

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με την ονομασία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τον αιτούντα της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Βέλγιο	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Τσεχική Δημοκρατία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Δανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Γαλλία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γερμανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Ουγγαρία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Ιρλανδία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Ιταλία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Κάτω Χώρες	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πολωνία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Ισπανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς
Ηνωμένο Βασίλειο	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Γερμανία	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Ενέσιμο διάλυμα	40 mg/ml	Βοοειδή, χοίροι και ίπποι	Βοοειδή και ίπποι – ενδοφλεβίως Χοίροι - ενδομυϊκώς

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την άρνηση χορήγησης
άδειας κυκλοφορίας**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

1. Εισαγωγή

Το Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και ίππους περιέχει τη δραστική ουσία μελοξικάμη. Η μελοξικάμη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) της ομάδας των οξικαμών, το οποίο δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση της προσταγλανδίνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποκτά αντιφλεγμονώδεις, αντιεξιδρωματικές, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Η μελοξικάμη έχει επίσης αντι-ενδοτοξικές ιδιότητες οι οποίες αναστέλλουν την παραγωγή θρομβοξανθής B₂ μετά τη χορήγηση ενδοτοξίνης *E. coli* σε μόσχους, αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο και χοίρους. Η δραστική ουσία περιλαμβάνεται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τόσο μέσω κεντρικής όσο και μέσω εθνικής διαδικασίας, για χορήγηση σε βοοειδή, χοίρους, ίππους, σκύλους και γάτες. Οι προτεινόμενες ενδείξεις για τη χορήγηση του Melosolute 40 mg/ml σε βοοειδή, χοίρους και ίππους είναι πανομοιότυπες με τις εγκεκριμένες ενδείξεις για το προϊόν αναφοράς Metacam 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και ίππους. Το Melosolute διαφέρει από το προϊόν αναφοράς ως προς την περιεκτικότητα σε δραστική ουσία, δηλαδή σε μελοξικάμη (40 mg/ml έναντι 20 mg/ml), και ως προς τη συγκέντρωση ενός εκ των εκδόχων του.

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση για το Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και ίππους στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας. Πρόκειται για «υβριδική» αίτηση κατά την έννοια του άρθρου 13 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, η οποία βασίζεται στο εγκεκριμένο, μέσω κεντρικής διαδικασίας, προϊόν αναφοράς Metacam 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και ίππους (ΕΥ/2/97/004). Το κράτος μέλος αναφοράς είναι οι Κάτω Χώρες και τα 12 ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είναι: η Αυστρία, το Βέλγιο, η Γαλλία, η Γερμανία, η Δανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ιρλανδία, η Ιταλία, η Ισπανία, η Ουγγαρία, η Πολωνία και η Τσεχική Δημοκρατία.

Το Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται ενδομυϊκώς στους χοίρους και ενδοφλεβίως στα βοοειδή και στους ίππους. Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας επιτεύχθηκε συμφωνία ως προς τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας στα βοοειδή και στους ίππους. Επισημαίνεται ότι όσον αφορά τα βοοειδή και τους ίππους, ο αιτών απαλλάσσεται από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας *in vivo* βάσει της παρέκκλισης 7.1.a της κατευθυντήριας γραμμής της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) σχετικά με τη διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας για φαρμακευτικά κτηνιατρικά προϊόντα (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (Κατευθυντήρια γραμμή για τη βιοϊσοδυναμία).

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας στην Ιρλανδία και στο Ηνωμένο Βασίλειο εντοπίστηκαν δυνητικά σοβαροί κίνδυνοι, δεδομένου ότι αφενός δεν τεκμηριώθηκε επαρκώς για τους χοίρους η βιοϊσοδυναμία του Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα με το προϊόν αναφοράς Metacam 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και, αφετέρου, δεν υποβλήθηκαν πληροφορίες οι οποίες να καταδεικνύουν ότι από τα δεδομένα του προϊόντος αναφοράς μπορεί να συναχθεί με ικανοποιητικό τρόπο η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στο συγκεκριμένο ζωικό είδος. Τα ζητήματα αυτά δεν επιλύθηκαν και, ως εκ τούτου, η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για κτηνιατρική χρήση [CMD(v)] ξεκίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 33 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν κατέληξαν σε συμφωνία σχετικά με το προϊόν και, κατά συνέπεια, στις 29 Ιουνίου 2012 το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CVMP.

