

Anexa I

Lista cu denumirea comercială, forma farmaceutică, concentrația produsului medicamentos de uz veterinar, specia de animale, calea de administrare, timpul de așteptare, solicitantul și deținătorul autorizației de punere pe piață din statele membre

Statul membru UE / SEE	Solicitantul / deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Forma farmaceutică	Concentrații	Specii de animale	Doza recomandată, frecvența și calea de administrare	Timpul de așteptare (carne și lapte)
Țările de Jos	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensie intramamară	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Bovine aflate în perioada de lactație	Administrare intramamară la bovine aflate în perioada de lactație la o rată a dozei de 3 seringi per sfert afectat, administrate separat, la intervale de 12 ore	Nestabilit
Regatul Unit	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Sispensie intramamară	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Bovine aflate în perioada de lactație	Administrare intramamară la bovine aflate în perioada de lactație la o rată a dozei de 3 seringi per sfert afectat, administrate separat, la intervale de 12 ore	Carne: 7 zile Lapte: 60 ore

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuzul acordării autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Introducere

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (denumit în continuare Nisamox) este o suspensie intramamară care conține amoxicilină (sub formă de amoxicilină trihidrat), acid clavulanic (sub formă de clavulanat de potasiu) și prednisolon. Amoxicilina este o aminopenicilină semisintetică cu activitate bactericidă cu spectru larg. Acidul clavulanic, o substanță produsă în mod natural, este un inhibitor de betalactamază și un sinergist chimic pentru amoxicilină. Prednisolonul este un corticosteroid antiinflamator. Nisamox se prezintă în seringi cu doză unitară sub formă de suspensie uleioasă care se administrează pe cale intramamară. Nisamox este destinat pentru tratamentul bovinelor aflate în perioada de lactație cu mastită cauzată de agenți patogeni majori care apar frecvent în ugerul bovin (*Staphylococci*, *Streptococci* și *Escherichia coli*).

Nisamox a fost autorizat în Regatul Unit la 21 februarie 2003 în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. În momentul autorizării inițiale, dificultățile încercării de a demonstra bioechivalența preparatelor intramamare erau mai puțin cunoscute, iar principiile generale aplicate de solicitant în desfășurarea pachetului său de studii farmacocinetice fuseseră acceptate.

Cererea a fost înaintată statului membru în cauză, Țările de Jos, în temeiul procedurii de recunoaștere reciprocă. În timpul procedurii, a existat un dezacord între statul membru de referință și statele membre în cauză cu privire la aplicabilitatea demonstrării bioechivalenței sistemice pentru un produs cu acțiune locală și aplicare locală, precum și la un motiv de îngrijorare suplimentar legat de caracterul adecvat al timpului de așteptare propus. Țările de Jos au considerat că autorizarea Nisamox poate prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor și animalelor, întrucât siguranța și eficacitatea produsului nu au fost suficient demonstrate. În consecință, CVMP a fost sesizat cu privire la această chestiune.

CVMP a fost invitat să emită un aviz în legătură cu motivele de îngrijorare exprimate de Țările de Jos și să concluzioneze cu privire la raportul risc/beneficiu pentru Nisamox.

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru cererile înaintate în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, solicitantul nu este obligat să prezinte rezultate din studii farmacologice, toxicologice și clinice. În sprijinul produsului Nisamox au fost prezentate studii pentru compararea farmacocineticii plasmatice și a laptelui între produsul generic și cel de referință. A fost prezentat un studiu de toleranță pentru evaluarea siguranței produsului la vacile aflate în perioada de lactație. De asemenea, au fost prezentate o evaluare a riscurilor pentru utilizator și o evaluare a riscurilor pentru mediu de fază I.

Au fost desfășurate trei studii farmacocinetice comparative cu Nisamox și produsul de referință, toate cu structură încrucișată formată din două perioade.

- A fost desfășurat un studiu comparativ cu plasmă pentru măsurarea concentrațiilor plasmatice de amoxicilină, clavulanat și prednisolon în urma perfuziei intramamare.
- A fost desfășurat un studiu comparativ cu lapte pentru măsurarea concentrațiilor de amoxicilină și acid clavulanic din lapte. Acest studiu a fost, de asemenea, util prin

furnizarea de date privind reziduurile de amoxicilină și acid clavulanic măsurate în probele de lapte dintr-un sfert (de uger) obținute la momente regulate după perfuzia cu Nisamox și produsul de referință.

- A fost desfășurat un studiu comparativ cu lapte pentru măsurarea concentrațiilor de prednisolon din lapte în urma perfuziei intramamare. Acest studiu a fost, de asemenea, util prin furnizarea de date privind reziduurile acestei substanțe active.

Datele plasmatice au demonstrat că, în general, intervalele de încredere s-au situat în limitele de acceptare pentru amoxicilină și prednisolon. Nu au putut fi emise concluzii în ceea ce privește acidul clavulanic, întrucât concentrațiile au fost, în cea mai mare parte, sub limita de cuantificare.

Rezultatele studiilor cu lapte au demonstrat că, în urma perfuziei intramamare cu Nisamox, concentrațiile de substanțe active au fost similare cu cele ale produsului de referință, deși s-a observat că există o variabilitate considerabilă între sferturile de uger și animale pentru fiecare din parametrii farmacocinetici măsurați.

