

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem a sil veterinárního léčivého přípravku, druhů zvířat, způsobů podání a žadatelů v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Rakousko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Belgie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Česká republika	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Dánsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Francie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Německo	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Maďarsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Irsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Itálie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Nizozemsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Polsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání
Španělsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Spojené království	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Německo	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekční roztok	40 mg/ml	Skot, prasata a koně	Skot a koně – intravenózní podání Prasata – intramuskulární podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Melosolute 40 mg/ml injekční roztok

1. Úvod

Přípravek Mesolute 40 mg/ml injekční roztok pro skot, prasata a koně obsahuje léčivou složku meloxikam. Meloxikam je nesteroidní protizánětlivé léčivo ze třídy oxikamů, který inhibuje syntézu prostaglandinů, na základě čehož má protizánětlivé, antiexsudativní, analgetické a antipyretické účinky. Má také antiendotoxické vlastnosti, které inhibují tvorbu tromboxanu B₂ indukovanou podáním endotoxinu bakterie *E. coli*, u telat, laktujících krav a prasat. Léčivá látka je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti registrované v Evropské unii centralizovaným i vnitrostátním postupem registrace pro použití u skotu, prasat, koní, psů a koček. Navrhované indikace přípravku Melosolute 40 mg/ml u skotu, prasat a koní se shodují se schválenými indikacemi referenčního přípravku Metacam 20 mg/ml injekční roztok pro skot, prasata a koně. Přípravek Melosolute se od referenčního přípravku liší silou léčivé látky meloxikamu (40 mg/ml oproti 20 mg/ml) a koncentrací jedné z pomocných látek.

Žadatel předložil žádost o decentralizovaný postup pro přípravek Melosolute 40 mg/ml injekční roztok pro skot, prasata a koně. Jedná se o „hybridní“ žádost podle čl. 13 odst. 3 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, s odkazem na centrálně registrovaný referenční přípravek Metacam 20 mg/ml injekční roztok pro skot, prasata a koně (EU/2/97/004). Referenčním členským státem je Nizozemsko a záležitost se týká 12 členských států: Belgie, České republiky, Dánska, Francie, Irsko, Itálie, Maďarsko, Německo, Polsko, Rakousko, Spojeného království a Španělsko.

Přípravek Melosolute 40 mg/ml injekční roztok se podává u prasat intramuskulárně, zatímco u skotu a koní se podává intravenózně. Během decentralizovaného postupu bylo s ohledem na údaje předložené na podporu bezpečnosti a účinnosti u dotčených cílových druhů skotu a koní dosaženo shody. Je třeba uvést, že pro skot a koně má žadatel výjimku a nemusí předkládat studii bioekvivalence *in vivo* podle výjimky 7.1.a z pokynů výboru CVMP týkajících se provádění studií bioekvivalence u veterinárních léčivých přípravků (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (pokyny týkající se bioekvivalence).

Během decentralizovaného postupu byla v Irsku a ve Spojeném království zjištěna potenciálně závažná rizika, jelikož tyto státy nepovažují bioekvivalenci přípravku Melosolute 40 mg/ml injekční roztok a referenčního přípravku Metacam 20 mg/ml injekční roztok za dostatečně prokázanou u prasat jako cílového druhu a jelikož nebyly poskytnuty žádné další dostačující údaje o extrapolaci bezpečnosti a účinnosti referenčního přípravku u tohoto druhu. Tyto otázky zůstaly nevyřešeny, a proto byla tato záležitost předložena k přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky. Dotčené členské státy nedosáhly ohledně přípravku shody a následně byla záležitost dne 29. června 2012 předložena výboru CVMP k přezkoumání.

Toto předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES bylo provedeno z důvodu obavy, že žadatel uspokojivě neprokázal bioekvivalenci přípravku Melosolute 40 mg/ml injekční roztok s referenčním přípravkem Metacam 20 mg/ml injekční roztok u prasat jako cílového druhu ani neposkytl jiné uspokojivé zdůvodnění extrapolace údajů o referenčním přípravku.

¹ EMA CVMP Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf.

2. Posouzení předložených údajů

V rámci reakce na obavy vyjádřené v souvislosti s předložením záležitosti k přezkoumání předložil žadatel zdůvodnění, proč nebyla provedena studie bioekvivalence pro přípravek Melosolute 40 mg/ml injekční roztok a referenční přípravek Metacam 20 mg/ml injekční roztok. Po zvážení předložených údajů dospěl výbor k následujícím závěrům týkajícím se otázek vyplývajících z oznámení z Nizozemska.

