

Anhang I

Liste der Bezeichnung, Darreichungsform, Stärke des Tierarzneimittels, Zieltierarten, Art der Anwendung und des Antragstellers in den Mitgliedstaaten

| Mitgliedstaat EU/EWR | Antragsteller | Bezeichnung | INN | Darreichungsform | Stärke | Zieltierarten | Art der Anwendung |
|---------------------------------|---|--|------------|-------------------------|---------------|-----------------------------------|--|
| Österreich | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Belgien | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Tschechische Republik | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Dänemark | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Frankreich | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Deutschland | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |

| Mitgliedstaat EU/EWR | Antragsteller | Bezeichnung | INN | Darreichungsform | Stärke | Zieltierarten | Art der Anwendung |
|-------------------------|---|--|-----------|------------------|----------|-----------------------------------|--|
| Ungarn | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Irland | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Italien | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Niederlande | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Polen | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |
| Spanien | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |

| Mitgliedstaat EU/EWR | Antragsteller | Bezeichnung | INN | Darreichungsform | Stärke | Zieltierarten | Art der Anwendung |
|---------------------------------|---|--|------------|-------------------------|---------------|-----------------------------------|--|
| Vereinigtes Königreich | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Deutschland | Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses | meloxicam | Injektionslösung | 40 mg/ml | Rinder, Schweine und Pferde | Rinder und Pferde - intravenös Schweine - intramuskulär |

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung

1. Einleitung

Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde enthält Meloxicam als Wirkstoff. Meloxicam ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) der Oxicam-Gruppe, das die Prostaglandinsynthese hemmt und dadurch antiinflammatorisch, antiexsudativ, analgetisch und antipyretisch wirkt. Es verfügt außerdem über antiendotoxische Eigenschaften, wodurch die durch die Gabe von *E. coli*-Endotoxin ausgelöste Thromboxan B₂-Produktion in Kälbern, laktierenden Kühen und Schweinen gehemmt wird. Der Wirkstoff ist in Tierarzneimitteln erhalten, die gegenwärtig in der Europäischen Union sowohl über das zentralisierte Verfahren als auch über nationale Verfahren für die Anwendung bei Rindern, Schweinen, Pferden, Hunden und Katzen zugelassen sind. Die für Melosolute 40 mg/ml vorgeschlagenen Indikationen bei Rindern, Schweinen und Pferden sind mit den für das Referenztierarzneimittel Metacam 20 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde zugelassenen Indikationen identisch. Melosolute unterscheidet sich von dem Referenztierarzneimittel durch die unterschiedliche Stärke des Wirkstoffs Meloxicam (40 mg/ml *versus* 20 mg/ml) und die unterschiedliche Konzentration einer der Hilfsstoffe.

Der Antragsteller reichte einen Antrag auf ein dezentralisiertes Verfahren für Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde ein. Dabei handelt es sich um einen Hybridantrag entsprechend Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung mit Bezug auf das zentral zugelassene Referenztierarzneimittel Metacam 20 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde (EU/2/97/004). Referenzmitgliedstaat sind die Niederlande und beteiligt sind die folgenden 12 betroffenen Mitgliedstaaten: Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Österreich, Polen, die Tschechische Republik, Spanien, Ungarn und das Vereinigte Königreich.

Die Verabreichung von Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung erfolgt bei Schweinen intramuskulär und bei Rindern und Pferden intravenös. Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens wurde eine Einigung im Hinblick auf die Daten erzielt, die zur Unterstützung der Wirksamkeit und Sicherheit in Bezug auf die Zieltierarten Rind und Schwein eingereicht worden waren. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Antragsteller in Bezug auf Rinder und Pferde von der Vorlage einer *In-vivo*-Bioäquivalenzstudie gemäß der Freistellung 7.1.a der CVMP-Leitlinie zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien für Tierarzneimittel (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (Bioäquivalenz-Leitlinie) befreit ist.

Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens wurden von Irland und dem Vereinigten Königreich potenzielle ernsthafte Risiken festgestellt, da sie der Ansicht waren, dass die Bioäquivalenz zwischen Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung und dem Referenztierarzneimittel, Metacam 20 mg/ml Injektionslösung, für die Zieltierart Schwein nicht ausreichend nachgewiesen wurde und dass zur Ermöglichung einer Extrapolation der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Referenztierarzneimittels keine anderen zufriedenstellenden Daten zu dieser Tierart vorgelegt worden waren. Diese Streitpunkte blieben ungelöst, weshalb gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren-Tierarzneimittel eingeleitet wurde. Die betroffenen Mitgliedstaaten fanden bezüglich des Tierarzneimittels zu keiner Einigung, woraufhin die Angelegenheit am 29.6.2012 an den CVMP verwiesen wurde.

Den Grund für diese Befassung gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG bildeten Bedenken im Hinblick darauf, dass der Antragsteller die Bioäquivalenz von Melosolute 40 mg/ml

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

Injektionslösung mit dem Referenztierarzneimittel Metacam 20 mg/ml Injektionslösung für die Zieltierart Schwein nicht zufriedenstellend nachgewiesen hat bzw. keine andere zufriedenstellende Rechtfertigung für eine Extrapolation der Daten des Referenztierarzneimittels vorgebracht hat.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Um den im Rahmen der Befassung aufgeworfenen Bedenken Rechnung zu tragen, brachte der Antragsteller eine Rechtfertigung für das Auslassen einer Bioäquivalenzstudie zu Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung und dem Referenztierarzneimittel Metacam 20 mg/ml Injektionslösung vor. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten gelangte der Ausschuss bezüglich der Fragen, die in der von den Niederlanden eingegangenen Mitteilung aufgeworfen wurden, zu den nachfolgend angeführten Schlussfolgerungen.

2.1. Bioäquivalenz zwischen dem Prüfarzneimittel und dem Originalpräparat

Der Ausschuss untersuchte auf der Grundlage der verfügbaren Daten, ob die Bioäquivalenz zwischen dem Prüfarzneimittel und dem Referenzarzneimittel in Bezug auf die Zieltierart Schwein nachgewiesen worden war.

Es handelt sich hierbei um einen Hybrid-Generikum-Antrag, bei dem der Antragsteller präklinische und klinische Daten des Referenztierarzneimittels Metacam 20 mg/ml extrapoliert. Um dies zu tun, muss der Antragsteller eine Verbindung zwischen dem Prüfarzneimittel und dem Referenzarzneimittel nachweisen, und da das Tierarzneimittel systemisch wirksam ist, würden die Annahmen, die hinter dem Konzept der Bioäquivalenz stehen, dies erlauben. Dies ist der Standardansatz, der in der Vergangenheit für intramuskulär oder subkutan verabreichte Injektionen bei veränderter Wirkstoffkonzentration angewendet wurde, und die Durchführung einer vergleichenden pharmakokinetischen Studie zum Vergleich der Formulierung Melosolute 40 mg/ml mit der Formulierung Metacam 20 mg/ml wäre wissenschaftlich fundiert und für den Antragsteller machbar. In Fällen, in denen die Durchführung einer Bioäquivalenzstudie oder einer pharmakokinetischen Studie anhand der Blutspiegel nicht möglich oder wissenschaftlich nicht relevant ist, müssen alternative Mittel (wie beispielsweise klinische Endpunktstudien) angewendet werden, um die therapeutische Gleichwertigkeit aufzuzeigen.

