

Príloha I

Zoznam názvov, liekových foriem, sily veterinárneho lieku, druhov zvierat, ciest podávania, ochranných lehôt, žiadateľov, držiteľov povolenia na uvedenie na trh v členských štátoch

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ / Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Odporúčaná dávka, frekvencia a cesta podania	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Holandsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Severné Írsko	Nisamox intramamárna suspenzia pre laktujúce kravy	Intramamárna suspenzia	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Laktujúci hovädzí dobytok	Intramamárne podanie laktujúcemu hovädziemu dobytku v dávke 3 injekčné striekačky na postihnutú časť, podané jednotlivo v intervale 12 hodín	Nie je stanovená
Spojené kráľovstvo	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Severné Írsko	Nisamox intramamárna suspenzia pre laktujúce kravy	Intramamárna suspenzia	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Laktujúci hovädzí dobytok	Intramamárne podanie laktujúcemu hovädziemu dobytku v dávke 3 injekčné striekačky na postihnutú časť, podané jednotlivo v intervale 12 hodín	Mäso: 7 dní Mlieko: 60 hodín

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia vydania
povolenia (povolení) na uvedenie na trh**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Nisamox intramamárna suspenzia pre laktujúce kravy

1. Úvod

Nisamox intramamárna suspenzia pre laktujúce kravy (ďalej len „Nisamox“) je intramamárna suspenzia obsahujúca amoxicilín (vo forme amoxicilín trihydrátu), kyselinu klavulanovú (vo forme klavulanátu draselného) a prednizolón. Amoxicilín je polosyntetický aminopenicilín so širokospektrálnym baktericídnym účinkom. Kyselina klavulanová, prirodzene sa vyskytujúca látka, je inhibítor beta-laktamáz a chemický synergista amoxicilínu. Prednizolón je protizápalový kortikosteroid. Liek Nisamox sa dodáva v injekčných striekačkách obsahujúcich jednu dávku vo forme olejovej suspenzie a podáva sa intramamárnou cestou. Liek Nisamox je určený na liečbu mastitídy v prípade laktujúcich kráv zapríčinennej závažnými patogénmi, ktoré sa bežne vyskytujú v kravskom vemene (stafylokoky, streptokoky a Escherichia coli).

Liek Nisamox bol povolený v Spojenom kráľovstve 21. februára 2003 v súlade s postupom podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES. V čase pôvodného povolenia boli ťažkosti spojené s pokusom dokázať bioekvivalenciu intramamárných prípravkov menej známe a boli prijaté všeobecné zásady, ktoré žiadateľ aplikoval pri uskutočňovaní svojich farmakokinetických štúdií.

Žiadosť bola predložená dotknutému členskému štátu, Holandsku, na základe postupu vzájomného uznávania. Počas tohto postupu vznikla nehoda medzi referenčným členským štátom a dotknutým členským štátom týkajúca sa aplikovateľnosti preukázania systémovej bioekvivalencie lokálne aplikovaného a lokálne pôsobiaceho lieku, ako aj ďalšia výhrada týkajúca sa adekvátnosti navrhovanej ochrannej lehoty. Holandsko usúdilo, že schválenie lieku Nisamox môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre zdravie ľudí aj zvierat, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku sa dostatočne nepreukázali. Závažnosť bola preto predložená výboru CVMP.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko k výhradám, ktoré malo Holandsko, a aby vyvodil záver o pomere prínosu a rizík lieku Nisamox.

2. Vyhodnotenie predložených údajov

Pokiaľ ide o žiadosti predložené v súlade s postupom podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, žiadateľ nemusí predložiť výsledky farmakologických, toxikologických a klinických skúšaní. Na podporu lieku Nisamox boli predložené štúdie porovnávajúce farmakokinetiku generického a referenčného lieku v mlieku a plazme. Bola predložená štúdia tolerancie na posúdenie bezpečnosti lieku v prípade laktujúcich kráv. Bolo tiež predložené hodnotenie rizika pre používateľov a hodnotenie environmentálneho rizika fázy I.

Uskutočnili sa tri komparatívne farmakokinetické štúdie, v ktorých sa skúmal liek Nisamox a referenčný liek, a všetky štúdie mali skrížený rozvrh zahŕňajúci dve obdobia.