Η διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ κινήθηκε λόγω της ανησυχίας ότι ο αιτών δεν είχε τεκμηριώσει επαρκώς για τους χοίρους τη βιοϊσοδυναμία του

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

Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα με το προϊόν αναφοράς Metacam 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα ούτε είχε αιτιολογήσει με ικανοποιητικό τρόπο τα συμπεράσματα που συνήγε βάσει των δεδομένων του προϊόντος αναφοράς.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Για να διευθετήσει τις ανησυχίες που διατυπώθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής, ο αιτών υπέβαλε αιτιολόγηση για τη μη διενέργεια μελέτης βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και του προϊόντος αναφοράς Metacam 20 mg/ml ενέσιμο διάλυμα. Όσον αφορά τα ζητήματα που τέθηκαν στην κοινοποίηση από τις Κάτω Χώρες, κατόπιν εξέτασης των υποβληθέντων δεδομένων η επιτροπή κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα.

2.1. Βιοϊσοδυναμία μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του αρχικού προϊόντος

Η επιτροπή εξέτασε το κατά πόσον είχε τεκμηριωθεί για τους χοίρους, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η βιοϊσοδυναμία του προϊόντος δοκιμής με το προϊόν αναφοράς.

Η υπό εξέταση αίτηση είναι «υβριδική» αίτηση για γενόσημο προϊόν στο πλαίσιο της οποίας ο αιτών συνάγει προκλινικά και κλινικά δεδομένα με βάση τα δεδομένα που διαθέτει για το προϊόν αναφοράς Metacam 20 mg/ml. Για τον σκοπό αυτό, ο αιτών καλείται να συσχετίσει το προϊόν δοκιμής με το προϊόν αναφοράς. Δεδομένου ότι το προϊόν έχει συστηματική δράση, οι παραδοχές που διέπουν την έννοια της βιοϊσοδυναμίας μπορούν να στηρίξουν έναν τέτοιο συσχετισμό. Αυτή είναι η προσέγγιση που εφαρμόζεται κατά κανόνα για ενδομυϊκώς ή υποδοριώς χορηγούμενα ενέσιμα προϊόντα με διαφορετική συγκέντρωση δραστικής ουσίας. Κατά συνέπεια, ένας πιθανός και επιστημονικά έγκυρος τρόπος χειρισμού εκ μέρους του αιτούντος είναι η διενέργεια φαρμακοκινητικής μελέτης σύγκρισης του σκευάσματος Melosolute 40 mg/ml με το σκεύασμα Metacam 20 mg/ml. Στις περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή ούτε επιστημονικά έγκυρη η διενέργεια μελέτης βιοϊσοδυναμίας/φαρμακοκινητικής μελέτης ως προς τα επίπεδα στο αίμα, για την τεκμηρίωση της θεραπευτικής ισοδυναμίας πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτική μέθοδος (όπως μελέτες κλινικών παραμέτρων).

Ο αιτών έκρινε ότι η τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας στο πλαίσιο της συγκεκριμένης υβριδικής αίτησης δεν είναι αναγκαία και ότι αρκεί η αιτιολόγηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας. Η αιτιολόγηση αυτή βασίζεται στα ακόλουθα επιχειρήματα:

- Στη φαρμακευτική ομοιότητα των σκευασμάτων Melosolute 40 mg/ml και Metacam 20 mg/ml. Το προϊόν δοκιμής και το προϊόν αναφοράς είναι υδατικά διαλύματα πανομοιότυπης ποιότητας, τα οποία διαφέρουν μόνο ως προς τη συγκέντρωση της μελοξικάμης και ενός εκ των εκδόχων.
- Αντί της μελέτης βιοϊσοδυναμίας αρκεί να υποβληθούν μελέτες καταλοίπων διότι, δεδομένης της συγκρισιμότητας των καταλοίπων μελοξικάμης στο ήπαρ και στους μυς με σημείο δειγματοληψίας τις 4 ώρες, καθώς και της ομοιότητας των περιόδων αναμονής για το Melosolute 40 mg/ml και το Metacam 20 mg/ml, αναμένεται ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι θα είναι συγκρίσιμες.
- Ακόμη και εάν τα σκευάσματα δεν είναι ισοδύναμα, η απουσία βιοϊσοδυναμίας δεν είναι κλινικά σημαντική λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους. Το επιχειρήμα αυτό έχει γίνει δεκτό στο παρελθόν από την επιτροπή για το σκεύασμα Metacam 5 mg/ml.

