

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og ansøger om markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrati- onsvej
Østrig	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Belgien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Tjekkiet	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Danmark	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
France	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrati- onsvej
Ungarn	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Irland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Italien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Nederlandene	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Polen	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært
Spanien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrati- onsvej
Det Forenede Kongerige	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvæske, opløsning	40 mg/ml	Kvæg, svin, heste	Kvæg og heste – intravenøst Svin – intramuskulært

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml

1. Indledning

Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, til kvæg, svin og heste, indeholder meloxicam som aktivt indholdsstof. Meloxicam er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) af oxicamklassen, der hæmmer prostaglandinsyntesen og derved virker antiinflammatorisk, antiekssudativt, analgetisk og antipyretisk. Det har desuden anti-endotoksiske egenskaber og hæmmer således den thromboxan B₂-produktion, der induceres ved administration af *E. coli* endotoksin til kalve, lakterende køer og svin. Det aktive stof indgår i veterinærlægemidler, der i EU er godkendt til anvendelse hos kvæg, svin, heste, hunde og katte, dels via den centrale procedure, dels nationalt. De ansøgte indikationer til kvæg, svin og heste for Melosolute 40 mg/ml, er identiske med de godkendte indikationer for referencelægemidlet Metacam, injektionsvæske, opløsning, 20 mg/ml, til kvæg, svin og heste. Melosolute afviger fra referencelægemidlet ved styrken af det aktive stof, meloxicam (40 mg/ml mod 20 mg/ml) og koncentrationen af et af hjælpestofferne.

Ansøgeren har via den decentrale procedure indgivet en ansøgning for Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, til kvæg, svin og heste. Ansøgningen er en "hybrid"-ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, idet ansøgningen henviser til et referenceprodukt, Metacam, injektionsvæske, opløsning, 20 mg/ml, til kvæg, svin og heste (EU/2/97/004). Referencemedlemsstaten er Nederlandene, og de 12 berørte medlemsstater er: Østrig, Belgien, Tjekkiet, Danmark, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Irland, Italien, Polen, Spanien og Det Forenede Kongerige.

Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, administreres intramuskulært til svin, men intravenøst til kvæg og heste. Ved den decentrale procedure opnåedes enighed om de forelagte data vedrørende sikkerheden og virkningen hos måldyrearterne kvæg og heste. Det bemærkes, at ansøgeren er fritaget for at forelægge en *in vivo*-bioækvivalensundersøgelse for kvæg og heste i henhold til undtagelsesbestemmelsen i punkt 7.1.a i CVMP's vejledning i udførelse af bioækvivalensundersøgelsen for veterinærlægemidler (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ ("bioækvivalensvejledningen").

Under den decentrale procedure blev der konstateret potentielle alvorlige risici af Irland og Det Forenede Kongerige. De to lande fandt, at der hos måldyrearten svin ikke tilfredsstillende var påvist bioækvivalens af Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, med referenceproduktet Metacam, injektionsvæske, opløsning, 20 mg/ml, og at der ikke var forelagt andre fyldestgørende oplysninger, der muliggør ekstrapolation fra referenceproduktet af data vedrørende sikkerheden og virkningen hos denne dyreart. Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, til CMD(v) (koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentrale godkendelsesprocedurer – veterinær). De berørte medlemsstater var ikke i stand til at nå til enighed om produktet. Sagen blev derfor indbragt for CVMP den 29. juni 2012.

Denne indbringelse i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF blev foretaget på grund af betænkelighederne ved, at ansøgeren for måldyrearten svin ikke tilfredsstillende havde påvist bioækvivalensen af Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, med referenceproduktet Metacam, injektionsvæske, opløsning, 20 mg/ml, eller givet anden tilfredsstillende begrundelse for ekstrapolation af data vedrørende referenceproduktet.

¹ EMA CVMP Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) -

2. Vurdering af de forelagte data

Til imødekommelse af de betænkeligheder, der var rejst i forbindelse med indbringelsen, fremlagde ansøgeren en begrundelse for udeladelsen af en undersøgelse af bioækvivalensen af Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, med referenceproduktet Metacam, injektionsvæske, opløsning, 20 mg/ml. Efter gennemgang af de forelagte oplysninger konkluderede udvalget følgende vedrørende de spørgsmål, der var rejst i henvisningen fra Nederlandene:

2.1. Bioækvivalens mellem det undersøgte produkt og referenceproduktet

Udvalget vurderede, om det undersøgte produkt var påvist at være bioækvivalent med referenceproduktet hos måldyreaten svin, baseret på de foreliggende data.