A existat o dezbatere în cadrul CVMP privind aplicarea aceluiași parametri farmacocinetici din studiile clasice de bioechivalență cu plasmă la datele comparative pentru lapte. Principiul general care stă la baza bioechivalenței este de a compara rata și gradul de expunere, de aceea prelevarea nu se poate efectua din același compartiment ca administrarea și excreția. Astfel, orientările de bioechivalență actuale nu urmau să se aplice produselor intramamare, deoarece nu este clar în ce măsură un anumit profil cinetic al laptelui se corelează cu comportamentul de la locul de acțiune.

La pregătirea abordării utilizate pentru investigarea similarității în materie de eficacitate pentru Nisamox, solicitantul nu a urmărit să desfășoare studii clinice comparative, întrucât se anticipa că studiile clinice nu vor fi suficient de sensibile pentru a detecta diferențe între Nisamox și produsul de referință. De asemenea, solicitantul a susținut că laptele nu a fost exclus din orientările CVMP privind desfășurarea studiilor de bioechivalență (referire în secțiunea 5.1 la „alt fluid biologic”). În consecință, solicitantul a argumentat că datele farmacocinetice comparative *in vivo* pentru lapte și plasmă constituie o abordare adecvată pentru investigarea bioechivalenței în cazul unui produs intramamar. CVMP nu a fost în măsură să emită o concluzie pozitivă cu privire la această abordare.

Solicitantul a afirmat, de asemenea, că formula Nisamox este suficient de similară cu cea a produsului de referință pentru a permite o derogare de la necesitatea de a prezenta date *in vivo*. Când i s-a cerut să își justifice și mai mult această afirmație, solicitantul a prezentat date comparative cu privire la caracteristicile fizico-chimice ale produsului, inclusiv vâscozitatea, mărimea particulelor și dizolvarea în lapte, între Nisamox și produsul de referință. S-a concluzionat că, deși s-a demonstrat similaritatea Nisamox cu produsul de referință în ceea ce privește formula, mărimea particulelor și vâscozitatea, aceasta ar putea fi considerată doar o dovadă auxiliară în cazul de față și nu ar putea ține locul studiilor clinice pentru demonstrarea eficacității. În special datele referitoare la dizolvare au fost neconcludente din cauza limitărilor structurii studiului.

În ceea ce privește reziduurile, datele din studiile comparative cu lapte au indicat că, la momentul corespunzător timpului de așteptare propus de 60 de ore, toate probele de lapte din sferturile de uger prezentau concentrații de amoxicilină peste nivelurile maxime de reziduuri (NMR) pentru lapte (4 µg/kg) și o parte din probele de lapte conțineau acid clavulanic la sau peste NMR pentru lapte (200 µg/kg). La ultimul moment de prelevare (108 ore), jumătate din probele de lapte din sferturile de uger prezentau concentrații de amoxicilină peste NMR. Toate probele de lapte din sferturile de uger începând de la 84 de ore prezentau concentrații de acid clavulanic sub NMR pentru lapte. Pentru prednisolon, datele au demonstrat că nivelurile erau cu mult sub NMR pentru lapte (6 µg/kg) începând de la 24 de ore.

Ca urmare a faptului că aceste date indică depășirea NMR în momente care au avut loc după expirarea timpului de așteptare, solicitantul a propus un nou timp de așteptare, de 120 de ore, pe baza extrapolării statistice a datelor sale comparative pentru lapte. S-a concluzionat că setul de date și analizele statistice utilizate pentru a extinde timpul de așteptare propus la 120 de ore erau defectuoase și nu prezentau un temei adecvat pentru a deduce un timp de așteptare.

O altă problemă examinată de CVMP a fost modificarea formulei de Nisamox în timpul dezvoltării pentru a mări stabilitatea produsului, problemă identificată drept factor care poate afecta eliberarea substanțelor active din produs în țesut. Solicitantul a prezentat date comparative referitoare la vâscozitate între formula „veche” și cea „nouă” de Nisamox .

Motive pentru refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață și suspendarea autorizației de punere pe piață existente

CVMP a considerat că:

- datele prezentate în sprijinul acestei cereri nu au demonstrat că bioechivalența a fost demonstrată prin studii adecvate de biodisponibilitate între produsul de test și cel de referință;
- eficacitatea Nisamox nu a fost confirmată;
- timpul de așteptare propus pentru Nisamox nu a fost justificat suficient;
- nu este posibil, pe baza datelor prezentate în sprijinul acestei cereri, să se stabilească un raport risc/beneficiu pozitiv pentru acest produs.

Prin urmare, CVMP a concluzionat că informațiile prezentate în sprijinul cererii nu respectă articolul 13 din Directiva 2001/82/CE și a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață în statul membru în cauză și suspendarea autorizației de punere pe piață existente în statul membru de referință. Condițiile de ridicare a suspendării sunt descrise în Anexa III.

Anexa III

Motive pentru ridicarea suspendării autorizației de punere pe piață

Înainte de ridicarea suspendării autorizației de punere pe piață, autoritatea națională competentă a statului membru de referință se asigură că următoarele condiții sunt îndeplinite de către deținătorul autorizației de punere pe piață:

1. Trebuie prezentate date clinice corespunzătoare pentru a confirma eficacitatea produsului Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Trebuie avută în vedere o structură de non-inferioritate față de produsul de referință, cu o atenție deosebită acordată sensibilității analitice (de exemplu, un studiu cu placebo cu trei ramuri). Agentul patogen cu caracter de limitare a dozei este bacteria producătoare de penicilinază *Staphylococcus aureus*.
2. Trebuie efectuat un studiu privind eliminarea reziduurilor în conformitate cu „Nota pentru orientări privind stabilirea timpului de așteptare pentru lapte” (EMEA/CVMP/473/98-FINAL)