a wynoszącym 60 godzin, we wszystkich próbkach mleka z płatów wymienia stężenie amoksycyliny było wyższe od najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości (MRL) dla mleka (4 µg/kg) i część próbek mleka zawierała kwas klawulanowy w stężeniu równym lub wyższym od MRL dla mleka (200 µg/kg). W ostatnim punkcie czasowym pobierania próbek (108. godzina) połowa próbek mleka z płatów wymienia zawierała amoksycylinę

w stężeniu wyższym od MRL. We wszystkich próbkach mleka z płatów wymienia od 84. godziny stężenie kwasu klawulanowego było niższe od MRL. W przypadku prednizolonu dane wskazały, że od 24. godziny stężenia były niższe od MRL dla mleka (6 µg/kg).

Z uwagi na dane wskazujące, że MRL były przekroczone w punktach czasowych przed okresem karencji, wnioskodawca zaproponował nowy okres karencji wynoszący 120 godzin na podstawie analizy statystycznej porównawczych danych w mleku. Uznano, że zestaw danych i analizy statystyczne zastosowane do rozszerzenia proponowanego okresu karencji do 120 godzin są wadliwe i nie stanowią odpowiedniej podstawy do ustalenia okresu karencji.

Dodatkowym zagadnieniem rozpatrywanym przez CVMP była zmiana postaci preparatu Nisamox podczas jego opracowywania mająca na celu zwiększenie stabilności produktu, którą określono jako potencjalnie mającą wpływ na uwolnienie substancji czynnych z produktu do tkanek. Wnioskodawca przedstawił porównawcze dane dotyczące lepkości pomiędzy „starym” i „nowym” preparatem Nisamox.

Podstawy do odmowy przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zawieszenia istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

CVMP uznał, że:

- dane przedstawione na poparcie tego wniosku nie stanowią dowodów na to, że wykazano równoważność biologiczną w odpowiednich badaniach dotyczących oceny równoważności biologicznej pomiędzy produktem testowanym i produktem referencyjnym;
- nie potwierdzono skuteczności preparatu Nisamox;
- nie uzasadniono w wystarczający sposób proponowanego okresu karencji preparatu Nisamox;
- na podstawie danych przedstawionych na poparcie tego wniosku ustalenie pozytywnej równowagi korzyści do ryzyka dla tego produktu jest niemożliwe.

Dlatego CVMP uznał, że szczegółowe dane przedstawione na poparcie wniosku nie spełniają wymogów art. 13 dyrektywy 2001/82/WE i zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanym państwie członkowskim i zawieszenie istniejącego pozwolenia w referencyjnym państwie członkowskim. Warunki zniesienia zawieszenia przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Przed zniesieniem zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ krajowy referencyjnego państwa członkowskiego powinien mieć pewność, że podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełnił następujące warunki:

1. Należy przedstawić odpowiednie dane kliniczne na potwierdzenie skuteczności preparatu Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Należy rozważyć projekt badania równoważności z produktem referencyjnym ze szczególnym zwróceniem uwagi na czułość badania (np. badanie z trzema grupami, z placebo). Patogenem ograniczającym dawkę jest wytwarzający penicylinazę *Staphylococcus aureus*.
2. Należy przeprowadzić badanie mleka dotyczące oceny zmniejszania poziomu pozostałości zgodnie z „Wytycznymi dotyczącymi ustalania okresów karencji dla mleka” (EMA/CVMP/473/98-wersja ostateczna)