Ansøgningen er en generisk "hybrid"-ansøgning, hvor ansøgeren ekstrapolerer prækliniske og kliniske data fra referenceproduktet Metacam, 20 mg/ml. Hertil kræves, at ansøgeren fastlægger en forbindelse mellem det undersøgte produkt og referenceproduktet, og da produktet er systemisk aktivt, er dette i overensstemmelse med forudsætningerne for begrebet bioækvivalens. Denne tilgang er den, der i tidligere tilfælde er blevet anvendt for intramuskulært eller subkutant administrerede injektionspræparater i forbindelse med en ændring af koncentrationen af det aktive stof. Det ville være muligt for ansøgeren og videnskabeligt holdbart at udføre en farmakokinetisk undersøgelse til sammenligning af Melosolute, 40 mg/ml, med Metacam, 20 mg/ml. I tilfælde, hvor det ikke har været muligt eller videnskabeligt relevant at udføre en bioækvivalensundersøgelse eller farmakokinetisk undersøgelse baseret på blodkoncentrationer, skal den terapeutiske ækvivalens påvises på anden måde (ved f.eks. kliniske undersøgelser af endepunkter).

Ansøgeren fandt det ikke nødvendigt at godtgøre bioækvivalens i forbindelse med denne hybrid-ansøgning, men anså en begrundelse for terapeutisk ækvivalens for tilstrækkelig. Begrundelsen bygger på følgende argumenter:

- De to formuleringer Melosolute, 40 mg/ml, og Metacam, 20 mg/ml svarer i farmaceutisk henseende til hinanden. Det undersøgte produkt og referenceproduktet er kvalitativt identiske vandige opløsninger, der kun afviger ved koncentrationen af meloxicam og et af hjælpestofferne.
- Restkoncentrationsundersøgelser burde være fyldestgørende som erstatning for bioækvivalens i betragtning af, at restkoncentrationerne af meloxicam i lever og muskel var sammenlignelige ved prøvetagningspunktet fire timer, og at der gælder samme tilbageholdelsestid for Melosolute, 40 mg/ml, som for Metacam, 20 mg/ml. De farmakokinetiske parametre må derfor antages at være sammenlignelige.
- Selv hvis formuleringerne ikke var ækvivalente, ville den manglende bioækvivalens ikke være klinisk relevant, da det terapeutiske vindue er bredt. Dette var tidligere blevet godtaget af udvalget for Metacam, 5 mg/ml.

CVMP anerkendte ligheden mellem formuleringerne af Melosolute, 40 mg/ml og Metacam, 20 mg/ml, hvad angår hjælpestofferne. Der må imidlertid også tages hensyn til forskellen i koncentrationen af det aktive stof. Rapporter fra litteraturen viser, at hvis det injicerede volumen mindskes og koncentrationen øges, kan det øge den absorberede andel af et stof. Dette bekræftes dels af bioækvivalensundersøgelsen mellem Metacam, 5 mg/ml, og Metacam, 20 mg/ml, der viste, at $C_{\max}$ og AUC var højere for den mest koncentrerede formulering, dels af restkoncentrationsundersøgelserne, der tyder på hurtigere absorption fra styrken 40 mg/ml. Det må desuden bemærkes, at bioækvivalensvejledningen ikke fritager for *in vivo*-undersøgelser for opløsninger til parenteral injektion, når der er forskel i koncentrationen af det aktive stof.

Ansøgeren har forelagt en restkoncentrationsundersøgelse med Melosolute, 40 mg/ml, til dokumentation af sammenligneligheden af den farmakokinetiske profil af det ansøgte produkt og Metacam, 20 mg/ml. CVMP godtager ikke, at der ved sammenligning af restkoncentrationerne af to forskellige produkter på et enkelt tidspunkt skulle kunne drages konklusioner om blodkoncentrationskurven, eller at undersøgelseerne skulle give mulighed for et nøjagtigt estimat over den relative biotilgængelighed.

Der er ikke foretaget en sammenlignende farmakokinetisk undersøgelse med referenceproduktet med henblik på at kvantificere en eventuel større absorptionshastighed eller absorptionsgrad for Melosolute, 40 mg/ml. Dette kan have sikkerhedsmæssige konsekvenser for måldyrene.