2.1. Bioekvivalence hodnoceného přípravku s referenčním léčivým přípravkem

Výbor na základě dostupných údajů zvážil, zda byla u prasat jako cílového druhu prokázána bioekvivalence hodnoceného přípravku s referenčním přípravkem.

Jedná se generickou „hybridní“ žádost, ve které žadatel extrapoluje předklinické a klinické údaje o referenčním přípravku Metacam 20 mg/ml. Aby to bylo možné, musí žadatel stanovit vztah mezi hodnoceným a referenčním přípravkem, a protože přípravek působí na systémové úrovni, měly by to umožňovat předpoklady mimo koncept bioekvivalence. Jedná se o standardní přístup, který se v minulosti používal pro intramuskulárně nebo subkutánně podávané injekce, když se měnila koncentrace léčivé látky, a bylo by možné i vědecky odůvodněné, aby žadatel provedl srovnávací farmakokinetickou studii, která by porovnála lékovou formu přípravku Melosolute 40 mg/ml s lékovou formou přípravku Metacam 20 mg/ml. V případech, kdy není možné nebo vědecky odůvodněné provádět studii bioekvivalence / farmakokinetickou studii krevních hladin, musí být terapeutická ekvivalence prokázána alternativním způsobem (např. klinickými studiemi hodnocených parametrů).

Žadatel je toho názoru, že prokázat bioekvivalenci u této hybridní žádosti není nutné a že zdůvodnění terapeutické ekvivalence je dostatečné. Toto odůvodnění je založeno na těchto argumentech:

- Farmaceutická podobnost lékových forem přípravků Melosolute 40 mg/ml a Metacam 20 mg/ml. Hodnocený a referenční přípravek jsou kvalitativně identické vodné roztoky, které se liší pouze koncentrací meloxicamu a jedné pomocné látky.
- Studie reziduí je dostatečnou náhradou studie bioekvivalence, protože vzhledem k tomu, že reziduální množství meloxicamu v játrech a svalch bylo v určeném čase odběru po 4 hodinách srovnatelné a čas do vymizení přípravku Melosolute 40 mg/ml a u přípravku Metacam 20 mg/ml byl stejný, budou farmakokinetické parametry srovnatelné.
- Dokonce, i když nejsou lékové formy stejné, nebyla by nedostatečná bioekvivalence klinicky významná vzhledem k širokému terapeutickému oknu. To výbor již dříve akceptoval u lékové formy přípravku Metacam 5 mg/ml.

Výbor CVMP uznal podobnost lékové formy přípravku Melosolute 40 mg/ml a lékové formy přípravku Metacam 20 mg/ml, pokud jde o pomocné látky. Je nicméně nutné vzít v úvahu také rozdíl v koncentraci léčivé látky. Podle publikované literatury může být absorpce látky při menším objemu injekce a vyšší koncentraci rychlejší. Svědčí pro to i důkazy ze studie bioekvivalence s přípravky Metacam 5 mg/ml a Metacam 20 mg/ml, z nichž vyplynulo, že C_{max} a AUC byly vyšší u lékové formy s vyšší koncentrací, a výsledky studií reziduí, na základě kterých je absorpce u přípravku o síle 40 mg/ml rychlejší. Je také třeba uvést, že pokyny týkající se bioekvivalence neumožňují výjimku u studií *in vivo* s roztoky určenými pro parenterální injekci, pokud je rozdíl v koncentraci léčivé látky.

Žadatel předložil studii deplece reziduí provedenou s přípravkem Melosolute 40 mg/ml jako důkaz srovnatelného farmakokinetického profilu mezi svým přípravkem a přípravkem Metacam 20 mg/ml. Výbor CVMP neakceptoval názor, že je na základě srovnání reziduí dvou různých přípravků v jednom

časovém okamžiku možné vyvodit závěry ohledně časového profilu koncentrace látky v krvi, ani že studie poskytují přesný odhad relativní biologické dostupnosti.

U přípravku Melosolute 40 mg/ml nebyl ve srovnávací farmakokinetické studii s referenčním přípravkem kvantifikován vzestup rychlosti/rozsahu absorpce, což by mohlo ovlivnit bezpečnost u cílového druhu zvířat.

