

## **I lisa**

**Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisteede ja müügiloa taotlejate loetelu liikmesriikides**

EL/EMP liikmesriik	Taotleja	Nimetus	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisteed
Austria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Belgia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Taani	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Prantsusmaa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne

EL/EMP liikmesriik	Taotleja	Nimetus	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisteed
Saksamaa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Ungari	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Iirimaa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Itaalia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Madalmaad	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne

EL/EMP liikmesriik	Taotleja	Nimetus	INN	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisteed
Poola	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Hispaania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne
Ühendkuningriik	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksamaa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Süstelahus	40 mg/ml	Veised, sead ja hobused	Veised ja hobused – intravenoosne  Sead – intramuskulaarne

## **II lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügiloa andmisest keeldumise alused**

# Ravimi Melosolute 40 mg/ml solution for injection teadusliku hindamise üldkokkuvõte

## 1. Sissejuhatus

Ravim Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses sisaldab toimeainena meloksikaami. Meloksikaam on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID-ravim), mis inhibeerib prostaglandiinide sünteesi, avaldades sellega põletikuvastast, antieksudatiivset, valuvaigistavat ja palavikku alandavat toimet. Sellel on ka antiendotoksilised omadused, mis inhibeerivad *E. coli* endotoksiini manustamisest tekitatud tromboksaan-B<sub>2</sub> sünteesi vasikatel, lakteerivatel lehmadel ja sigadel. Toimeaine sisaldub veterinaarravimites, millel on praegu Euroopa Liidus tsentraliseeritud või riikliku menetluse kaudne müügiluba ravimi manustamiseks veistele, sigadele, hobustele, koertele ning kassidele. Ravimi Melosolute 40 mg/ml soovitatud näidustused kasutamiseks veistel, sigadel ja hobustel on samasugused nagu võrdlusravimi Metacam 20 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses heakskiidetud näidustused. Melosolute erineb võrdlusravimist toimeaine meloksikaami (40 mg/ml *versus* 20 mg/ml) ja ühe abiaine kontsentratsiooni poolest.

Taotleja esitas ravimi Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses taotluse detsentraliseeritud menetluseks. See on muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 3 kohane hübriidtaotlus, mille võrdlusravim on tsentraalse müügilooaga Metacam 20 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses (EU/2/97/004). Viiteliikmesriik on Madalmaad ja asjaomased liikmesriigid on Austria, Belgia, Hispaania, Iirimaa, Itaalia, Poola, Prantsusmaa, Saksamaa, Taani, Tšehhi Vabariik, Ungari ja Ühendkuningriik.

Ravimit Melosolute 40 mg/ml solution for injection manustatakse sigadele intramuskulaarselt, samas veistele ja hobustele manustatakse seda intravenoosselt. Detsentraliseeritud menetluse käigus jõuti kokkuleppele esitatud andmetes, mis toetavad ohutust ja efektiivsust asjaomastel sihtloomaliikidel veistel ning hobustel. Tuleb märkida, et veterinaarravimite komitee veterinaarravimite bioekvivalentsuse uuringute läbiviimise juhiste (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)<sup>1</sup> vabastussätte 7.1 punkti a kohaselt (bioekvivalentsuse juhised) on taotleja vabastatud veiste ja hobuste *in vivo* bioekvivalentsuse uuringu esitamisest.

Detsentraliseeritud menetluse käigus tuvastasid Iirimaa ja Ühendkuningriik võimalikud rasked riskid. Nad leidsid, et ravimi Melosolute 40 mg/ml solution for injection bioekvivalentsust võrdlusravimiga Metacam 20 mg/ml solution for injection ei olnud sihtloomaliigi sigade kohta piisavalt tõendatud ning muid rahuldavaid andmeid, mis oleksid võimaldanud ekstrapoleerida võrdlusravimi ohutus- ja efektiivsusandmeid sellele loomaliigile, ei esitatud. Need küsimused jäid lahendamata ning seetõttu esitati veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 1 kohane esildis. Asjaomased liikmesriigid ei jõudnud ravimi osas kokkuleppele ja küsimus suunati 29. juunil 2012 edasi veterinaarravimite komiteele.