- Uskutočnila sa jedna komparatívna štúdia, v ktorej sa skúmala koncentrácia amoxicilínu, klavulanátu a prednizolónu v plazme po intramamárnej infúzii.
- V druhej komparatívnej štúdii sa skúmala koncentrácia amoxicilínu a kyseliny klavulanovej v mlieku. Táto štúdia poslúžila aj ako zdroj údajov o reziduách amoxicilínu a kyseliny

klavulánovej meraných vo vzorkách mlieka z jednotlivých častí (vemena) získaných v pravidelných časových intervaloch po infúzii lieku Nisamox a referenčného lieku.

- V tretej komparatívnej štúdii sa skúmala koncentrácia prednizolónu v mlieku po intramamárnej infúzii. Táto štúdia poslúžila aj ako zdroj údajov o rezíduách tejto účinnej látky.

Z údajov týkajúcich sa plazmy vyplynulo, že intervaly spoľahlivosti sú celkovo v hraniciach prijateľnosti pre amoxicilín a prednizolón. Pre kyselinu klavulánovú sa nemohli vyvodiť žiadne závery, pretože jej hladiny boli väčšinou pod hranicou kvantifikácie.

Výsledkami štúdií skúmajúcich koncentráciu účinných látok v mlieku sa preukázalo, že koncentrácia účinných látok je po intramamárnej infúzii lieku Nisamox podobná ako v prípade referenčného lieku, ale poznamenalo sa, že v každom meranom farmakokinetickom parametri sa zistila značná variabilita v jednotlivých častiach vemena a medzi jednotlivými zvieratami.

V rámci výboru CVMP sa uskutočnila diskusia o aplikácii rovnakých farmakokinetických parametrov z klasických plazmatických štúdií bioekvivalencie na komparatívne údaje o mlieku. Hlavnou zásadou bioekvivalencie je porovnanie miery a rozsahu expozície, takže vzorky sa nemôžu odoberať z rovnakej časti, kde bol podaný liek a odkiaľ sa vylúčil. Súčasné usmernenia pre bioekvivalenciu sa preto pôvodne nemali aplikovať na intramamárne lieky, pretože nie je jasné, do akej miery je určitý kinetický profil v mlieku vo vzájomnom vzťahu so správaním na mieste účinku.

Žiadateľ sa pri príprave prístupu použitého na skúmanie, či je účinnosť lieku Nisamox podobná, nesnažil uskutočniť komparatívne klinické štúdie, pretože sa predpokladalo, že klinické skúšania by neboli dostatočne citlivé na zistenie rozdielov medzi liekom Nisamox a referenčným liekom. Žiadateľ tiež tvrdil, že mlieko nie je vyňaté z usmernenia výboru CVMP pre vedenie štúdií bioekvivalencie (odkaz v časti 5.1 na „inú biologickú tekutinu“). Žiadateľ preto argumentoval, že komparatívne farmakokinetické údaje pre mlieko a plazmu *in vivo* sú vhodným prístupom na skúmanie bioekvivalencie intramamárneho lieku. Výbor CVMP nemohol v súvislosti s týmto postupom vyvodiť pozitívny záver.

Žiadateľ okrem toho tvrdil, že zmes lieku Nisamox je dostatočne podobná referenčnému lieku, aby sa mohlo upustiť od potreby predložiť údaje *in vivo*. Keď bol žiadateľ požiadaný, aby presnejšie odôvodnil toto tvrdenie, predložil pre liek Nisamox a referenčný liek komparatívne údaje o fyzikálnochemických charakteristikách lieku vrátane viskozity, veľkosti častíc a rozpustnosti v mlieku. Dospelo sa k záveru, že napriek tomu, že liek Nisamox sa preukázal ako podobný referenčnému lieku, pokiaľ ide o zmes, veľkosť častíc a viskozitu, v tomto prípade sa tieto údaje môžu považovať len za podporný dôkaz a nemôžu nahradiť klinické štúdie na preukázanie účinnosti. Údaje o rozpustnosti boli nepresvedčivé predovšetkým v dôsledku nedostatkov v rozvrhu štúdie.