Η CVMP αναγνώρισε την ομοιότητα των σκευασμάτων Melosolute 40 mg/ml και Metacam 20 mg/ml ως προς τα έκδοχά τους. Όμως, πρέπει να ληφθεί υπόψη και η διαφορά στη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι ο ρυθμός απορρόφησης μιας ουσίας μπορεί να αυξάνεται όταν μειώνεται ο όγκος ένεσης και αυξάνεται η συγκέντρωση. Η διαπίστωση αυτή υποστηρίζεται από τα στοιχεία της μελέτης βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του Metacam 5 mg/ml και του Metacam 20 mg/ml, σύμφωνα με τα οποία οι τιμές της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την

καμπύλη (AUC) ήταν υψηλότερες για το σκεύασμα με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα, καθώς και από πορίσματα των μελετών καταλοίπων τα οποία υποδεικνύουν ταχύτερη απορρόφηση του προϊόντος των 40 mg/ml. Επισημαίνεται επίσης ότι, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τη βιοϊσοδυναμία, για διαλύματα με διαφορετική συγκέντρωση δραστικής ουσίας τα οποία προορίζονται για παρεντερική χορήγηση δεν προβλέπεται εξαίρεση από τις μελέτες *in vivo*.

Ως αποδεικτικό στοιχείο της συγκρίσιμης φαρμακοκινητικής εικόνας μεταξύ του προϊόντος του και του Metacam 20 mg/ml, ο αιτών έχει υποβάλει μελέτη μείωσης καταλοίπων για το Melosolute 40 mg/ml. Η CVMP δεν αποδέχεται ότι από τη σύγκριση των καταλοίπων δύο διαφορετικών προϊόντων στο ίδιο χρονικό σημείο μπορούν να προκύψουν συμπεράσματα σχετικά με την καμπύλη συγκέντρωσης στο αίμα συναρτήσει του χρόνου, ούτε αποδέχεται ότι οι μελέτες παρέχουν επακριβή εκτίμηση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας.

Δεν έχει διεξαχθεί φαρμακοκινητική μελέτη σύγκρισης του Melosolute 40 mg/ml με το προϊόν αναφοράς ώστε να προσδιοριστεί ποσοτικά τυχόν αύξηση στον ρυθμό/βαθμό απορρόφησης, κάτι το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει την ασφάλεια των ζωικών ειδών.

Εν κατακλείδι, η επιχειρηματολογία του αιτούντος πάσχει. Η υπό εξέταση αίτηση είναι «υβριδική» και έχει διαφορετικές προδιαγραφές από τις αιτήσεις για γενόσημα προϊόντα λόγω του ότι το σκεύασμα δοκιμής περιέχει αυξημένη ποσότητα δραστικής ουσίας σε σχέση με το προϊόν αναφοράς. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας βάσει του προϊόντος αναφοράς απαιτείται συμμόρφωση προς τις αρχές της βιοϊσοδυναμίας. Οι σχετικές οδηγίες δεν προβλέπουν εξαίρεση από την υποχρέωση διενέργειας μελετών βιοϊσοδυναμίας *in vivo* για διαλύματα παρεντερικής χορήγησης όταν η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας είναι διαφορετική από αυτήν του προϊόντος αναφοράς. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η διαφορά αυτή είναι πιθανό να επηρεάσει τον ρυθμό και, ενδεχομένως, τον βαθμό απορρόφησης. Ο αιτών έπρεπε να είχε υποβάλει φαρμακοκινητική μελέτη σύγκρισης μεταξύ των επιπέδων του Melosolute 40 mg/ml και του προϊόντος αναφοράς στο αίμα. Αυτή είναι η συνήθης απαίτηση την οποία καλούνται να ικανοποιούν οι αιτούντες που ζητούν τροποποίηση της περιεκτικότητας ενός ενέσιμου σκευάσματος (χορηγούμενου διά οποιασδήποτε άλλης οδού εκτός της ενδοφλέβιας). Ελλείψει φαρμακοκινητικής μελέτης σύγκρισης, τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων δεν επαρκούν για την αξιόπιστη ποσοτικοποίηση της διαφοράς στον ρυθμό και στον βαθμό απορρόφησης της μελοξικάμης μεταξύ του Melosolute 40 mg/ml και του Metacam 20 mg/ml. Κατά συνέπεια, ο προσδιορισμός των επιπτώσεων της μελοξικάμης στην κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν είναι εφικτός. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο αιτών δεν έχει υποβάλει για τους χοίρους ικανοποιητικά δεδομένα που να επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων βάσει παρέκτασης των δεδομένων του Metacam 20 mg/ml σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, καθώς και τη συμπερίληψη του ζωικού αυτού είδους στις πληροφορίες προϊόντος.