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohane esildis tehti seetõttu, et taotleja ei olnud sihtloomaliigi sigade korral rahuldavalt tõendanud ravimi Melosolute 40 mg/ml solution for injection bioekvivalentsust võrdlusravimiga Metacam 20 mg/ml solution for injection ega esitanud muid rahuldavaid põhjendusi võrdlusravimi andmete ekstrapoleerimiseks.

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf)

## 2. Esitatud andmete hindamine

Esildises tõstatatud probleemide lahendamiseks esitas taotleja põhjenduse ravimi Melosolute 40 mg/ml solution for injection ja võrdlusravimi Metacam 20 mg/ml solution for injection bioekvivalentsuse uuringu väljajätmiseks. Kaaludes esitatud andmeid, tegi komitee Madalmaade saadetud teatises tõstatatud probleemide kohta järgmised järeldused.

### 2.1. Uuritava ja originaalravimi bioekvivalentsus

Veterinaarravimite komitee kaalus olemasolevate andmete alusel, kas uuritava ravimi bioekvivalentsus võrdlusravimiga on sihtloomaliigi sigade kohta tõendatud.

Tegu on hübriidtaotlusega, milles taotleja ekstrapoleerib võrdlusravimi Metacam 20 mg/ml prekliinilisi ja kliinilisi andmeid. Selleks peab taotleja looma uuritava ja võrdlusravimi vahel seose. Et ravim on süsteemselt aktiivne, on see bioekvivalentsuse kontseptsiooni eelduste kohaselt lubatud. See on standardne lähenemine, mida on varem intramuskulaarselt või subkutaanselt manustatavate süstide korral rakendatud, kui toimeaine kontsentratsioon on muutunud, ja taotleja saaks teha Melosolute 40 mg/ml ravimvormi ja Metacam 20 mg/ml ravimvormi teaduslikult põhjendatud võrdleva farmakokineetilise uuringu. Kui verenäitude kohta ei saa bioekvivalentsuse uuringut või farmakokineetilist uuringut teha või see ei ole teaduslikult asjakohane, tuleb terapeutilise ekvivalentsuse näitamiseks kasutada alternatiivseid vahendeid (nt kliiniliste tulemusnäitajate uuringud).

Taotleja pidas bioekvivalentsuse tõendamist käesoleva hübriidtaotluse jaoks ebavajalikuks, arvates, et piisab terapeutilise ekvivalentsuse tõendamisest. Nimetatud tõendus põhineb järgmistel argumentidel.

- Melosolute 40 mg/ml ja Metacam 20 mg/ml ravimvormide farmatseutiline sarnasus. Uuritav ja võrdlusravim on kvalitatiivselt identsed vesilahused, mis erinevad üksnes meloksikaami ja ühe abiaine kontsentratsiooni poolest.
- Ravimijääkide uuringud on piisavad bioekvivalentsuse asendajad, arvestades, et meloksikaami jäägid maksas ja lihases olid võrreldavad 4 tunni proovide võtmise hetkel, ning et Melosolute 40 mg/ml ja Metacam 20 mg/ml keelujad on samad, on farmakokineetilised parameetrid võrreldavad.
- Isegi kui ravimvormid ei ole ekvivalentsed, ei ole bioekvivalentsuse puudumine laia terapeutilise vahemiku tõttu kliiniliselt oluline. Seda pidas veterinaarravimite komitee varem Metacam 5 mg/ml ravimvormi korral aktsepteeritavaks.