Der Antragsteller war der Ansicht, dass der Nachweis der Bioäquivalenz für diesen Hybridantrag nicht erforderlich ist, und hielt eine Begründung der therapeutischen Gleichwertigkeit für ausreichend. Diese Begründung basiert auf folgenden Argumenten:

- Die pharmazeutische Ähnlichkeit zwischen der Formulierung Melosolute 40 mg/ml und der Formulierung Metacam 20 mg/ml. Bei dem Prüfarzneimittel und dem Referenzarzneimittel handelt es sich um qualitativ identische wässrige Lösungen, die sich ausschließlich in der Konzentration von Meloxicam und der Konzentration einer der Hilfsstoffe unterscheiden.
- Rückstandsstudien würden als Surrogat für die Bioäquivalenz ausreichen, wenn man bedenkt, dass die pharmakokinetischen Parameter vergleichbar sein werden, da die Meloxicam-Rückstände in Leber und Muskeln am Probenahmepunkt nach vier Stunden vergleichbar waren und die Wartezeiten für Melosolute 40 mg/ml und Metacam 20 mg/ml identisch sind.
- Auch wenn die Formulierungen nicht äquivalent wären, würde die nicht bestehende Bioäquivalenz aufgrund der großen therapeutischen Breite klinisch nicht relevant sein. Dies wurde vom Ausschuss zuvor für die Formulierung Metacam 5 mg/ml akzeptiert.

Der CVMP bestätigte die Ähnlichkeit der Formulierungen Melosolute 40 mg/ml und Metacam 20 mg/ml im Hinblick auf deren Hilfsstoffe. Allerdings muss der Unterschied in der Konzentration des Wirkstoffs

ebenfalls in Betracht gezogen werden. Berichte aus der Literatur legen nahe, dass die Resorptionsgeschwindigkeit einer Substanz bei einem verringerten Injektionsvolumen und einer erhöhten Konzentration erhöht sein kann. Gestützt wird dies durch das Beweismaterial aus der Studie zur Bioäquivalenz zwischen Metacam 5 mg/ml und Metacam 20 mg/ml, die gezeigt hatte, dass C_{max} und AUC bei der höher konzentrierten Formulierung höher waren, sowie durch die Ergebnisse aus Rückstandsstudien, die auf eine schnellere Resorption bei dem Arzneimittel zu 40 mg/ml hindeuten. Es sei zudem angemerkt, dass in der Bioäquivalenz-Leitlinie keine Freistellung von *In-vivo*-Studien für Lösungen gegeben ist, die für eine parenterale Verabreichung durch Injektion bestimmt sind und die eine unterschiedliche Wirkstoffkonzentration aufweisen.

Der Antragsteller hat eine mit Melosolute 40 mg/ml durchgeführte Rückstandsdepletionsstudie als Beweis für das mit dem von Metacam 20 mg/ml vergleichbare pharmakokinetische Profil seines Tierarzneimittels vorgelegt. Der CVMP akzeptiert nicht, dass der zu einem einzelnen Zeitpunkt durchgeführte Vergleich von Rückständen zweier unterschiedlicher Tierarzneimittel Schlüsse über das Blutkonzentrations-Zeit-Profil erlaubt oder dass die Studien eine korrekte Schätzung der relativen Bioverfügbarkeit bieten.