2.2. Αποδεικτική αξία των αποτελεσμάτων της μελέτης μείωσης καταλοίπων ως προς τη βιοϊσοδυναμία

Η επιτροπή εξέτασε το κατά πόσον τα αποτελέσματα μιας μελέτης μείωσης καταλοίπων μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά προς τα δεδομένα μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Στον κατάλογο ερωτήσεων της CVMP ζητήθηκε από τον αιτούντα να παράσχει απαντήσεις σχετικά με i) τον αντίκτυπο της σύγκρισης αποτελεσμάτων από χωριστές μελέτες, ii) το πώς επηρεάζει το μέγεθος του δείγματος ζώων την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων (λαμβάνομένου υπόψη ότι σε μια συνήθη μελέτη βιοϊσοδυναμίας η αναλογία των βασικών παραμέτρων του προϊόντος δοκιμής προς τις βασικές παραμέτρους του προϊόντος αναφοράς πρέπει να εμπίπτει εντός προκαθορισμένων στατιστικών ορίων), iii) τον χρόνο δειγματοληψίας και τον αριθμό των σημείων δειγματοληψίας και το πώς τα μεγέθη αυτά σχετίζονται με τον χαρακτηρισμό του ρυθμού και του βαθμού απορρόφησης και iv) το πώς συνδέονται με

τη φαρμακοκινητική του πλάσματος οι συγκεντρώσεις της μελοξικάμης στα δείγματα ιστών (ήπαρ, νεφροί, μυς και σημείο ένεσης).

I. Αντίκτυπος της σύγκρισης των αποτελεσμάτων από χωριστές μελέτες

Ο αιτών έχει υποβάλει δεδομένα αναφοράς τα οποία υποδεικνύουν γενικά τη συγκρισιμότητα των φαρμακοκινητικών δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Κάποιες διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους αποδόθηκαν σε διαφορές στο μέγεθος/στην ηλικία των ζώων. Παρ' όλα αυτά, η ρυθμιστική έγκριση ενός γενόσημου/υβριδικού προϊόντος βάσει μελέτης η οποία αποσκοπεί στην τεκμηρίωση της επίδρασης του σκευάσματος προϋποθέτει τη συλλογή συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων στο πλαίσιο της ίδιας μελέτης υπό ελεγχόμενες συνθήκες (π.χ. μέθοδοι δειγματοληψίας, αναλυτικές μέθοδοι, ομοιογενείς ομάδες ζώων) ώστε να ελαχιστοποιείται η επίδραση άλλων μεταβλητών. Τα υποβληθέντα δεδομένα δεν παρέχουν επαρκείς διασφαλίσεις ως προς την αμελητέα επίδραση των συνθηκών μελέτης στα δεδομένα που απαιτούνται για τον συγκεκριμένο τύπο αίτησης σε ρυθμιστικό επίπεδο.

II. Αντίκτυπος του μεγέθους του δείγματος ζώων στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων (λαμβάνομένου υπόψη ότι σε μια συνήθη μελέτη βιοϊσοδυναμίας η αναλογία των βασικών παραμέτρων του προϊόντος δοκιμής προς τις βασικές παραμέτρους του προϊόντος αναφοράς πρέπει να εμπίπτει εντός προκαθορισμένων στατιστικών ορίων).

Ο αιτών δεν σχολίασε το διάστημα εμπιστοσύνης που μπορεί να επιτευχθεί βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης καταλοίπων. Ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη καταλοίπων δεν επαρκεί για την επίτευξη της επιθυμητής ακρίβειας. Αυτό κατέστη προφανές από τη μεταβλητότητα που εμφανίζουν τα δεδομένα, για την οποία έκανε λόγο και ο αιτών.