Veterinaarravimite komitee nõustus Melosolute 40 mg/ml ja Metacam 20 mg/ml abiainete sarnasusega. Siiski tuleb arvesse võtta ka toimeaine kontsentratsiooni erinevust. Kirjanduses viidatakse sellele, et aine imendumise kiirus võib suurened a süsti vähenenud mahu ja suurenenud kontsentratsiooni korral. Seda toetavad Metacam 5 mg/ml ja Metacam 20 mg/ml bioekvivalentsuse uuringu andmed, mis näitasid, et  $C_{max}$  ning AUC olid suurema kontsentratsiooniga ravimvormi korral suuremad, ja ravimijääkide uuringute tulemused, mis viitavad 40 mg/ml ravimi kiiremale imendumisele. Samuti märgitakse, et bioekvivalentsuse juhised ei anna vabastust *in vivo* uuringutest parenteraalseks süstimiseks ettenähtud lahuste korral, kui toimeaine kontsentratsioon on erinev.

Taotleja on esitanud ravimi Melosolute 40 mg/ml kohta tehtud ravimijääkide vähenemise uuringu, et tõendada oma ravimi ja Metacam 20 mg/ml farmakokineetilise profiili võrreldavust. Veterinaarravimite komitee ei nõustu, et kahe erineva ravimi jääkide võrdlus ühel ajahetkel võimaldaks teha järeldusi vere kontsentratsiooni ja aja profiili kohta või et need uuringud esitaksid suhtelise biosaadavuse kohta täpseid hinnanguid.

Imendumise kiiruse/ulatuse suurenemist ei ole võrdlusravimiga võrdlevas farmakokineetilises uuringus Melosolute 40 mg/ml jaoks kvantifitseeritud ja see võib mõjutada sihtloomade ohutust.

Kokkuvõttes ei ole taotleja argumendid hästi esitatud. See on hübriidtaotlus ja selle nõuded erinevad geneerilise ravimi taotlusest, sest võrreldes võrdlusravimiga sisaldab uuritav ravimvorm toimeainet suuremas kontsentratsioonis. Käesoleval juhul tuleb rakendada bioekvivalentsuse põhimõtteid, et võimaldada võrdlusravimi ohutus- ja efektiivsusandmete ekstrapoleerimist. Asjaomased juhised ei sisalda erandit nõudele teha parenteraalselt manustatavate lahuste kohta *in vivo* bioekvivalentsuse uuringud, kui toimeaine tugevus erineb võrdlusravimi omast ning tõendid viitavad sellele, et see erinevus võib mõjutada imendumise kiirust ja võib-olla ka ulatust. Taotleja oleks pidanud esitama Melosolute 40 mg/ml ja võrdlusravimi verenäitajate võrdleva farmakokineetilise uuringu. Selline on standard, mida üldiselt nõutakse taotlejatelt, kes soovivad muuta süstitava ravimvormi (muul viisil kui intravenoosselt manustatava) tugevust. Sellise uuringu puudumisel ei anna ravimijääkide vähenemise andmed kindlaid tõendeid, mis võimaldaksid kvantifitseerida meloksikaami imendumise kiiruse ja ulatuse erinevusi Melosolute 40 mg/ml ja Metacam 20 mg/ml vahel. Sellest tulenevalt ei ole võimalik ka tuvastada mõju kliinilisele ohutusele ja efektiivsusele. Seega ei ole taotleja esitanud rahuldavaid andmeid sigade kohta, et võimaldada ravimi Metacam 20 mg/ml ohutus- ja efektiivsusandmete ekstrapoleerimist ning lubada selle loomaliigi lisamist ravimiteabesse.

## **2.2. Ravimijääkide vähenemise uuringu tulemuste asjakohasus bioekvivalentsuse näitamisel**

Komitee kaalus, kas ravimijääkide vähenemise uuringu tulemusi saab kasutada bioekvivalentsuse uuringu andmete asemel.

