

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies-alvo, via de administração, intervalos de segurança, requerente, titular da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Dosagens	Espécies-alvo	Dose recomendada, frequência e via de administração	Intervalo de segurança (carne e leite)
Países Baixos	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensão intramamária	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Bovinos lactantes	Administração intramamária a bovinos lactantes a uma taxa de dose de 3 seringas por quarto afectado administradas isoladamente a intervalos de 12 horas	Não estabelecido
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensão intramamária	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Bovinos lactantes	Administração intramamária a bovinos lactantes a uma taxa de dose de 3 seringas por quarto afectado administradas isoladamente a intervalos de 12 horas	Carne: 7 dias Leite: 60 horas

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Resumo da avaliação científica de Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Introdução

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (doravante referido como Nisamox) é uma suspensão intramamária contendo amoxicilina (sob a forma de amoxicilina tri-hidrato), ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio) e prednisolona. A amoxicilina é uma aminopenicilina semi-sintética com uma actividade bactericida de largo espectro. O ácido clavulânico, uma substância de ocorrência natural, é um inibidor da beta-lactamase e sinérgico químico da amoxicilina. A prednisolona é um corticosteróide anti-inflamatório. O Nisamox apresenta-se sob a forma de seringas de dose unitária como uma suspensão oleosa a ser administrada por via intramamária. O Nisamox destina-se ao tratamento de mastite em vacas lactantes causada pelos principais agentes patogénicos que normalmente existem no úbere de bovino (*Staphylococci*, *Streptococci* e *Escherichia coli*).

O Nisamox recebeu autorização no Reino Unido a 21 de Fevereiro de 2003 nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Directiva 2001/82/CE. No momento da autorização inicial, as dificuldades ao tentar demonstrar a bioequivalência de preparações intramamárias não eram tão conhecidas e foram aceites os princípios gerais aplicados pelo requerente na condução do seu conjunto de estudos farmacocinéticos.

O pedido foi apresentado ao Estado-Membro Envolvido, os Países Baixos ao abrigo do procedimento de reconhecimento mútuo. Durante o procedimento, observou-se uma divergência entre o Estado-Membro de Referência e os Estados-Membros Envolvidos relativamente à aplicabilidade da demonstração da bioequivalência sistémica para um medicamento com aplicação e acção locais, além de uma preocupação adicional quanto à adequação do intervalo de segurança proposto. Os Países baixos consideraram que a autorização do Nisamox podia representar um potencial risco grave para a saúde humana e animal, na medida em que a segurança e a eficácia do medicamento não tinham sido demonstradas de forma suficiente. Por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP.

Foi solicitado ao CVMP que fornecesse o seu parecer quanto às preocupações manifestadas pelos Países Baixos e que apresentasse uma conclusão sobre a relação risco-benefício do Nisamox.

2. Avaliação dos dados apresentados

No caso dos pedidos submetidos nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Directiva 2001/82/CE, o requerente não é obrigado a apresentar resultados de ensaios clínicos, farmacológicos e toxicológicos. Para apoiar o Nisamox, foram apresentados estudos que comparam a farmacocinética do leite e do plasma entre os medicamentos genéricos e de referência. Foi fornecido um estudo de tolerância destinado a avaliar a segurança do medicamento em vacas lactantes. Foram igualmente fornecidas uma avaliação do risco para o utilizador e uma avaliação do risco ambiental de Fase I.

Foram realizados três estudos farmacocinéticos comparativos com o Nisamox e o medicamento de referência, todos com um desenho cruzado de dois períodos.

- Foi efectuado um estudo comparativo do plasma com o propósito de medir as concentrações plasmáticas de amoxicilina, clavulanato e prednisolona na sequência da perfusão intramamária.

- Foi efectuado um estudo comparativo do leite com o propósito de medir as concentrações de amoxicilina e ácido clavulânico no leite. Este estudo pretendeu também fornecer dados sobre os resíduos da amoxicilina e ácido clavulânico medidos nas amostras de leite do quarto (úbere) obtidas a intervalos regulares após a perfusão do Nisamox e do medicamento de referência.
- Foi efectuado um estudo comparativo do leite com o propósito de medir as concentrações de prednisolona no leite após a perfusão intramamária. Este estudo pretendeu também fornecer dados sobre os resíduos desta substância activa.

Os dados sobre o plasma revelaram que, globalmente, os intervalos de confiança se situaram dentro dos limites de aceitação para a amoxicilina e a prednisolona. Não foi possível chegar a conclusões relativamente ao ácido clavulânico, na medida em que os níveis se situavam quase sempre abaixo do limite de quantificação.

Os resultados dos estudos sobre o leite demonstraram que as concentrações das substâncias activas foram semelhantes às do medicamento de referência após a perfusão intramamária do Nisamox, apesar de se constatar a existência de uma substancial variabilidade inter-quartos e inter-animais relativamente a cada um dos parâmetros farmacocinéticos medidos.

O CVMP questionou a aplicação dos mesmos parâmetros farmacocinéticos decorrentes dos estudos clássicos de bioequivalência plasmática aos dados comparativos no leite. O princípio mais importante subjacente à bioequivalência consiste em comparar a taxa e a extensão da exposição de modo a que a colheita de amostras não possa ser efectuada a partir do mesmo compartimento da administração e excreção. Por conseguinte, as normas orientadoras actuais referentes à bioequivalência não se destinavam a ser aplicadas aos medicamentos intramamários dado não ser claro o grau de correlação de um determinado perfil cinético no leite com o comportamento no local da acção.