Für Melosolute 40 mg/ml wurde keine quantitative Bestimmung von etwaigen Erhöhungen der Geschwindigkeit oder des Ausmaßes der Resorption in einer vergleichenden pharmakokinetischen Studie mit dem Referenztierarzneimittel durchgeführt, und dies könnte sich auf die Sicherheit für die Zieltierart auswirken.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Argumente des Antragstellers nicht gut dargelegt wurden. Es handelt sich hier um einen Hybridantrag und aufgrund der Tatsache, dass die Testformulierung eine im Vergleich zur Referenzformulierung erhöhte Wirkstoffkonzentration enthält, unterscheiden sich die Anforderungen von denen, die für ein Generikum gelten. Im vorliegenden Fall müssten die Prinzipien der Bioäquivalenz angewendet werden, damit die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Referenztierarzneimittels extrapoliert werden können. In dem einschlägigen Leitfaden ist keine Befreiung von der Notwendigkeit zur Durchführung von *In-vivo*-Bioäquivalenzstudien für parenteral zu verabreichende Lösungen gegeben, bei denen sich die Stärke des Wirkstoffs von der des Referenztierarzneimittels unterscheidet, und Beweise lassen darauf schließen, dass diese Veränderung das Potenzial zur Beeinflussung der Geschwindigkeit und möglicherweise des Ausmaßes der Resorption besitzt. Der Antragsteller hätte eine pharmakokinetische Studie für eine vergleichende Untersuchung der Blutspiegel mit Melosolute 40 mg/ml und dem Referenztierarzneimittel durchführen müssen. Dies ist der Standard, der generell von Antragstellern verlangt wird, die eine Änderung der Stärke einer injizierbaren Formulierung (mit Ausnahme von Formulierungen für den intravenösen Verabreichungsweg) anstreben. In Ermangelung einer solchen Studie liefern die Rückstandsdepletionsdaten keinen sicheren Beweis, der eine quantitative Bestimmung etwaiger Unterschiede zwischen Melosolute 40 mg/ml und Metacam 20 mg/ml im Hinblick auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Meloxicam zulässt, und folglich ist es nicht möglich, die Auswirkung von Unterschieden auf die klinische Sicherheit und Wirksamkeit zu ermitteln. Demzufolge hat der Antragsteller keine zufriedenstellenden Daten zu Schweinen vorgelegt, die eine Extrapolation der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels Metacam 20 mg/ml ermöglichen und die Aufnahme dieser Zieltierart in die Produktinformationen erlauben würden.

2.2. Relevanz der Ergebnisse aus einer Rückstandsdepletionsstudie als Nachweis der Bioäquivalenz

Der Ausschuss prüfte, ob die Ergebnisse einer Rückstandsdepletionsstudie als Surrogat für Daten einer Bioäquivalenzstudie angewendet werden können.

In der Liste von Fragen des CVMP wurde der Antragsteller aufgefordert, Folgendes zu erörtern: (I) die Auswirkung eines Vergleichs von Ergebnissen aus gesondert durchgeführten Studien, (II) die Auswirkungen, welche die Anzahl der untersuchten Tiere auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hat (unter Berücksichtigung, dass für eine standardmäßige Bioäquivalenzstudie der Quotient Prüf-/Referenzpräparat der Schlüsselparameter innerhalb vordefinierter statistischer Grenzwerte liegen muss), (III) die zeitliche Festlegung und die Anzahl der Probenahmepunkte und wie dies mit der Charakterisierung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Resorption in Zusammenhang steht und (IV) wie die Meloxicam-Konzentrationen in den untersuchten Gewebeproben (aus Leber, Nieren, Muskeln und Injektionsstelle) mit der Pharmakokinetik im Plasma in Zusammenhang stehen.

1. Auswirkung eines Vergleichs von Ergebnissen aus gesondert durchgeführten Studien

Der Antragsteller legte Referenzen vor, die allgemein eine Vergleichbarkeit von pharmakokinetischen Daten aus Studien zeigten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt worden waren. Einige Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern werden auf Unterschiede in der Größe oder dem Alter der Tiere zurückgeführt. Allerdings ist für die Zulassung eines Hybridarzneimittels/Generikums, bei dem der Zweck der Studie darin liegt, alle durch die Formulierung bedingten Auswirkungen aufzuzeigen, zu erwarten, dass vergleichbare pharmakokinetische Daten aus einer einzelnen Studie unter kontrollierten Studienbedingungen (wie beispielsweise Probenahmeverfahren, Analysemethoden, homogene Tiergruppe) gesammelt werden, um die Auswirkungen anderer Variablen zu verringern. Die vorgelegten Daten sind nicht ausreichend, um sicherzustellen, dass die Studienbedingungen einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Daten haben, der in seinem Ausmaß den Anforderungen für diese Art von Zulassungsanträgen entspricht.

