

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti veterinarskega zdravila, živalskih vrst, poti uporabe, karenc, predlagateljev, imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Farmacevtska oblika	Jakosti	Živalska vrsta	Priporočeni odmerek, pogostnost in pot uporabe zdravila	Karenca (meso in mleko)
Nizozemska	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Severna Irska	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramamarna suspenzija	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Govedo v obdobju laktacije	Intramamarna uporaba pri govedu v obdobju laktacije z odmerkom treh brizg na prizadeto četrtno, ki se daje samostojno vsakih 12 ur	Ni ugotovljeno
Združeno kraljestvo	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Severna Irska	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramamarna suspenzija	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Govedo v obdobju laktacije	Intramamarna uporaba pri govedu v obdobju laktacije z odmerkom treh brizg na prizadeto četrtno, ki se daje samostojno vsakih 12 ur	Meso: 7 dni Mleko: 60 ur

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev podelitve dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Uvod

Zdravilo Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (v nadaljevanju zdravilo Nisamox) je intramamarna suspenzija, ki vsebuje amoksisicilin (v obliki amoksisicilin trihidrata), klavulansko kislino (v obliki kalijevega klavulanata) in prednizolon. Amoksisicilin je polsintetični aminopenicilin s širokim spektrom baktericidnega delovanja. Klavulanska kislina, naravno prisotna snov, je zaviralec laktamaze beta in kemični sinergist za amoksisicilin. Prednizolon je protivnetni kortikosteroid. Zdravilo Nisamox je na voljo v enoodmernih brizgah kot oljna suspenzija, ki se daje po intramamarni poti. Zdravilo Nisamox je namenjeno zdravljenju mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo poglavitni patogeni, ki se običajno pojavljajo na vimenu govedu (stafilokoki, streptokoki in *Escherichia coli*).

Zdravilo Nisamox je bilo odobreno v Združenem kraljestvu dne 21. februarja 2003 v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES. V času prvotne odobritve so bile težave v zvezi z dokazovanjem biološke enakovrednosti intramamarnih pripravkov manj znane in sprejeta so bila splošna načela, ki jih je uporabil predlagatelj pri izvajanju farmakokinetičnih študij.

Vloga je bila predložena zadevni državi članici, Nizozemski, po postopku z medsebojnim priznavanjem. Med postopkom je prišlo do nesoglasja med referenčno državo članico in zadevnimi državami članicami glede uporabnosti dokazovanja sistemske biološke enakovrednosti za lokalno uporabljeno in lokalno delujoče zdravilo, pojavili pa so se tudi dodatni zadržki glede ustreznosti predlagane karence. Nizozemska je menila, da bi odobritev zdravila Nisamox lahko predstavljala možno resno tveganje za zdravje ljudi in živali, saj varnost in učinkovitost zdravila nista bili ustrezno dokazani. Zato je bila zadeva napotena na CVMP.

CVMP je bil naprošen, da poda mnenje v zvezi z zadržki, ki jih je izrazila Nizozemska, in sprejme sklep glede razmerja med tveganji in koristmi za zdravilo Nisamox.

2. Ocena predloženih podatkov

Za vloge, ki so bile predložene v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, predlagatelju ni treba predložiti rezultatov farmakoloških, toksikoloških in kliničnih preskušanj. V podporo zdravilu Nisamox so bile predložene študije, v katerih so primerjali farmakokinetiko pri mleku in plazmi med generičnimi in referenčnimi zdravili. Predstavili so študijo prenašanja za ocenjevanje varnosti zdravila pri kravah v obdobju laktacije. Predloženi sta bili tudi ocena tveganja za uporabnika in ocena tveganja za okolje faze I.

Izvedene so bile tudi tri navzkrižne primerjalne farmakokinetične študije z dvema obdobjema, v katerih so primerjali zdravilo Nisamox in referenčno zdravilo.

- Izvedena je bila primerjalna študija plazme, s katero so merili koncentracijo amoksisicilina, klavulanata in prednizolona v plazmi po intramamarni infuziji.
- Izvedena je bila primerjalna študija mleka, s katero so merili koncentracijo amoksisicilina in klavulanske kisline v mleku. S to študijo so dobili tudi podatke o ostankih amoksisicilina in klavulanske kisline, izmerjenih v vzorcih mleka iz četrtin (vimen), ki so bili pridobljeni v rednih obdobjih po infundiranju zdravila Nisamox in referenčnega zdravila.

- Izvedena je bila primerjalna študija mleka, s katero so merili koncentracijo prednizolona v mleku po intramamarni infuziji. S to študijo so dobili tudi podatke o ostankih te zdravilne učinkovine.

Podatki o plazmi so pokazali, da so bili na splošno intervali zaupanja v mejah sprejemljivosti za amoksisicilin in prednizolon. Za klavulansko kislino ni bilo mogoče sprejeti nobenih zaključkov, saj so bile ravni večinoma pod mejo kvantifikacije.

Rezultati študij pri mleku so pokazali, da so bile koncentracije zdravilne učinkovine po intramamarni infuziji zdravila Nisamox podobne kot pri referenčnem zdravilu, čeprav je bilo ugotovljeno, da so se pri vsakem merjenem farmakokinetičnem parametru pojavljale bistvene razlike med četrtinami in živalmi.

V CVMP je potekala razprava o uporabi enakih farmakokinetičnih parametrov iz klasičnih študij biološke enakovrednosti plazme pri primerjalnih podatkih za mleko. Glavno načelo biološke enakovrednosti je primerjava stopnje in obsega izpostavljenosti, tako da se vzorčenje ne more izvajati na istem mestu, kot se zdravilo daje in izloča. Veljavne smernice za biološko enakovrednost tako niso bile namenjene uporabi v zvezi z intramamarnimi zdravili, saj ni jasno, v kolikšni meri je določen kinetični profil v mleku soodvisen od odziva na mestu delovanja.