Ao preparar a abordagem utilizada para investigar a semelhança em termos de eficácia no que respeita ao Nisamox, o requerente não realizara estudos clínicos comparativos, dado que se previa que tais estudos clínicos não seriam suficientemente sensíveis para detectar diferenças entre o Nisamox e o medicamento de referência. Além disso, o requerente defendeu que o leite não estava excluído da norma orientadora do CVMP relativa à realização dos estudos de bioequivalência (referência na secção 5.1 a “outro fluido biológico”). Por conseguinte, o requerente defendeu que os dados farmacocinéticos comparativos *in vivo* no leite e no plasma constituíam uma abordagem adequada para a investigação da bioequivalência de um medicamento intramamário. O CVMP não conseguiu chegar a uma conclusão positiva relativamente a esta abordagem.

O requerente defendeu ainda que a formulação do Nisamox era suficientemente semelhante ao medicamento de referência para permitir uma isenção da necessidade de apresentação de dados *in vivo*. Quando instado no sentido de fundamentar adicionalmente esta reivindicação, o requerente forneceu dados comparativos sobre as características físico-químicas do medicamento, incluindo a viscosidade, tamanhos de partículas e dissolução no leite, entre o Nisamox e o medicamento de referência. Concluiu-se que, apesar de o Nisamox ter demonstrado ser similar ao medicamento de referência em termos de formulação, tamanhos de partículas e viscosidade, esse facto só pode ser considerado de suporte neste caso, não podendo substituir os estudos clínicos para demonstrar a eficácia. Mais especificamente, os dados relativos à dissolução foram inconclusivos devido a limitações a nível do desenho do estudo.

Relativamente aos resíduos, os dados dos estudos comparativos sobre o leite mostraram que, no ponto temporal correspondente ao intervalo de segurança proposto de 60 horas, todas as amostras de leite do quarto apresentavam concentrações de amoxicilina superiores ao limite máximo de resíduos (LMR) para o leite (4 µg/kg) e uma percentagem das amostras de leite continha ácido clavulânico em

quantidades equivalentes ou superiores ao LMR para o leite de 200 µg/kg. No último ponto temporal de colheita de amostras (108 horas), metade das amostras de leite do quarto continha concentrações de amoxicilina superiores ao LMR. Todas as amostras de leite do quarto a partir de 84 horas continham concentrações de ácido clavulânico inferiores ao LMR do leite. No caso da prednisolona, os dados mostraram que os níveis eram substancialmente inferiores ao LMR do leite de 6 µg/kg a partir das 24 horas.

Como resultado do facto de estes dados mostrarem que os LMR eram excedidos em pontos temporais para lá do intervalo de segurança, o requerente propôs um novo intervalo de segurança de 120 horas, com base na extrapolação estatística dos dados comparativos no leite. Concluiu-se que o conjunto de dados e as análises estatísticas utilizados para extrapolar o intervalo de segurança proposto para 120 horas apresentavam lacunas e não proporcionavam uma base adequada para a definição de um intervalo de segurança.

Uma questão adicional revista pelo CVMP consistiu numa alteração da formulação do Nisamox durante o desenvolvimento para aumentar a estabilidade do medicamento, que foi identificada como afectando potencialmente a libertação das substâncias activas do medicamento para o tecido. O requerente apresentou dados comparativos sobre a viscosidade entre a “antiga” e a “nova” formulação do Nisamox.

Fundamentos para a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado e suspensão da Autorização de Introdução no Mercado existente

O CVMP considerou que:

- Os dados apresentados para apoiar este pedido não conseguiram provar que a bioequivalência fora demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade entre o medicamento de teste e o medicamento de referência,
- A eficácia do Nisamox não foi confirmada,
- O intervalo de segurança proposto para o Nisamox foi insuficientemente fundamentado,
- Não é possível, com base nos dados apresentados para apoiar este pedido, estabelecer uma relação risco-benefício positiva para este medicamento.

Por conseguinte, o CVMP concluiu que as informações apresentadas para apoiar o pedido não estão em conformidade com o artigo 13.º da Directiva 2001/82/CE e recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros Envolvidos e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado existente no Estado-Membro de Referência. As condições para o levantamento da suspensão são apresentadas no Anexo III.

Anexo III

Fundamentos para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado

Antes do levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado, a autoridade nacional competente do Estado-Membro de Referência assegurará que as seguintes condições são cumpridas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado:

1. Devem ser fornecidos dados clínicos adequados para confirmar a eficácia do Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Deve ser ponderado um desenho de não-inferioridade ao medicamento de referência, com uma atenção específica à sensibilidade do ensaio (por exemplo, um estudo de três braços com placebo). O agente patogénico limitador da dose é o *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase.
2. Deve ser realizado um estudo de depleção de resíduos no leite, nos termos da “Nota de orientação para a determinação dos intervalos de segurança para o leite” (*Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk* – EMEA/CVMP/473/98-FINAL)