II. Die Auswirkung, welche die Anzahl der untersuchten Tiere auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hat (unter Berücksichtigung, dass für eine standardmäßige Bioäquivalenzstudie der Quotient Prüf-/Referenzpräparat der Schlüsselparameter innerhalb vordefinierter statistischer Grenzwerte liegen muss).

Der Antragsteller äußerte sich nicht zu dem Konfidenzgrad, der mit den Ergebnissen der Rückstandsstudie erzielt werden kann. Die Anzahl der verwendeten Tiere war in allen Rückstandsstudien unzureichend, um die erforderliche Genauigkeit zu erzielen. Dies ging eindeutig aus den Schwankungen hervor, welche die Daten aufzeigten, auf die sich der Antragsteller bezog.

III. Die zeitliche Festlegung und die Anzahl der Probenahmepunkte und wie dies mit der Charakterisierung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Resorption in Zusammenhang steht und IV. wie die Meloxicam-Konzentrationen in den untersuchten Gewebeproben (aus Leber, Nieren, Muskeln und Injektionsstelle) mit der Pharmakokinetik im Plasma in Zusammenhang stehen.

Diese Punkte wurden zusammen erörtert. Der Antragsteller akzeptierte, dass die zeitliche Festlegung und die Anzahl der für Bioäquivalenz- und Rückstandsdepletionsstudien erforderlichen Probenahmepunkte stark von den entsprechenden Leitlinien abweichen. Allerdings behauptet der Antragsteller, dass sich Meloxicam sehr schnell von der intramuskulären Injektionsstelle in den Hauptkreislauf verteilt und dass demzufolge eine sehr schnelle Elimination aus Geweben, wie Leber, Nieren und Muskeln stattfindet, wenn man die identische Eliminationshalbwertszeit bei Schweinen nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung in Betracht zieht, welche die Forderung einer Befreiung von der Durchführung einer Bioäquivalenzstudie an Schweinen auf der Grundlage von Ergebnissen aus der im Vergleich zu dem Tierarzneimittel Metacam 20 mg/ml durchgeführten Rückstandsdepletionsstudie rechtfertigt.

Der CVMP vertritt die Ansicht, dass Zweck und Design von Bioäquivalenz- und Rückstandsstudien sehr unterschiedlich sind. In den vorgelegten Studien wird die Depletion von Rückständen in Geweben nach Verabreichung des Arzneimittels an die Zieltierart in der empfohlenen oder vorgeschlagenen Dosis und

