

Bilaga I

Förteckning över det veterinärmedicinska läkemedlets namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsätt, karenstid, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande / innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Rekommenderad dos, frekvens och administreringssätt	Karenstid (kött och mjölk)
Nederländerna	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Nordirland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammär lösning	Amoxicillin 200 mg Klavulansyra 50 mg Prednisolon 10 mg	Lakterande nötkreatur	Intramammär administrering till lakterande nötkreatur med dosen 3 sprutor per drabbad juverfjärdedel där varje spruta ges med 12 timmars intervall	Ej fastställd
Storbritannien	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Nordirland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Intramammär lösning	Amoxicillin 200 mg Klavulansyra 50 mg Prednisolon 10 mg	Lakterande nötkreatur	Intramammär administrering till lakterande nötkreatur med dosen 3 sprutor per drabbad juverfjärdedel där varje spruta ges med 12 timmars intervall	Kött: 7 dagar Mjök: 60 timmar

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Inledning

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (nedan kallat Nisamox) är en intramammär suspension som innehåller amoxicillin (som amoxicillintrihydrat), klavulansyra (som kaliumklavulanat) och prednisolon. Amoxicillin är ett semisyntetiskt aminopenicillin med bredspektrumeffekt mot bakterier. Klavulansyra (ett naturligt förekommande ämne) är en betalaktamashämmare och kemisk synergist till amoxicillin. Prednisolon är en antiinflammatorisk kortikosteroid. Nisamox säljs som en oljeaktig suspension i endossprutor för intramammär administrering. Nisamox är avsett för behandling av juverinflammation hos lakterande kor orsakad av de främsta och vanligaste förekommande juverpatogenerna (stafylokocker, streptokocker och kolibakterier).

Nisamox godkändes i Storbritannien den 21 februari 2003 enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG. Vid tidpunkten för det första godkännandet var svårigheterna att försöka påvisa bioekvivalens hos intramammära beredningar mindre kända och de allmänna principer som sökanden tillämpade vid genomförandet av sina farmakokinetiska studier godtog.

Ansökan lämnades in i den berörda medlemsstaten, Nederländerna, enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Under förfarandet fanns det meningsskiljaktigheter mellan referensmedlemsstaten och den berörda medlemsstaten om lämpligheten av att påvisa systemisk bioekvivalens för ett läkemedel som appliceras och verkar lokalt samt även om ytterligare farhågor när det gällde huruvida den föreslagna karenstiden var tillräcklig. Nederländerna ansåg att godkännandet av Nisamox kunde utgöra en potentiellt allvarlig folkhälsorisk eller djurhälsorisk eftersom säkerheten och effekten hos läkemedlet inte i tillfredsställande grad kunnat påvisas. Följaktligen hänsköts ärendet till CVMP.

CVMP ombads att avge ett yttrande om de farhågor som Nederländerna uttryckt samt dra slutsatser om nytta/risk-förhållandet för Nisamox.

2. Utvärdering av inlämnade data

För ansökningar som gjorts enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG behöver sökanden inte lämna in resultat från farmakologiska, toxikologiska och kliniska studier. Som stöd för Nisamox bifogades studier som jämförde farmakokinetiken för mjölk och plasma mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet. En toleransstudie lämnades in för att utvärdera säkerheten av läkemedlet hos lakterande kor. En bedömning av användarrisker och en fas I-bedömning av miljörisker tillhandahölls också.

Tre jämförande farmakokinetiska studier på Nisamox och referensläkemedlet genomfördes. Samtliga var utformade som alternerande studier med två perioder.

- En jämförande studie på plasma genomfördes för att mäta plasmakoncentrationer hos amoxicillin, klavulanat och prednisolon efter intramammär infusion.
- En jämförande studie på mjölk genomfördes för att mäta mjölkkoncentrationer för amoxicillin och klavulansyra. Denna studie användes även för data om uppmätta resthalter

av amoxicillin och klavulan i de mjölkprover från juverfjärdedelen som med jämna intervall togs efter infusion av Nisamox och referensläkemedlet.

- En jämförande studie på mjölk genomfördes för att mäta mjölkkoncentrationer hos prednisolon efter intramammär infusion. Denna studie användes även för data om resthalter av denna aktiva substans.

Data om plasma visade att konfidensintervallen generellt låg inom de godkända gränsvärdena för amoxicillin och prednisolon. Inga slutsatser kunde dras för klavulansyra eftersom nivåerna mestadels låg under kvantifieringsgränsen.

Resultaten från mjölkstudierna visade att koncentrationerna av de aktiva substanserna var likvärdiga med de för referensläkemedlet efter den intramammära infusionen av Nisamox, trots att man kunde konstatera att det fanns betydande variationer, dels mellan juverfjärdedelarna och dels mellan djuren, för var och en av de uppmätta farmakokinetiska parametrarna.

CVMP diskuterade om samma farmakokinetiska parametrar från klassiska bioekvivalensstudier på plasma kan tillämpas på jämförande data om mjölk. Huvudprincipen bakom bioekvivalens är att jämföra exponeringens grad och omfattning och därför kan inte prover tas från samma fördelningsrum som administrering och exkretion. De gällande riktlinjerna för bioekvivalens var inte avsedda att tillämpas på intramammära läkemedel eftersom det är oklart i vilken omfattning en viss kinetisk profil hos mjölk korrelerar med reaktionen på verkningsplatsen.