Som konklusion er ansøgerens argumentation ikke velunderbygget. Ansøgningen er en "hybrid"-ansøgning, og kravene er anderledes end for et generisk produkt, da den undersøgte formulering indeholder større koncentration af det aktive stof end referenceformuleringen. I et sådant tilfælde skal bioækvivalensprincippet kunne anvendes, for at der kan ekstrapoleres fra oplysninger om referenceproduktets sikkerhed og virkning. Den relevante vejledning indeholder ingen undtagelser fra nødvendigheden af at udføre *in vivo*-bioækvivalensundersøgelser for parenteralt administrerede opløsninger, når styrken af det aktive stof afviger fra referenceproduktets og når dokumentationen peger på, at denne forskel har potentiale for rent faktisk at påvirke absorptionshastigheden og muligvis absorptionsgraden. Ansøgeren burde have udført en sammenlignende farmakokinetisk undersøgelse med blodkoncentrationsbestemmelser af Melosolute, 40 mg/ml, og referenceproduktet. Dette er den standard, der sædvanligvis er blevet krævet fra ansøgere, der ønsker at ændre styrken af et injektionspræparat (bortset fra intravenøs administration). I mangel af en sådan undersøgelse giver restkoncentrationsdataene intet konkret grundlag for kvantificering af en mulig forskel mellem Melosolute, 40 mg/ml, og Metacam, 20 mg/ml, hvad angår absorptionshastighed og absorptionsgrad af meloxicam. Betydningen af en sådan forskel for den kliniske sikkerhed og virkning kan derfor ikke fastslås. Ansøgeren har således ikke forelagt tilfredsstillende data for svin, der gør det muligt at ekstrapolere fra data vedrørende sikkerheden og virkningen af Metacam, 20 mg/ml, og medtage denne måldyreart i produktoplysningerne.

2.2. Relevansen af resultaterne af en restkoncentrationsundersøgelse for påvisning af bioækvivalens

Udvalget vurderede, om resultaterne af en restkoncentrationsundersøgelse kan anvendes som surrogat for data fra en bioækvivalensundersøgelse.

I spørgsmålene fra CVMP blev ansøgeren anmodet om at tage stilling til (i) virkningen af at sammenligne resultater fra separat udførte undersøgelser, (ii) Hvilken indflydelse, antal af dyr i undersøgelsen har på resultaternes pålidelighed (med udgangspunkt i, at det ved sædvanlige bioækvivalensundersøgelser kræves, at forholdet mellem hovedparametrene for henholdsvis undersøgt stof og referencestof falder inden for forud fastlagte statistiske grænser), (iii) prøvetagningstidspunkter og antal prøvetagninger og sammenhængen heraf med karakteriseringen af absorptionshastighed og absorptionsgrad, og (iv), sammenhængen af koncentrationerne af meloxicam i de undersøgte væv (lever, nyrer, muskel og injektionssted) med farmakokinetikken i form af plasmaværdier.

I. Virkningen af at sammenligne resultater fra separat udførte undersøgelser

Ansøgeren har forelagt bred dokumentation for sammenligneligheden af farmakokinetiske data i undersøgelser udført på forskellige tidspunkter. Nogle af forskellene i farmakokinetiske parametre tilskrives forskelle i dyrenes størrelse/alder. Med henblik på godkendelse af et generisk/hybridt produkt, hvor undersøgelsens formål er at vise eventuelle virkninger af formuleringen, forventes der imidlertid sammenlignende farmakokinetiske data fra en enkelt undersøgelse, hvor undersøgelsesbetingelser (f.eks. prøvetagningsmetoder, analysemetoder og dyrenes ensartethed) er kontrollerede, så virkningen af andre variable er minimeret. De forelagte data er ikke tilstrækkelige til – i det omfang, der er nødvendigt

ved denne type ansøgninger – at sikre, at undersøgelsesbetingelserne ikke har påvirket resultaterne nævneværdigt.

II. Hvilken indflydelse, antallet af dyr i undersøgelsen har på resultaternes pålidelighed (med udgangspunkt i, at det ved sædvanlige bioækvivalensundersøgelser kræves, at forholdet mellem hovedparametrene for henholdsvis undersøgt stof og referencestof falder inden for forud fastlagte statistiske grænser).

Ansøgeren kommenterede ikke spørgsmålet om, hvilken grad af pålidelighed der kan opnås ved hjælp af resultaterne af restkoncentrationsundersøgelsen. I hver restkoncentrationsundersøgelse var antallet af dyr utilstrækkeligt til at opnå den nødvendige nøjagtighed. Dette fremgik klart af resultaternes variabilitet, der også blev omtalt af ansøgeren.

III. Prøvetidspunkter og antal prøvetagninger og sammenhængen heraf med karakteriseringen af absorptionshastighed og absorptionsgrad, og IV. Koncentrationerne af meloxicam i vævsprøverne (lever, nyrer, muskler og injektionssted) og sammenhængen heraf med farmakokinetikken af plasmaværdierne.