Art der Anwendung bewertet. Der Zweck ist, zu bestimmen, wann diese Rückstände unter die MRL fallen. Beide Studien zeigten, dass Meloxicam aus den Geweben des Schweins schnell eliminiert wird und in den meisten Geweben innerhalb eines Tages nach Verabreichung unter die MRL fällt. Allerdings ist das Prinzip einer Bioäquivalenzstudie, Konzentrationen im Blut über einen bestimmten Zeitraum unter kritischem Einbezug der Resorptionsphase zu bestimmen, um eine Schätzung von C_{max} und AUC zu erzielen, und zwar im Wissen, dass diese Werte mit dem therapeutischen Effekt korrelieren. Es wird zur Kenntnis genommen, dass in der Rückstandsdepletionsstudie unter Anwendung von ^{14}C -Meloxicam 20 mg/ml die maximale Plasmakonzentration 1 Stunde nach der zweiten Verabreichung erreicht wurde und von einem C_{max} -Wert von 1730 ng Äquivalent/ml 1 Stunde nach Verabreichung sowie über die nachfolgenden 95 Stunden (keine Angabe von Probenahmezeitpunkten) schnell abfiel. Die Konzentrationsspiegel der Gewebe wurden aus Proben abgeleitet, die 4 Stunden und 2, 4 und 8 Tage (Studie zu 20 mg/ml) oder 1, 3 und 5 Tage nach der letzten Verabreichung (Studie zu 40 mg/ml) entnommen wurden. Die zeitliche Festlegung und die Seltenheit der Probenahmen aus den Geweben lassen es nicht zu, Rückstandskonzentrationen im Gewebe als Surrogat für Plasmaspiegel anzuwenden, das eine Schätzung der C_{max} und AUC im Blut erlauben würde. Wie die Rückstandsdepletionsdaten zum ersten Probenahmezeitpunkt (nach 4 Stunden), an dem die Konzentrationen bei der Formulierung zu 40 mg/ml an der Injektionsstelle niedriger und in den Nieren höher waren, nahelegten, schien Meloxicam von der Injektionsstelle, an der 40 mg/ml verabreicht wurden, im Vergleich zu derjenigen, an der 20 mg/ml verabreicht wurden, schneller resorbiert zu werden. Obwohl die Meloxicam-Konzentrationen in Leber- und Muskelgewebe bei der Probenahme nach 4 Stunden für beide Tierarzneimittel ähnlich sind, spiegelt dies einen einzelnen Zeitpunkt wider und bietet keinen Hinweis dazu, ob die Plasmaspiegel während des gesamten Verlaufs der Blutspiegelkonzentrations-Zeit-Kurve ähnlich sein würden.

Abschließend lässt sich sagen, dass der Antragsteller den folgenden Punkten nicht angemessen Rechnung getragen hat: (I) die Auswirkungen der Verwendung von unterschiedlichen Studien zum Vergleich der Wirkungen der Formulierungen, (II) die Auswahl von Zeitpunkten, die nicht mit der Resorptionsphase übereinstimmen und keinen Beweis für die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption liefern, (III) die Robustheit der Daten im Hinblick auf die Genauigkeit der Schätzungen, die für einen korrekten Vergleich von Formulierungen erforderlich sind.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde enthält Meloxicam 40 mg/ml. Der Antrag wurde als Antrag für ein Hybrid-Generikum gemäß Artikel 13 Absatz 3 eingereicht, da gegenwärtig kein zugelassenes Arzneimittel mit derselben Meloxicam-Konzentration existiert.

Direkter therapeutischer Nutzen

Meloxicam ist ein NSAID der Oxicam-Gruppe, das die Prostaglandinsynthese hemmt und dadurch antiinflammatorisch, antiexsudativ, analgetisch und antipyretisch wirkt. Es verfügt außerdem über antiendotoxische Eigenschaften, wodurch die durch die Gabe von *E. coli*-Endotoxin ausgelöste Thromboxan B₂-Produktion in Kälbern, laktierenden Kühen und Schweinen gehemmt wird.

- Bei Rindern sind die vorgeschlagenen Indikationen die Anwendung bei akuten Atemwegsinfektionen in Verbindung mit einer geeigneten antibiotischen Behandlung zur Linderung klinischer Symptome, die Anwendung bei Durchfallerkrankungen in Kombination mit einer oralen Flüssigkeitstherapie zur Linderung von klinischen Symptomen bei Kälbern im Alter von über einer Woche und bei jungen, nicht-laktierenden Jungrindern sowie die begleitende Therapie von akuter Mastitis, in Kombination mit einer antibiotischen Behandlung.

- Bei Schweinen sind die vorgeschlagenen Indikationen die Anwendung bei nicht-infektiösen Erkrankungen des Bewegungsapparats zur Linderung von Lahmheits- und Entzündungssymptomen und, in Verbindung mit einer geeigneten antibiotischen Behandlung, die begleitende Therapie von puerperaler Septikämie und Toxämie (Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndrom).
- Bei Pferden ist die vorgeschlagene Indikation die Anwendung zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen sowohl bei chronischen als auch bei akuten Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie zur Schmerzlinderung bei Koliken.