Taotlejal paluti käsitleda veterinaarravimite komitee küsimustest järgmisi: (i) mida näitab eraldi tehtud uuringute tulemuste võrdlus, (ii) kuidas mõjutab valimit moodustavate loomade arv tulemuste usaldusväärsust (arvestades, et standardse bioekvivalentsuse uuringu jaoks peab uuritava ja võrdlusravimi kesksete parameetrite suhe jääma eelnevalt määratletud statistilistesse piiridesse); (iii) proovide võtmise hetkede ajastus ja arv; nende seos imendumise kiiruse ja ulatuse iseloomustusega; (iv) koeproovidest (maks, neer, lihased ja süsteukoht) võetud meloksikaami kontsentratsioonide seos plasma farmakokineetikaga.

### I. Eraldi tehtud uuringute tulemuste võrdlus

Taotleja on esitanud viited, mis üldiselt näitavad eri aegadel tehtud uuringutest tuletatud farmakokineetiliste andmete võrreldavust. Mõned erinevused farmakokineetilistes parameetrites on omistatud looma erinevale suurusele/vanusele. Siiski oodatakse geneerilise ravimi / hübriidravimi õigusliku heakskiidu saamiseks (kui uuringu eesmärk on näidata ravimvormi mõjusid), et võrdlevald farmakokineetilised andmed oleksid teiste muutujate mõju vähendamiseks kogutud ühest kontrollitud tingimustega (nt proovide võtmise meetodid, analüütilised meetodid, homogeenne loomade rühm) uuringust. Esitatud andmed ei ole piisavad selle tagamiseks, et uuringu tingimused ei mõjutaks andmeid sel tasemel, mis on nõutav seda tüüpi õigusliku esildise jaoks.

### II. Valimit moodustavate loomade arvu mõju tulemuste usaldusväärsusele (arvestades, et standardse bioekvivalentsuse uuringu jaoks peab uuritava ja võrdlusravimi kesksete parameetrite suhe jääma eelnevalt määratletud statistilistesse piiridesse)

Taotleja ei kommenteerinud ravimijääkide uuringu tulemustega saavutatavat usaldusväärsust. Kõigis ravimijääkide uuringutes kasutati vajaliku täpsuse saavutamiseks ebapiisavat loomade arvu. See ilmnes andmete varieeruvusest ja sellele viitas ka taotleja.



III. Proovide võtmise hetkede ajastus ja arv; nende seos imendumise kiiruse ja ulatuse iseloomustusega ja IV. Koeproovidest (maks, neer, lihased ja süstekohad) võetud meloksikaami kontsentratsioonide seos plasma farmakokineetikaga.

Neid küsimusi vaadeldi koos. Taotleja nõustus, et bioekvivalentsuse ja ravimijääkide vähenemise uuringute proovide võtmise ajahetkede ajastus ning arv on vastavate juhiste kohaselt väga erinevad. Siiski väidab taotleja, et meloksikaami jaotumine intramuskulaarsest süstekohast üldvereringesse on väga kiire ja pärast seda on ka eritumine kudedest (nagu maks, neer ja lihased) väga kiire, arvestades identset eritumise poolväärtusaega sigadel pärast intravenoosset või intramuskulaarset manustamist, mis põhjendab taotlust loobuda bioekvivalentsuse uuringust sigadel, tuginedes ravimijääkide vähenemise uuringu tulemustele, mida võrreldi ravimiga Metacam 20 mg/ml.