Vid utarbetandet av tillvägagångssättet för att undersöka likvärdig effekt av Nisamox hade inte sökanden gått vidare med jämförande kliniska studier eftersom det antogs att kliniska studier inte skulle vara tillräckligt känsliga för att fånga upp skillnader mellan Nisamox och referensläkemedlet. Vidare hävdade sökanden att mjölk inte undantogs från CVMP:s riktlinjer för genomförande av bioekvivalensstudier (hänvisning i avsnitt 5.1 till "andra biologiska vätskor"). Följaktligen påstod sökanden att jämförande farmakokinetiska *in vivo*-data för mjölk och plasma var ett lämpligt tillvägagångssätt för att undersöka bioekvivalens för ett intramammärt läkemedel. CVMP kunde inte dra en positiv slutsats när det gällde detta tillvägagångssätt.

Sökanden hävdade vidare att Nisamox formulering var tillräckligt likvärdig med referensläkemedlet för att uppfylla kraven på ett undantag från kravet att framlägga *in vivo*-data. På anmodan att ytterligare styrka detta påstående tillhandahöll sökanden jämförande data om fysikaliska och kemiska egenskaper, bland annat viskositet, partikelstorlek och lösning i mjölk, för Nisamox och referensläkemedlet. Trots att Nisamox visade sig vara likvärdigt med referensläkemedlet när det gällde formulering, partikelstorlek och viskositet, kom man fram till att det i detta fall endast kunde anses vara stödande fakta och att det inte kunde ersätta kliniska studier för att påvisa effekt. I synnerhet var data om lösningen ofullständiga på grund av begränsningar i studiens utformning.

När det gällde resthalter visade data från de jämförande studierna på mjölk att alla mjölkprover från juverfjärdedelarna, vid den tidpunkt som motsvarade den föreslagna karenstiden om 60 timmar, hade koncentrationer av amoxicillin som låg över MRL-värdena för mjölk (4 µg/kg) och en del av mjölkproverna innehöll klavulansyra på eller över MRL-värdena för mjölk (200 µg/kg). Vid tidpunkten för den sista provtagningen (108 timmar) hade hälften av mjölkproverna från juverfjärdedelarna koncentrationer av amoxicillin som låg över MRL-värdena. Alla mjölkprover från juverfjärdedelarna från och med 84 timmar hade koncentrationer av klavulansyra som låg under MRL-värdena för mjölk. För prednisolon visade data att nivåerna låg klart under MRL-värdena för mjölk (6 µg/kg) från och med 24 timmar.

Till följd av att dessa data visade att MRL-värdena överskridits vid tidpunkter efter karenstiden, föreslog sökanden en ny karenstid om 120 timmar, baserat på statistisk extrapolering av egna jämförande data om mjölk. CVMP kom fram till att datamängden och de statistiska analyser som

använts för att extrapolera den föreslagna karenstiden om 120 timmar var bristfälliga och inte utgjorde en tillräcklig grund för att fastställa någon karenstid.

Ytterligare en fråga som granskades av CVMP var att Nisamox formulering ändrats under utvecklingen för att öka läkemedlets stabilitet. Man kom fram till att detta eventuellt skulle kunna påverka frisättningen av läkemedlets aktiva substanser i vävnaden. Sökanden tillhandahöll jämförande viskositetsdata mellan de "gamla" och "nya" formuleringarna av Nisamox.

Skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning och tillfälligt upphävande av befintligt godkännande för försäljning

CVMP kom fram till följande:

- Av de data som lämnats in som stöd för denna tillämpning framgår inte att bioekvivalens mellan test- och referensläkemedlen påvisats i lämpliga biotillgänglighetsstudier.
- Effekten av Nisamox har inte kunnat bekräftas.
- Den föreslagna karenstiden för Nisamox har inte tillräckligt stöd.
- Baserat på de data som lämnats in som stöd för denna tillämpning är det inte möjligt att fastställa ett positivt nytta/risk-förhållande för detta läkemedel.

CVMP drog därför slutsatsen att uppgifterna som lämnats in som stöd för tillämpningen inte är förenliga med artikel 13 i direktiv 2001/82/EG och rekommenderade att ansökan om godkännande för försäljning i den berörda medlemsstaten avslås och att det befintliga godkännandet för försäljning i referensmedlemsstaten tillfälligt upphävs. Villkoren för att återta det tillfälliga upphävandet återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Skäl för att återta det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning

Innan det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning kan återtas ska den nationella behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten garantera att innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller följande villkor:

1. Lämpliga kliniska data ska ha tillhandahållits för att bekräfta effekten av Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Man bör överväga en studie utformad för att visa non-inferiority jämfört med referensläkemedlet, med särskild tonvikt på testets sensitivitet (t.ex. en trearmad studie med placebo). Den dosbegränsande patogenen är penicillinasproducerande *Staphylococcus aureus*.
2. En studie på resthalter i mjölk bör ha genomförts i enlighet med vägledningen om bestämning av karenstider för mjölk, "Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk" (EMA/CVMP/473/98-FINAL).