Für diesen „Hybrid“-Generikum-Antrag wird der Nutzen von den Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Referenzarzneimittels Metacam 20 mg/ml extrapoliert. Bei Pferden und Rindern wird die wässrige Lösung über den intravenösen Verabreichungsweg appliziert und deshalb kann die Bioäquivalenz als selbstevident akzeptiert werden. Allerdings hat der Antragsteller in Bezug auf Schweine, wo das Tierarzneimittel intramuskulär verabreicht wird, keine ausreichenden Beweise zu der relativen Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Resorption geliefert, die eine Extrapolation von den Daten des Referenzarzneimittels erlauben würden.

Risikobewertung

Obwohl aufgrund einer erhöhten Tonizität der Formulierung zu 40 mg/ml im Vergleich zur schwächeren Konzentration des Referenztierarzneimittels ein theoretisches Risiko für ein erhöhtes Entzündungsaufreten an der Injektionsstelle besteht, deuteten klinische Beobachtungen an der Injektionsstelle sowie makro- und mikroskopische pathologische Untersuchungen, die im Rahmen der Rückstandsstudie durchgeführt wurden, darauf hin, dass die lokalen Entzündungsreaktionen minimal waren. Das verbleibende Hauptrisiko beruht auf der Unsicherheit infolge der mangelnden Daten zu dem pharmakokinetischen Profil sowie der Exposition gegenüber Meloxicam nach intramuskulärer Injektion des Prüfearzneimittels zu 40 mg/ml bei Schweinen. Infolgedessen bleiben die Sicherheit und die Wirksamkeit des Tierarzneimittels für Schweine unbekannt.

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

In Ermangelung geeigneter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Schweinen nach wie vor nicht eindeutig.

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten und der Antworten auf die Fragen gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Daten zu Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde nicht den Anforderungen der Richtlinie 2001/82/EG entsprachen, und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenwärtig nicht positiv ist.

Begründung für die Versagung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die Zieltierart Schwein

Nach Prüfung aller vorgelegten Daten schloss der CVMP, dass:

- Da es sich hier um einen Antrag für ein Hybrid-Generikum handelt, müssten in Ermangelung anderer Daten die Prinzipien der Bioäquivalenz angewendet werden, um die voraussichtliche Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels durch Extrapolation der präklinischen und klinischen Daten des Referenztierarzneimittels zu bestimmen. In der aktuellen Leitlinie über die Durchführung von Bioäquivalenzstudien (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) ist keine Befreiung von der Notwendigkeit zur Durchführung von *In-vivo*-Bioäquivalenzstudien für parenteral zu verabreichende Lösungen gegeben, bei denen sich die Stärke des Wirkstoffs von der des Referenztierarzneimittels unterscheidet, und Beweise lassen darauf schließen, dass diese Veränderung das Potenzial zur Beeinflussung der Geschwindigkeit und möglicherweise des Ausmaßes der Resorption besitzt.
- Die vorgelegten Rückstandsdepletionsdaten lieferten keinen sicheren Beweis, der eine quantitative Bestimmung etwaiger Unterschiede zwischen Melosolute 40 mg/ml und Metacam 20 mg/ml im Hinblick auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Meloxicam zulässt und demzufolge ist es nicht möglich, die Auswirkung von Unterschieden auf die klinische Sicherheit und Wirksamkeit zu ermitteln.

die zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten bezüglich der Zieltierart Schwein nicht mit Artikel 13 der Richtlinie 2001/82/EG in Einklang stehen und folglich im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit für die Zieltierart Schwein die Zulassungskriterien nicht erfüllen. Daher empfiehlt der CVMP die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Melosolute 40 mg/ml Injektionslösung für die Zieltierart Schwein.

Anhang III

Änderungen der relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Alle Angaben, die sich auf die Zieltierart Schwein beziehen, müssen aus den endgültigen Versionen der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage, die im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbart wurden, gestrichen werden.