Závěrem lze říci, že argumenty žadatele nebyly dobře vyjádřeny. Jedná se o „hybridní“ žádost a vzhledem ke skutečnosti, že hodnocená léková forma obsahuje vyšší koncentraci léčivé látky v porovnání s referenční lékovou formou, jsou požadavky jiné než u generického přípravku. V tomto případě je třeba použít principy bioekvivalence, aby bylo možné extrapolovat údaje o bezpečnosti a účinnosti referenčního přípravku. Příslušné pokyny neumožňují žádné výjimky z povinnosti provádět *in vivo* studie bioekvivalence pro parenterálně podávané roztoky, jestliže se síla léčivé látky liší od referenčního přípravku a důkazy naznačují, že tato změna může potenciálně ovlivnit rychlost a případně i rozsah absorpce. Žadatel měl poskytnout srovnávací farmakokinetickou studii krevních hladin mezi přípravkem Melosolute 40 mg/ml a referenčním přípravkem. Jedná se o standard, který je obecně vyžadován u žadatelů, kteří chtějí změnit sílu injekčně podávané lékové formy (u jiného než intravenózního podání). Vzhledem k tomu, že taková studie nebyla provedena, neposkytují údaje o depleci reziduí spolehlivé důkazy, které by umožňovaly kvantifikaci rozdílů v rychlosti a rozsahu absorpce meloxikamu mezi přípravkem Melosolute 40 mg/ml a přípravkem Metacam 20 mg/ml, a proto není možné určit jejich vliv na klinickou bezpečnost a účinnost. Žadatel proto neposkytl u prasat uspokojivé údaje, které by umožňovaly extrapolaci údajů o bezpečnosti a účinnosti přípravku Metacam 20 mg/ml a zařazení tohoto druhu do informací o přípravku.

2.2. Význam výsledků studie deplece reziduí z hlediska prokázání bioekvivalence

Výbor posoudil, zda mohou být výsledky studie deplece reziduí použity jako náhrada údajů ze studie bioekvivalence.

Seznam otázek výboru CVMP zahrnoval žádost, aby se žadatel vyjádřil k i) významu porovnání výsledků z nezávisle provedených studií; ii) významu, jaký má počet zvířat, u nichž byl proveden odběr, na spolehlivost výsledků (vzhledem k tomu, že poměr základních hodnocených/referenčních parametrů musí u standardní studie bioekvivalence spadat do předem definovaných statistických mezí); iii) zvolenému času a počtu odběrů a jejich vztahu k charakterizaci rychlosti a rozsahu absorpce a iv) tomu, jaký vztah mají koncentrace meloxikamu v odebraných tkáních (z jater, ledvin, svalů a místa vpichu injekce) k plazmatické farmakokinetice.

I. Význam porovnání výsledků z nezávisle provedených studií

Žadatel poskytl odkazy, které obecně prokazují srovnatelnost farmakokinetických údajů odvozených ze studií provedených v různých časech. Některé rozdíly ve farmakokinetických parametrech jsou připisovány různým velikostem/stářím zvířat. Očekává se nicméně, že pro regulační schválení generického/hybridního přípravku, kde je účelem studie prokázat všechny účinky lékové formy, budou získány srovnávací farmakokinetické údaje z jedné studie s kontrolovanými podmínkami (např. odběrové metody, analytické metody, homogenní skupina zvířat), aby se minimalizoval vliv dalších proměnných. Poskytnuté údaje nejsou dostatečnou zárukou, že podmínky studie mají zanedbatelný vliv na údaje v úrovni vyžadované pro tento typ žádosti podléhající právním předpisům.

II. Dopad počtu zvířat, u nichž byl proveden odběr, na spolehlivost výsledků (vzhledem k tomu, že poměr základních hodnocených/referenčních parametrů musí u standardní studie bioekvivalence spadat do předem definovaných statistických mezí)

Žadatel se nevyjádřil k úrovni spolehlivosti, které lze dosáhnout na základě výsledků studie reziduí. V každé ze studií reziduí bylo z hlediska dosažení požadované přesnosti použito nedostatečné množství zvířat. To jasně vyplývalo z nejednotnosti předložených údajů, na které se odkazoval žadatel.