III. Χρόνος δειγματοληψίας και αριθμός σημείων δειγματοληψίας και η σχέση τους με τον χαρακτηρισμό του ρυθμού και του βαθμού απορρόφησης και IV. Συγκεντρώσεις μελοξικάμης στα δείγματα ιστών (ήπαρ, νεφροί, μυς και σημείο ένεσης) και η σχέση τους με τη φαρμακοκινητική του πλάσματος.

Τα σημεία αυτά εξετάστηκαν μαζί. Ο αιτών παραδέχθηκε ότι, σύμφωνα με τις συναφείς οδηγίες, για τη μελέτη μείωσης καταλοίπων απαιτούνται διαφορετικά χρονικά σημεία δειγματοληψίας και διαφορετικός αριθμός δειγματοληψιών από ό,τι για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Παρ' όλα αυτά, ο αιτών ισχυρίζεται ότι η κατανομή της μελοξικάμης από το σημείο ενδομυϊκής ένεσης στην κυκλοφορία είναι ιδιαίτερος ταχεία και, κατ' επέκταση, και η αποβολή από τους ιστούς όπως το ήπαρ, οι νεφροί και οι μυς, εάν ληφθεί υπόψη ότι η ημιζωή αποβολής είναι η ίδια στους χοίρους τόσο μετά από ενδοφλέβια όσο και μετά από ενδομυϊκή χορήγηση. Ο αιτών θεωρεί ότι τα αποτελέσματα της μελέτης καταλοίπων σε σύγκριση με το Metacam 20 mg/ml αιτιολογούν την παρέκκλιση από την υποχρέωση διενέργειας μελέτης βιοϊσοδυναμίας στους χοίρους.

Η CVMP θεωρεί ότι η μελέτη βιοϊσοδυναμίας και οι μελέτες καταλοίπων διαφέρουν σημαντικά τόσο ως προς τον σκοπό όσο και ως προς τον σχεδιασμό τους. Οι υποβληθείσες μελέτες αξιολογούν τη μείωση των καταλοίπων στους ιστούς κατόπιν χορήγησης των προϊόντων στα ζωικά είδη στη συνιστώμενη ή προτεινόμενη δοσολογία και διά της συνιστώμενης ή προτεινόμενης οδού χορήγησης, με σκοπό τον προσδιορισμό του χρονικού σημείου μείωσης των καταλοίπων κάτω των ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ). Αμφότερες οι μελέτες υπέδειξαν ταχεία αποβολή της μελοξικάμης από τους ιστούς των χοίρων, στην πλειονότητα των οποίων η μείωση κάτω των ΑΟΚ επήλθε εντός μίας ημέρας μετά τη χορήγηση. Ωστόσο, οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας διέπονται από τη βασική αρχή ότι οι συγκεντρώσεις στο αίμα προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια κάποιου χρονικού διαστήματος, συνυπολογιζόμενης οπωσδήποτε και της φάσης απορρόφησης, ώστε να εκτιμηθούν η C_{max} και η AUC, δεδομένου ότι τα μεγέθη αυτά σχετίζονται με τη θεραπευτική δράση. Στο πλαίσιο της μελέτης μείωσης καταλοίπων με Meloxicam 20 mg/ml σημασμένο με άνθρακα-14 (^{14}C) διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση στο πλάσμα ανήλθε στη μέγιστη τιμή της 1 ώρα μετά τη δεύτερη χορήγηση και ότι μειώθηκε γρήγορα από C_{max} της τάξης των