Disse punkter blev behandlet under et. Ansøgeren tilsluttede sig, at der er stor forskel mellem bioækvivalensundersøgelser og restkoncentrationsundersøgelser hvad angår prøvetagningstidspunkter og antal af prøvetagninger ifølge de respektive vejledninger. Ansøgeren hævder imidlertid, at meloxicam meget hurtigt fordeles fra det intramuskulære injektionssted til kredsløbet, og at der derefter sker en meget hurtig elimination fra væv såsom lever, nyrer og muskel, hvilket fremgår af, at halveringstiden i svin er den samme efter henholdsvis intravenøs og intramuskulær administration. Dette begrundes påstanden om, at kravet om en bioækvivalensundersøgelse i svin kan frafaldes på grundlag af restkoncentrationsundersøgelsen sammenlignet med undersøgelsen for Metacam, 20 mg/ml.

CVMP er af den opfattelse, at en bioækvivalensundersøgelse og en restkoncentrationsundersøgelse er meget forskellige hvad angår formål og tilrettelæggelse. De forelagte undersøgelser vurderer depletionen af restkoncentrationer i vævene efter administration af produkterne til måldyrearterne med den anbefalede eller ansøgte dosis og administrationsvej. Formålet er at bestemme, om koncentrationerne kommer under maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer. Begge undersøgelser viste, at meloxicam hurtigt udskilles fra vævene i svin og i de fleste væv bliver lavere end maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer inden for et døgn efter administrationen. I en bioækvivalensundersøgelse at princippet derimod, at blodkoncentrationerne bestemmes i løbet af et bestemt tidsrum, der kritisk omfatter absorptionsfasen. Formålet er at beregne et estimat for C_{max} og AUC på baggrund af, at disse vides at korrelere med den terapeutiske virkning. Af restkoncentrationsundersøgelsen med ^{14}C -meloxicam, 20 mg/ml, fremgår det, at plasmaspidskoncentrationen C_{max} på 1730 ng-ækvivalenter/ml blev nået 1 time efter den anden administration, og at koncentrationen hurtigt faldt over de næste 95 timer (prøvetagningstidspunkter er ikke angivet). I 20 mg/ml undersøgelsen blev vævskoncentrationerne målt på prøver udtaget ved fire timer og ved 2,4 og 8 dage efter den sidste administration. I 40 mg/ml undersøgelsen blev koncentrationerne målt ved 4 timer og ved 1, 3 og 5 dage efter den sidste administration. De anvendte prøvetagningstidspunkter og det lille antal prøver gør det ikke muligt at anvende restkoncentrationerne i væv som surrogat for plasmakoncentrationer med henblik på beregning af C_{max} og AUC i blodet. Meloxicam syntes at absorberes hurtigere fra injektionsstedet med 40 mg/ml end med 20 mg/ml, bedømt ud fra restkoncentrationsdataene fra det første prøvetagningspunkt (4 timer), hvor koncentrationen på injektionsstedet var lavere og koncentrationen i nyrerne højere for 40 mg/ml. Efter 4 timer er koncentrationen af meloxicam i lever og muskelvæv den samme for de to produkter, men på grundlag af dette ene målepunkt kan det ikke vurderes, om plasmakoncentrationerne kan antages at svare til hinanden i hele blodkoncentrationskurvens forløb.

Som konklusion blev følgende punkter ikke fyldestgørende besvaret af ansøgeren: (i) virkningen af at anvende forskellige undersøgelser til sammenligning af formuleringernes indflydelse, (ii) de valgte

tidspunkter, som ikke dækker absorptionsfasen og ikke giver dokumentation for absorptionshastigheden eller absorptionsgraden, og (iii) pålideligheden af dataene, sammenholdt med den præcision af estimaterne, der er nødvendig for en eksakt sammenligning af formuleringerne.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, til kvæg, svin og heste, indeholder meloxicam, 40 mg/ml. Ansøgningen blev indgivet som en generisk hybrid ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 3, da der ikke på nuværende tidspunkt er godkendt andre produkter med denne koncentration af meloxicam.

Direkte terapeutisk fordel

Meloxicam er et NSAID af oxicamklassen, det virker ved at hæmme prostaglandinsyntesen, hvorved det udøver antiinflammatorisk, antiekssudativ, analgetisk og antipyretisk virkning. Det har desuden anti-endotoksiske egenskaber og hæmmer således den thromboxan B₂-produktion, der induceres ved administration af *E. coli*-endotoksin til kalve, lakterende køer og svin.