Pokiaľ ide o rezíduá, údajmi z komparatívnych štúdií skúmajúcich koncentráciu účinných látok v mlieku sa preukázalo, že v časovom intervale zodpovedajúcom navrhovanej ochrannej lehote 60 hodín mali vzorky mlieka zo všetkých častí vemena koncentráciu amoxicilínu vyššiu, ako je maximálny limit rezíduí pre mlieko (4 µg/kg) a pomer vzoriek mlieka obsahujúcich kyselinu klavulánovú sa rovnal maximálnemu limitu rezíduí pre mlieko 200 µg/kg alebo bol vyšší ako tento limit. V časovom intervale posledného odobrania vzoriek (108 hodín) mala polovica vzoriek mlieka odobraných z jednotlivých častí vemena koncentráciu amoxicilínu vyššiu, ako je maximálny limit rezíduí. Všetky vzorky mlieka odobrané z jednotlivých častí vemena mali po 84 hodinách koncentráciu kyseliny klavulánovej nižšiu, ako je maximálny limit rezíduí pre mlieko. Pokiaľ ide o prednizolón, z údajov vyplýva, že jeho hladina bola po 24 hodinách oveľa nižšia, ako je maximálny limit rezíduí pre mlieko 6 µg/kg.

Keďže z týchto údajov vyplýva, že maximálny limit rezíduí bol prekročený v časových intervaloch, ktoré boli dlhšie, ako je ochranná lehota, žiadateľ navrhol novú ochrannú lehotu 120 hodín na základe

štatistickej extrapolácie komparatívnych údajov pre mlieko. Dospelo sa k záveru, že súbor údajov a štatistické analýzy použité na extrapoláciu navrhovanej ochrannej lehoty 120 hodín sú chybné a neposkytujú adekvátny základ, od ktorého sa môže odvodiť ochranná lehota.

Ďalšou otázkou, ktorú skúmal výbor CVMP, bola zmena zmesi lieku Nisamox počas vývoja lieku, ktorej cieľom bolo zvýšenie stability lieku a ktorá bola označená ako zmena, ktorá môže ovplyvniť uvoľňovanie účinných látok z lieku do tkaniva. Žiadateľ predložil komparatívne údaje o viskozite pre starú a novú zmes lieku Nisamox.

Odôvodnenie zamietnutia vydania povolenia na uvedenie na trh a pozastavenia existujúceho povolenia na uvedenie na trh

Výbor CVMP usúdil, že:

- údajmi predloženými na podporu tejto žiadosti sa nepreukázalo, že by príslušné štúdie biologickej dostupnosti dokázali bioekvivalenciu medzi testovaným a referenčným liekom,
- účinnosť lieku Nisamox sa nepotvrdila,
- navrhovaná ochranná lehota pre liek Nisamox nebola dostatočne odôvodnená,
- na základe údajov predložených na podporu tejto žiadosti nie je možné stanoviť pozitívny pomer prínosu a rizika tohto lieku.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že informácie predložené na podporu žiadosti nespĺňajú požiadavky uvedené v článku 13 smernice 2001/82/ES a odporučil zamietnuť vydanie povolenia na uvedenie na trh v dotknutom členskom štáte a pozastaviť platnosť existujúceho povolenia na uvedenie na trh v referenčnom členskom štáte. Podmienky odvolania pozastavenia sú uvedené v prílohe III.

Príloha III

Odôvodnenie zrušenia pozastavenia povolenia na uvedenie na trh

Pred zrušením pozastavenia povolenia na uvedenie na trh má príslušný vnútroštátny úrad referenčného členského štátu zabezpečiť, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil tieto podmienky:

1. Majú sa predložiť primerané klinické údaje na potvrdenie účinnosti lieku Nisamox intramamárna suspenzia pre laktujúce kravy. Má sa posúdiť návrh na preukázanie podobnej účinnosti, aký má referenčný liek, a mimoriadna pozornosť sa má venovať citlivosti testu (napr. štúdia zahŕňajúca tri skupiny a placebo). Patogén obmedzujúci dávkovanie je mikroorganizmus *Staphylococcus aureus* produkujúci penicilinázu.
2. Má sa uskutočniť štúdia, v ktorej by sa skúmalo vyčerpanie rezíduí v mlieku v súlade s poznámkou k usmerneniu pre určovanie ochranných lehôt pre mlieko (EMEA/CVMP/473/98- V KONEČNOM ZNENÍ).