III. Zvolený čas a počet odběrů a jejich vztah k charakterizaci rychlosti a rozsahu absorpce
a IV. Koncentrace meloxicamu v odebraných tkáních (z jater, ledvin, svalů a místa vpichu injekce)
a jejich vztah k plazmatické farmakokinetice

K těmto bodům se žadatel vyjádřil společně. Žadatel souhlasil s tvrzením, že čas a počet odběrů vyžadovaný pro studii bioekvivalence a studii deplece reziduí se podle příslušných pokynů výrazně liší. Žadatel je nicméně toho názoru, že dochází k velmi rychlé distribuci meloxicamu z místa vpichu intramuskulární injekce do systémové cirkulace a následně k velmi rychlé eliminaci z tkání, jako jsou játra, ledviny a svaly, pokud vezmeme v úvahu identický eliminační poločas u prasat po intravenózním a intramuskulárním podání, což ospravedlňuje upuštění od studie bioekvivalence u prasat na základě výsledků studie deplece reziduí ve srovnání s přípravkem Metacam 20 mg/ml.

Výbor CVMP je toho názoru, že účel i provedení studie bioekvivalence a studie reziduí je velmi odlišný. Předložené studie hodnotí depleci reziduí v tkáních po podání přípravků cílovému druhu při doporučeném nebo navrhovaném dávkování a způsobu podání s cílem stanovit, zda klesají pod limit MRL. Obě studie prokazují, že meloxicam je z tkání prasat rychle eliminován a jeho množství ve většině tkání klesá pod limit MRL během jednoho dne po podání. Principem studie bioekvivalence je nicméně stanovení koncentrací v krvi v určitém časovém rámci, který musí zahrnovat absorpční fázi, aby bylo možno odhadnout C_{max} a AUC, protože je známo, že tyto hodnoty korelují s terapeutickým účinkem. Uvádí se, že ve studii deplece reziduí s použitím ^{14}C -meloxicamu 20 mg/ml bylo nejvyšší koncentrace v plazmě dosaženo hodinu po druhém podání. Tato hodnota se rychle snižovala z C_{max} 1730 ekvivalentu ng/ml dosažené hodinu po podání po dalších 95 hodin (nejsou uvedeny žádné časy odběrů). Koncentrace v tkáních byla odvozena ze vzorků odebraných 4 hodiny a 2, 4 a 8 dní (studie se silou 20 mg/ml) nebo 1, 3 a 5 dní po posledním podání (studie se silou 40 mg/ml). Načasování odběru tkání a malý počet odběrů neumožňují použít koncentrace reziduí v tkáních jako náhradu hladin v plazmě, která by umožňovala odhad C_{max} a AUC v krvi. Zdá se, že meloxicam se z místa vpichu injekce absorbuje rychleji při dávce 40 mg/ml než při dávce 20 mg/ml, jak naznačují údaje ze studie deplece reziduí při prvním odběru (4 hodiny po podání), kdy u lékové formy 40 mg/ml byly hladiny v místě vpichu injekce nižší a hladiny v ledvinách vyšší. Ačkoli množství meloxicamu v játrech a svalové tkáni bylo při odběru po 4 hodinách u obou přípravků podobné, jedná se pouze o jeden časový okamžik, který neukazuje, zda by byly koncentrace v plazmě podobné po dobu celého trvání časové křivky koncentrace v krvi.

Závěrem lze říci, že žadatel se adekvátně nevyjádřil k těmto bodům: i) vlivu použití různých studií na porovnání účinků lékových forem; ii) volbě časových okamžiků, které neodpovídají absorpční fázi a neposkytují důkazy o rychlosti a rozsahu absorpce; iii) jednoznačnosti údajů vzhledem k přesnosti odhadů nutných pro přesné porovnání lékových forem.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Přípravek Mesolute 40 mg/ml injekční roztok pro skot, prasata a koně obsahuje meloxicam v síle 40 mg/ml. Žádost byla předložena jako generická hybridní žádost podle čl. 13 odst. 3, protože v současnosti není registrován přípravek se stejnou koncentrací meloxicamu.

Přímý terapeutický přínos

Meloxicam je NSAID ze třídy oxikamů, který inhibuje syntézu prostaglandinů, na základě čehož navozuje protizánětlivé, antiexsudativní, analgetické a antipyretické účinky. Má také antiendotoxické vlastnosti, které inhibují tvorbu tromboxanu B₂ indukovanou podáním endotoxinu bakterie *E. coli*, u telat, laktujících krav a prasat.