- Til kvæg er de ansøgte indikationer: kombineret med relevant antibiotikabehandling, reduktion af kliniske tegn ved akut luftvejsinfektion; kombineret med oral rehydreringsbehandling, mindskelse af kliniske tegn ved diarré hos kalve over én uge og ungt, ikke-lakterende kvæg; kombineret med antibiotika, støttende behandling af akut mastitis.
- Til svin er de ansøgte indikationer mindskelse af symptomerne på halten og inflammation ved ikke-smittefarlige sygdomme i bevægeapparatet og, kombineret med relevant antibiotikabehandling, støttende behandling af septicæmi og toksæmi i faringstiden (mastitis-metritis-agalakti syndrom).
- Til heste er de ansøgte indikationer smertelindring ved såvel akutte som kroniske muskuloskeletale lidelser samt lindring af koliksmarter.

Ansøgningen er en generisk "hybrid"-ansøgning, hvor fordelene dokumenteres ved ekstrapolation fra sikkerhedsdata og kliniske data for referenceproduktet Metacam, 20 mg/ml. Til heste og kvæg administreres den vandige opløsning intravenøst, hvorfor dens bioækvivalens fremgår umiddelbart. For svin, hvor produktet administreres intramuskulært, har ansøgeren imidlertid ikke forelagt tilstrækkelig dokumentation for den relative absorptionshastighed og absorptionsgrad med henblik på ekstrapolation af data fra referenceproduktet.

Risikovurdering

Der er en teoretisk risiko for øget inflammation på injektionsstedet som følge af større toksicitet af 40 mg/ml formuleringen end af referenceproduktet med lavere koncentration. I restkoncentrationsundersøgelsen sås imidlertid kun minimal inflammatorisk respons ved klinisk iagttagelse af injektionsstedet og ved makroskopisk og mikroskopisk patologisk undersøgelse. Den vigtigste resterende risiko skyldes usikkerheden som følge af manglende data om den farmakokinetiske profil og eksponeringen for meloxicam efter intramuskulær injektion i svin af det undersøgte produkt med styrken 40 mg/ml. Produktets sikkerhed og virkning ved anvendelse til svin kendes derfor ikke.

Vurdering af benefit / risk-forholdet

Om benefit/risk-forholdet hos svin kan der fortsat ikke drages konklusioner i mangel af fyldestgørende oplysninger om produktets sikkerhed og virkning.

Konklusion

På grundlag af de forelagte oplysninger og besvarelsen af spørgsmålene konkluderede CVMP, at dataene for Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml til kvæg, svin og heste ikke var i overensstemmelse med kravene i direktiv 2001/82/EF, og at benefit/risk-forholdet på nuværende tidspunkt ikke er positivt.

Begrundelse for anbefalingen af afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse for måldyrearten svin

Efter at have gennemgået alle de forelagte oplysninger konkluderede CVMP, at:

- ansøgningen er en generisk "hybrid"-ansøgning; i mangel af andre data må principperne for bioækvivalens derfor lægges til grund for produktets forventede sikkerhed og virkning gennem extrapolation af de prækliniske og kliniske data fra referenceproduktet; den gældende vejledning om udførelse af bioækvivalensundersøgelsen (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) indeholder ingen undtagelser fra kravet om *in vivo*-bioækvivalensundersøgelser for parenteralt administrerede opløsninger, når styrken af det aktive stof afviger fra referenceproduktets, og når dokumentationen tyder på, at denne forskel faktisk har potentiale for at påvirke absorptionshastigheden og muligvis absorptionsgraden,
- restkoncentrationsdataene ikke gav håndfaste vidnesbyrd, der gør det muligt at kvantificere en eventuel forskel mellem Melosolute, 40 mg/ml, og Metacam, 20 mg/ml, hvad angår absorptionshastigheden og absorptionsgraden for meloxicam. Betydningen af en sådan forskel for den kliniske sikkerhed og virkning kan derfor ikke fastslås,
- ansøgningens oplysninger for måldyrearten svin ikke opfylder bestemmelserne i artikel 13 i direktiv 2000/82/EF og således ikke opfylder godkendelseskriterierne hvad angår sikkerhed og virkning hos måldyrearten svin.

CHMP anbefalede derfor afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse for Melosolute, injektionsvæske, opløsning, 40 mg/ml, til måldyrearten svin.

Bilag III

Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Al omtale af måldyrearten svin skal slettes i de endelige versioner af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen som vedtaget ved behandlingen i koordinationsgruppen.