Veterinaarravimite komitee leiab, et bioekvivalentsuse ja ravimijääkide uuringud on väga erinevad. Esitatud uuringutes hinnatakse jääkide vähenemist kudedes pärast ravimite manustamist sihtloomaliigile, kasutades soovitatavat või kavatsatud annust ja manustamisviisi eesmärgiga kindlaks määrata, millal jäägid vähenevad allapoole piirnorme (MRL). Mõlemad uuringud näitasid, et meloksikaam eritub sea kudedest kiiresti, langedes enamikus kudedes allapoole jääkide piirnorme ühe päeva jooksul pärast manustamist. Siiski on bioekvivalentsuse uuringus põhimõte, et kontsentratsioone veres määratakse teatud ajalistes piirides, uurides hoolikalt imendumisfaasi, et tuletada hinnanguline  $C_{max}$  ja AUC, teades, et need korreleeruvad ravitoimega. Märgitakse, et  $^{14}C$ -Meloxicam 20 mg/ml kasutades saavutati ravimijääkide vähenemise uuringus maksimaalne plasmakontsentratsioon 1 tund pärast teist manustamist ja see vähenes kiiresti väärtuselt  $C_{max}$  1730 ng ekvivalent/ml 1 tund pärast manustamist ja järgmise 95 tunni jooksul (proovide võtmise ajahetki ei teatatud). Kontsentratsioonid kudedes saadi proovidest, mis võeti 4 tundi ning 2, 4 ja 8 päeva (20 mg/ml uuring) või 1, 3 ja 5 päeva pärast viimast manustamist (40 mg/ml uuring). Koeproovide võtmise ajastus ja väike sagedus ei võimalda koejääkide kontsentratsioone kasutada plasmasisalduse asendajana, mis võimaldaks prognoosida vere  $C_{max}$ -i ja AUC-d. Meloksikaam näis kiiremini imenduvat 40 mg/ml süstekohast võrreldes 20 mg/ml süstekohaga, millele viitasid jääkide vähenemise andmed esimesel (4 tundi) proovide võtmise ajahetkel, kus 40 mg/ml ravimvormi korral oli toimeainesisaldus süstekohas väiksem ja neerudes suurem. Kuigi mõlema ravimi korral oli meloksikaami sisaldus maksas ja lihaskoes 4 tunni proovides sarnane, näitab see üht ajahetke ega viita sellele, kas sisaldus plasmas on sama kogu vere sisalduse kontsentratsiooniaja kõvera kestel.

Kokkuvõttes ei olnud taotleja piisavalt käsitlenud järgmisi küsimusi: (i) erinevate uuringute kasutamise mõju ravimvormide toimete võrdlusele, (ii) ajapunktide valik, mis ei lange kokku imendumisfaasiga ega tõenda imendumise kiirust ja ulatust, (iii) täpseks hinnanguks vajalik andmete põhjalikkus, et ravimvormi korrektselt võrrelda.

### 3. Kasulikkuse ja riski hindamine

#### **Sissejuhatus**

Ravim Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses sisaldab meloksikaami 40 mg/ml. Taotlus esitati artikli 13 lõike 3 kohase geneerilise hübriidtaotlusena, sest praegu puudub müügiiloga ravim, mis sisaldaks samas kontsentratsioonis meloksikaami.

#### **Otsene terapeutiline kasulikkus**

Meloksikaam on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID-ravim), mis inhibeerib prostaglandiinide sünteesi, avaldades sellega põletikuvastast, antieksudatiivset, valuvaigistavat ja palavikku alandavat toimet. Sellel on ka antiendotoksilised omadused, mis inhibeerivad *E. coli* endotoksiini manustamisega tekitatud tromboksaan- $B_2$  sünteesi vasikatel, lakteerivatel lehmadel ja sigadel.

- Soovitatud näidustused veistel on kasutamine ägeda respiratoorse infektsiooni korral koos sobiva antibiootilise raviga kliiniliste nähtude vähendamiseks; kasutamine kõhulahtisuse korral kombinatsioonis suukaudse rehüdratsioonraviga kliiniliste nähtude vähendamiseks üle 1 nädala vanustel vasikatel ja noortel, mittelakteerivatel veistel, samuti täiendav ravi kombinatsioonis antibiootilise raviga ägeda mastiidi korral.
- Soovitatud näidustused sigadel on kasutamine mittenakkuslike lokomotoorsete häirete raviks lonkamise ja põletiku sümptomite vähendamiseks ning täiendav ravi koos sobiva antibiootikumraviga poegimisjärgse septitseemia ja tokseemia korral (mastiidi-metriidi-agalaktia sündroom).
- Soovitatud näidustused hobustel on põletiku ja valu leevendamine nii ägedate kui ka krooniliste luu- ja lihaskonna häirete korral ning hobuste voolmetega seotud valu leevendamine.