1730 ισοδύναμων ng/ml σε 1 ώρα μετά τη χορήγηση και για τις επόμενες 95 ώρες (χωρίς να δηλωθούν χρονικά σημεία δειγματοληψίας). Τα επίπεδα συγκέντρωσης στους ιστούς προέκυψαν από δείγματα που ελήφθησαν 4 ώρες, 2 ημέρες, 4 ημέρες και 8 ημέρες (μελέτη για την περιεκτικότητα 20 mg/ml) ή 1, 3 και 5 ημέρες μετά την τελική χορήγηση (μελέτη για την περιεκτικότητα 40 mg/ml). Λόγω του χρόνου δειγματοληψίας και του περιορισμένου αριθμού των ιστικών δειγμάτων, οι συγκεντρώσεις καταλοίπων στους ιστούς δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των C_{max} και AUC στο αίμα αντί των επιπέδων στο πλάσμα. Το σκεύασμα των 40 mg/ml μελοξικάμης παρουσίασε ταχύτερη απορρόφηση στο σημείο ένεσης από ό,τι το σκεύασμα των 20 mg/ml, όπως προέκυψε από τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων κατά το πρώτο χρονικό σημείο δειγματοληψίας (4 ώρες), στο οποίο τα επίπεδα του σκευάσματος των 40 mg/ml ήταν χαμηλότερα στο σημείο της ένεσης και υψηλότερα στους νεφρούς. Αμφότερα τα προϊόντα παρουσίασαν παρόμοια επίπεδα μελοξικάμης στο ήπαρ και στον μυϊκό ιστό 4 ώρες μετά τη λήψη του δειγματος. Παρ' όλα αυτά, η διαπίστωση αυτή ισχύει για ένα μεμονωμένο χρονικό σημείο χωρίς να σημαίνει ότι τα επίπεδα στο πλάσμα είναι παρόμοια καθόλη τη διάρκεια της καμπύλης συγκέντρωσης στο αίμα συναρτήσει του χρόνου.

Συμπερασματικά, ο αιτών δεν διευθέτησε ικανοποιητικά τα ακόλουθα ζητήματα: i) τον αντίκτυπο της χρήσης διαφορετικών μελετών για τη σύγκριση της επίδρασης των σκευασμάτων, ii) την επιλογή χρονικών σημείων τα οποία δεν αντιστοιχούν στη φάση απορρόφησης και δεν παρέχουν στοιχεία σχετικά με τον ρυθμό και τον βαθμό απορρόφησης και iii) την αξιοπιστία των δεδομένων ως προς την ακρίβεια των υπολογισμών που απαιτούνται για την ορθή σύγκριση των σκευασμάτων.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Το Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και ίππους περιέχει μελοξικάμη σε περιεκτικότητα 40 mg/ml. Για το συγκεκριμένο σκεύασμα υποβλήθηκε υβριδική αίτηση για γενόσημο προϊόν βάσει του άρθρου 13 παράγραφος 3, δεδομένου ότι δεν κυκλοφορεί επί του παρόντος εγκεκριμένο σκεύασμα με την ίδια συγκέντρωση μελοξικάμης.

Άμεσο θεραπευτικό όφελος

Η μελοξικάμη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) της ομάδας των οξικαμών, το οποίο δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση της προσταγλανδίνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποκτά αντιφλεγμονώδεις, αντιεξιδρωματικές, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Η μελοξικάμη έχει επίσης αντι-ενδοτοξικές ιδιότητες οι οποίες αναστέλλουν την παραγωγή θρομβοξανθίνης B_2 μετά τη χορήγηση ενδοτοξίνης *E. coli* σε μόσχους, αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο και χοίρους.

- Οι προτεινόμενες ενδείξεις στα βοοειδή είναι η χρήση σε οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία για τη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων, η χρήση σε διάρροιες σε συνδυασμό με ενυδατική θεραπεία από το στόμα για τη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων σε μόσχους ηλικίας μεγαλύτερης της μίας εβδομάδας και σε μοσχίδες, καθώς και η χρήση ως συμπληρωματική αγωγή για τη θεραπεία της οξείας μαστίτιδας σε συνδυασμό με αντιβιοτική αγωγή.
- Οι προτεινόμενες ενδείξεις στους χοίρους είναι η χρήση σε μη μολυσματικές παθήσεις του κινητικού συστήματος για τη μείωση των συμπτωμάτων της χωλότητας και της φλεγμονής και η χρήση ως συμπληρωματική αγωγή για τη θεραπεία της επιλόχειου σφαιμίας και τοξιναιμίας (σύνδρομο μαστίτιδας-μητρίτιδας-αγαλαξίας), σε συνδυασμό με κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.
- Οι προτεινόμενες ενδείξεις στους ίππους είναι η υποχώρηση της φλεγμονής και η ανακούφιση από τον πόνο σε οξείες και χρόνιες μυοσκελετικές διαταραχές και η ανακούφιση από τον πόνο σε κολικούς των ιπποειδών.