- Navrhovanými indikacemi u skotu jsou akutní respirační infekce s vhodnou terapií antibiotiky ke zmírnění klinických příznaků; průjem v kombinaci s perorální rehydratační terapií ke zmírnění klinických příznaků u telat starších jednoho týdne a u mladého, nelaktujícího skotu a jako podpůrná terapie při léčbě akutní mastitidy v kombinaci s terapií antibiotiky.
- U prasat jsou navrhovanými indikacemi neinfekční poruchy pohybového systému ke zmírnění příznaků chromosti a zánětů a podpůrná terapie při léčbě puerperální septicemie a toxemie (syndromu mastitida-metritida-agalaktie) s vhodnou terapií antibiotiky.
- U koní jsou navrhovanými indikacemi zmírnění zánětu a bolesti jak u akutních, tak chronických muskuloskeletálních poruch a zmírnění bolesti spojené s kolikou u koní.

U této generické „hybridní“ žádosti jsou přínosy extrapolovány z údajů o bezpečnosti a účinnosti referenčního přípravku Metacam 20 mg/ml. U koní a skotu se vodný roztok podává intravenózní cestou, a proto je možné bioekvivalenci považovat za zjevnou. U prasat, kde je přípravek podáván intramuskulárně, ovšem žadatel neposkytl dostatečné důkazy o relativní rychlosti a rozsahu absorpce, aby bylo možné extrapolovat údaje o referenčním přípravku.

Vyhodnocení rizik

I když existuje teoretické riziko zvýšeného zánětu v místě vpichu injekce z důvodu zvýšené tonicity lékové formy 40 mg/ml v porovnání s nižší koncentrací referenčního přípravku, klinická pozorování místa vpichu injekce a makroskopické i mikroskopické patologické vyšetření provedené ve studii reziduí ukázalo, že k místním zánětlivým reakcím dochází v minimální míře. Hlavní přetrvávající riziko je dáno nejistotou vyplývající z nedostatku údajů o farmakokinetickém profilu a expozici meloxicamu po intramuskulární injekci 40 mg/ml hodnoceného přípravku u prasat. Bezpečnost i účinnost přípravku proto zůstává u prasat neznámá.

Vyhodnocení poměru přínosů a rizik

O poměru přínosů a rizik u prasat nelze nadále učinit žádné závěry, protože chybějí adekvátní informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Závěr

Na základě předložených údajů a odpovědí na otázky dospěl výbor CVMP k závěru, že údaje pro přípravek Melosolute 40 mg/mg injekční roztok pro skot, prasata a koně nejsou v souladu s požadavky směrnice 2001/82/ES a že poměr přínosů a rizik není v současnosti příznivý.

Zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci pro prasata jako cílový druh

Po zvážení veškerých předložených údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že:

- jelikož se jedná o generickou „hybridní“ žádost, je vzhledem k neexistenci jiných údajů nutné použít principy bioekvivalence, aby bylo možné určit očekávanou bezpečnost a účinnost přípravku extrapolací předklinických a klinických údajů o referenčním přípravku. Současné pokyny týkající se provádění studií bioekvivalence (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) neumožňují žádné výjimky z povinnosti provádět *in vivo* studie bioekvivalence pro parenterálně podávané roztoky, jestliže se síla léčivé látky liší od referenčního přípravku a důkazy naznačují, že tato změna může potenciálně ovlivnit rychlost a případně rozsah absorpce,
- údaje o depleci reziduí neposkytují spolehlivé důkazy, které by umožňovaly kvantifikaci rozdílů v rychlosti a rozsahu absorpce meloxikamu mezi přípravkem Melosolute 40 mg/ml a přípravkem Metacam 20 mg/ml, a které by tak umožňovaly kvantifikovat jejich vliv na klinickou bezpečnost a účinnost,

podrobnosti týkající se prasat jako cílového druhu, které byly předloženy na podporu žádosti, nevyhovují článku 13 směrnice 2001/82/ES, a nesplňují tedy kritéria pro registraci z hlediska bezpečnosti a účinnosti u prasat jako cílového druhu. Výbor CVMP proto doporučuje zamítnout udělení rozhodnutí o registraci přípravku Melosolute 40 mg/ml injekční roztok pro prasata jako cílový druh.

Příloha III

Úpravy odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Veškeré odkazy na prasata jako cílový druh budou z konečných verzí souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace odstraněny během postupu koordinační skupiny.