Käesoleva hübriidtaotluse jaoks ekstrapoleeritakse kasulikkus võrdlusravimi Metacam 20 mg/ml ohutus- ja efektiivsusandmetest. Hobustele ja veistele manustatakse vesilahust intravenoossel teel, seetõttu saab bioekvivalentsust aktsepteerida iseenesestmõistetavana. Siiski ei ole taotleja esitanud võrdlusravimi andmete ekstrapoleerimist võimaldavaid piisavaid tõendeid ravimi imendumise suhtelise kiiruse ja ulatuse kohta sigadel, kellele ravimit manustatakse intramuskulaarselt.

### ***Riski hindamine***

Kuigi teoreetiliselt on süstekohal suurenenud põletikurisk, sest 40 mg/ml ravimvormi tugevus on suurem võrreldes võrdlusravimi väiksema kontsentratsiooniga, viitasid ravimijääkide uuringu ajal tehtud süstekoha kliinilised vaatlused ning makro- ja mikroskoopiline patoloogia, et paikne põletikuline vastus oli minimaalne. Peamine allesjäänud risk tuleneb andmete puudumisest meloksikaami farmakokineetilise profiili ja ekspositsiooni kohta pärast 40 mg/ml uuritava ravimi intramuskulaarset süstimist sigadele. Seetõttu ei ole teada ravimi ohutus ja efektiivsus sigadel.

### ***Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine***

Kasulikkuse ja riski tasakaal sigadel on ravimi ohutuse ja efektiivsuse piisavate andmete puudumisel ebaselge.

### **Kokkuvõte**

Veterinaarravimite komitee otsustas esitatud andmete ja küsimustele antud vastuste põhjal, et ravimi Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses andmed ei vasta direktiivi 2001/82/EÜ nõuetele ning kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole praegu soodne.

## **Müügilubade andmisest keeldumise alused: sihtloomaliik sead**

Olles kaalunud kõiki esitatud andmeid, otsustas veterinaarravimite komitee, et:

- kuivõrd on tegu hübriidtaotlusega, tuleb muude andmete puudumisel järgida käesoleval juhul ravimi eeldatava ohutuse ja efektiivsuse kindlaksmääramisel bioekvivalentsuse põhimõtteid, ekstrapoleerides võrdlusravimi prekliinilisi ja kliinilisi andmeid. Praegused bioekvivalentsuse uuringute läbiviimise juhised (EMA/CVMP/O16/00-Rev.2) ei luba teha erandit nõudele viia läbi parenteraalselt manustatavate lahuste *in vivo* bioekvivalentsuse uuringud, kui toimeaine tugevus erineb võrdlusravimi omast ning tõendid viitavad sellele, et see erinevus võib mõjutada imendumise kiirust ja võib-olla ka ulatust;
- ravimijääkide vähenemise andmed ei anna kindlaid tõendeid, mis võimaldaksid kvantifitseerida meloksikaami imendumise kiiruse ja ulatuse erinevusi Melosolute 40 mg/ml ja Metacam 20 mg/ml vahel. Sellest tulenevalt ei ole võimalik ka tuvastada mõju kliinilisele ohutusele ja efektiivsusele;

taotluse toetuseks esitatud üksikandmed sihtloomaliigi sigade kohta ei vasta direktiivi 2001/82/EÜ artiklile 13 ega rahulda müügiloa saamise kriteeriume seoses nimetatud sihtloomaliigi ohutuse ja efektiivsusega. Seetõttu soovitab veterinaarravimite komitee keelduda sihtloomaliigile sead ette nähtud ravimi Melosolute 40 mg/ml, süstelahus, müügiloa andmisest.

## **III lisa**

### **Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavate lõikude parandused**

Kõik viited loomaliigile sead tuleb eemaldada ravimi omaduste kirjelduse, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikest versioonidest, milles lepiti kokku kooskõlastusrühma menetluse ajal.