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης «υβριδικής» αίτησης για γενόσημο προϊόν, τα οφέλη προκύπτουν βάσει των δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του προϊόντος αναφοράς Metacam 20 mg/ml. Στους ίππους και στα βοοειδή το υδατικό διάλυμα χορηγείται διά της ενδοφλέβιας οδού, οπότε η βιοϊσοδυναμία γίνεται αποδεκτή εκ των πραγμάτων. Για τους χοίρους, όμως, στους οποίους το προϊόν χορηγείται ενδομυϊκώς, ο αιτών δεν υπέβαλε επαρκή αποδεικτικά στοιχεία του σχετικού ρυθμού και βαθμού απορρόφησης που να επιτρέπουν την παρέκταση των δεδομένων του προϊόντος αναφοράς με σκοπό την εφαρμογή τους στο υπό δοκιμή προϊόν.

Αξιολόγηση κινδύνου

Αν και ο θεωρητικός κίνδυνος φλεγμονής στο σημείο της ένεσης είναι αυξημένος λόγω της αυξημένης τονικότητας του σκευάσματος των 40 mg/ml σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς το οποίο είναι χαμηλότερης περιεκτικότητας, οι κλινικές παρατηρήσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και οι μακρο- και μικροσκοπικές παθολογοανατομικές εξετάσεις στο πλαίσιο της μελέτης καταλοίπων υπέδειξαν μηδαμινές τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Ο βασικός κίνδυνος που συνεχίζει να υφίσταται έγκειται στην αβεβαιότητα λόγω της έλλειψης δεδομένων σχετικά με τη φαρμακοκινητική εικόνα και την έκθεση στη μελοξικάμη κατόπιν ενδομυϊκής ένεσης του υπό δοκιμή προϊόντος των 40 mg/ml στους χοίρους. Κατά συνέπεια, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στους χοίρους παραμένουν άγνωστες.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Ελλείπει κατάλληλων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τους χοίρους παραμένει ασαφής.

Πόρισμα

Βάσει των δεδομένων που υποβλήθηκαν και των απαντήσεων στις ερωτήσεις, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα σχετικά με το Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και ίππους δεν ικανοποιούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 2001/82/EK και ότι, επί του παρόντος, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική.

Λόγοι για την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τους χοίρους

Κατόπιν εξέτασης όλων των υποβληθέντων δεδομένων, η CVMP κατέληξε ότι:

- δεδομένου ότι η υπό εξέταση αίτηση είναι «υβριδική» αίτηση για γενόσημο προϊόν και ελλείπει άλλων δεδομένων, για τον προσδιορισμό της αναμενόμενης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του προϊόντος μέσω των προκλινικών και κλινικών δεδομένων του προϊόντος αναφοράς ισχύουν οι αρχές της βιοϊσοδυναμίας. Για διαλύματα παρεντερικής χορήγησης με διαφορετική συγκέντρωση δραστικής ουσίας από ό,τι το προϊόν αναφοράς, για τα οποία προκύπτει βάσει των διαθέσιμων δεδομένων ότι η διαφορά αυτή είναι πιθανό να επηρεάσει τον ρυθμό και, ενδεχομένως, τον βαθμό απορρόφησης, η ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τη διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) δεν προβλέπει εξαίρεση από την υποχρέωση διενέργειας μελετών βιοϊσοδυναμίας *in vivo*.
- δεν είναι εφικτός ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπτώσεων της μελοξικάμης στην κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, επειδή τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων δεν επαρκούν για την αξιόπιστη ποσοτικοποίηση τυχόν διαφοράς στον ρυθμό και στον βαθμό απορρόφησης της μελοξικάμης μεταξύ του Melosolute 40 mg/ml και του Metacam 20 mg/ml

οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν σχετικά με τους χοίρους προς στήριξη της αίτησης δεν συμμορφώνονται προς το άρθρο 13 της οδηγίας 2001/82/EK και, ως εκ τούτου, δεν ικανοποιούν τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σε ό,τι αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στους χοίρους. Κατά συνέπεια, η CVMP εισηγείται την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Melosolute 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για χοίρους.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Πρέπει να διαγραφεί κάθε αναφορά στους χοίρους από τις τελικές εκδόσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που εγκρίθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας της ομάδας συντονισμού.