Predlagatelj pri pripravi pristopa, ki ga je uporabil za preučevanje podobnosti v zvezi z učinkovitostjo zdravila Nisamox, ni izvedel primerjalnih kliničnih študij, saj je bilo pričakovano, da klinični preskusi ne bodo dovolj občutljivi, da bi odkrili razlike med zdravilom Nisamox in referenčnim zdravilom.

Predlagatelj je tudi trdil, da mleko ni bilo izključeno iz smernice CVMP za izvajanje študij biološke enakovrednosti (sklicevanje na „druge biološke tekočine“ v poglavju 5.1). Tako je predlagatelj zagovarjal stališče, da so primerjalni farmakokinetični podatki *in vivo* za mleko in plazmo ustrezen pristop za preučevanje biološke enakovrednosti intramamarnih zdravil. CVMP ni mogel sprejeti pozitivnega sklepa glede tega pristopa.

Predlagatelj je trdil tudi, da je formulacija zdravila Nisamox dovolj podobna referenčnemu zdravilu, da dopušča opustitev potrebe po predstavitvi podatkov *in vivo*. Ko so od predlagatelja zahtevali, da to trditev podrobneje utemelji, je predložil primerjalne podatke med zdravilom Nisamox in referenčnim zdravilom o fizikalno-kemičnih lastnostih zdravila, vključno z viskoznostjo, velikostjo delcev in raztapljanjem v mleku. Sklenjeno je bilo, da je bilo sicer dokazano, da je zdravilo Nisamox podobno referenčnemu zdravilu glede formulacije, velikosti delcev in viskoznosti, vendar pa so v tem primeru to lahko le podporni podatki in ne morejo nadomestiti kliničnih študij za dokazovanje učinkovitosti. Dokončne zaključke so zaradi omejitev pri načrtovanju študije onemogočali predvsem podatki o raztapljanju.

V zvezi z ostanki so podatki iz primerjalnih študij pri mleku pokazali, da so bile v obdobju, ki ustreza predlagani karenci 60 ur, koncentracije amoksisicilina v vzorcih mleka, vzetega iz vseh četrtin, nad mejno vrednostjo ostankov za mleko (4 µg/kg), del mlečnih vzorcev pa je tudi vseboval klavulansko kislino v mejni vrednosti ostankov za mleko, ki je 200 µg/kg, ali nad njo. V zadnjem obdobju vzorčenja (108 ur) je bila pri vzorcih mleka, vzetega iz polovice četrtin, koncentracija amoksisicilina nad mejno vrednostjo ostankov. V vzorcih mleka iz vseh četrtin je bila po 84 urah koncentracija klavulanske kisline pod mejno vrednostjo ostankov za mleko. Za prednizolon so podatki pokazali, da so bile ravni po 24 urah pod mejno vrednostjo ostankov za mleko, ki znaša 6 µg/kg.

Zaradi teh podatkov, ki so pokazali, da so bile mejne vrednosti ostankov prekoračene v časovnih obdobjih, daljših od karence, je predlagatelj na podlagi statistične ekstrapolacije primerjalnih podatkov za mleko predlagal novo karenci 120 ur. Ugotovljeno je bilo, da so bili podatki in statistične analize, ki so jih uporabili za ekstrapolacijo predlagane karence na 120 ur, pomanjkljivi in niso zagotovili ustrezne podlage za določitev karence.

Dodatno vprašanje, ki ga je CVMP preučil, je bila sprememba formulacije zdravila Nisamox med razvojem, s čimer so želeli povečati stabilnost zdravila in za kar je bilo ugotovljeno, da bi lahko vplivalo na sproščanje zdravilne učinkovine iz zdravila v tkivo. Predlagatelj je predstavil primerjalne podatke o viskoznosti med „staro“ in „novo“ formulacijo zdravila Nisamox.

Podlaga za zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom in začasni umik obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom

CVMP je upošteval naslednje:

- Podatki, predloženi v podporo tej vlogi, niso pokazali, da je bila z ustreznimi študijami biološke razpoložljivosti dokazana biološka enakovrednost med preskušanim in referenčnim zdravilom.
- Učinkovitost zdravila Nisamox ni bila potrjena.
- Predlagana korenca za zdravilo Nisamox ni bila ustrezno utemeljena.
- Na podlagi predloženih podatkov v podporo vlogi ni mogoče določiti pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi za to zdravilo.

CVMP je zato sklenil, da predloženi podatki v podporo vlogi niso v skladu s členom 13 Direktive 2001/82/ES, ter priporočil zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom v zadevnih državah članicah in začasni umik obstoječega dovoljenja za promet z zdravilom v referenčni državi članici. Pogoji za preklic začasnega umika so navedeni v Dodatku III.

Dodatek III

Podlaga za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom

Pred preklicem začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom mora pristojni nacionalni organ v referenčni državi članici zagotoviti, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjuje naslednje pogoje:

1. Predložiti je treba ustrezne klinične podatke za potrditev učinkovitosti zdravila Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Preučiti je treba zasnovo enakovrednosti z referenčnim zdravilom, s posebnim poudarkom na občutljivosti metode (na primer študija s tremi skupinami, s placebom). Patogen, ki omejuje odmerek, je *Staphylococcus aureus*, ki proizvaja penicilinazo.
2. Izvesti se mora študija izločanja ostankov pri mleku v skladu z „Obvestilom o navodilu za določanje karence za mleko“ (EMA/CVMP/473/98-FINAL).