

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu un pieteikuma iesniedzēju saraksts dalībvalstīs

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Beļģija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Čehijas Republika	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Dānija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Francija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Vācija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Ungārija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Īrija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Itālija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Nīderlande	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Polija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Spānija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri
Apvienotā Karaliste	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Vācija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekciju šķīdums	40 mg/ml	Liellopi, cūkas un zirgi	Liellopi un zirgi - intravenozi Cūkas - intramuskulāri

II pielikums

Zinātniskie secinājumu un reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikuma pamatojums

Melosolute 40 mg/ml injekciju šķīduma zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Melosolute 40 mg/ml injekciju šķīdums liellopiem, cūkām un zirgiem kā aktīvo sastāvdaļu satur meloksikāmu. Meloksikāms ir oksikāmu grupas nesteroids pretiekaisuma līdzeklis (NPL), kas darbojas, nomācot prostaglandīnu sintēzi un tādējādi nodrošinot pretiekaisuma, antieksudatīvu, pretsāpju un antipirētisku ietekmi. Tam piemīt arī antiendotoksiskas īpašības, pateicoties kurām tiek nomākta tromboksāna B₂ veidošanās, ko izraisa *E. coli* endotoksīna ievadīšana liellopiem, govīm laktācijas periodā un cūkām. Šo aktīvo vielu satur veterinārās zāles, kas pašlaik Eiropas Savienībā ir reģistrētas centralizētu, kā arī nacionālo procedūru veidā lietošanai liellopiem, cūkām, zirgiem, suņiem un kaķiem. Liellopiem, cūkām un zirgiem ierosinātās *Melosolute* 40 mg/ml indikācijas ir identiskas tām indikācijām, kas apstiprinātas atsauces zālēm *Metacam* 20 mg/ml injekciju šķīdumam liellopiem, cūkām un zirgiem. *Melosolute* atšķiras no atsauces zālēm ar citādu aktīvās vielas meloksikāma daudzumu (40 mg/ml, salīdzinot ar 20 mg/ml) un citādu vienas palīgvielas koncentrāciju.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza *Melosolute* 40 mg/ml injekciju šķīduma liellopiem, cūkām un zirgiem pieteikumu reģistrācijai decentralizētas procedūras veidā. Tas ir hibrīdzāju pieteikums saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 3. punktu, atsaucoties uz centralizēti reģistrētām atsauces zālēm *Metacam* 20 mg/ml injekciju šķīdumu liellopiem, cūkām un zirgiem (EU/2/97/004). Atsauces dalībvalsts ir Nīderlande, un 12 iesaistītās dalībvalstis ir Austrija, Beļģija, Čehijas Republika, Dānija, Francija, Itālija, Īrija, Polija, Spānija, Ungārija, Vācija un Apvienotā Karaliste.

Melosolute 40 mg/ml injekciju šķīdumu cūkām ievada intramuskulāri, bet liellopiem un zirgiem – intravenozi. Decentralizētās procedūras laikā panāca vienošanos par datiem, kas iesniegti, lai apliecinātu nekaitīgumu un iedarbīgumu mērķa sugām liellopiem un zirgiem. Jāņem vērā, ka saskaņā ar CVMP vadlīnijām par bioekvivalences pētījumu veikšanu veterinārām zālēm (EMA/CVMP/016/00-Rev 2)¹ (Bioekvivalences vadlīnijas) 7.1.a punktā iekļauto atbrīvojumu pieteikuma iesniedzējs var neiesniegt *in vivo* bioekvivalences pētījumu attiecībā uz liellopiem un zirgiem.

Īrija un Apvienotā Karaliste decentralizētās procedūras laikā konstatēja iespējami būtisku risku. Šo valstu pārstāvji uzskatīja, ka *Melosolute* 40 mg/ml injekciju šķīduma un atsauces zāļu *Metacam* 20 mg/ml injekciju šķīduma bioekvivalence cūkām kā mērķa sugai nav pierādīta, un nebija iesniegti arī citi apmierinoši dati, kas šai sugai ļautu ekstrapolēt nekaitīguma un efektivitātes datus šai sugai no atsauces zālēm. Šie jautājumi palika neatrisināti, tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu tika uzsākta pārskatīšanas procedūra CMD(v). Iesaistītās dalībvalstis nespēja vienoties par šīm zālēm, un tā rezultātā 2012. gada 29. jūnijā šo lietu nosūtīja CVMP.

Pārskatīšanas procedūra saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu tika veikta, jo bija bažas, ka pieteikuma iesniedzējs nav pietiekami pierādījis *Melosolute* 40 mg/ml injekciju šķīduma un atsauces zāļu *Metacam* 20 mg/ml injekciju šķīduma bioekvivalenci cūkām kā mērķa sugai un nav iesniedzis citu apmierinošu pamatojumu datu ekstrapolācijai no atsauces zālēm.

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

2. Iesniegto datu novērtējums

Lai novērstu pārskatīšanas procedūras laikā radušās bažas, pieteikuma iesniedzējs iesniedza pamatojumu, kādēļ nav veikts *Melosolute* 40 mg/ml injekciju šķīduma un atsauces zāļu, *Metacam* 20 mg/ml injekciju šķīduma, bioekvivalences pētījums. Ņemot vērā iesniegtos datus un atbildot uz jautājumiem, kuri bija uzdoti no Nīderlandes saņemtajā ziņojumā, Komiteja izdarīja turpmāk minētos secinājumus.

2.1. Pārbaudāmo zāļu un oriģinālā zāļu bioekvivalence

Komiteja izvērtēja, vai, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ir pierādīta pārbaudāmo un atsauces zāļu bioekvivalence cūkām kā mērķa sugai.

Šis ir ģenērisku hibrīdzāļu pieteikums, kurā pieteikuma iesniedzējs ekstrapolē preklīniskos un klīniskos datus no atsauces zālēm *Metacam* 20 mg/ml. Lai to izdarītu, pieteikuma iesniedzējam jāpierāda saikne starp pārbaudāmām un atsauces zālēm, un, tā kā šīm zālēm piemīt sistēmiska iedarbība, saskaņā ar bioekvivalences koncepciju šādu ekstrapolāciju varētu veikt. Šī ir standarta pieeja, kas iepriekš izmantota intramuskulāri vai subkutāni veiktām injekcijām, mainot aktīvās vielas koncentrāciju, un pieteikuma iesniedzējs varētu veikt salīdzinošu farmakokinētikas pētījumu *Melosolute* 40 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml zāļu formu salīdzināšanai, un tam būtu zinātnisks pamatojums. Gadījumos, kad nav iespējams veikt bioekvivalences/farmakokinētikas pētījumu, nosakot zāļu koncentrāciju asinīs, un tad, kad šāds pētījums nav zinātniski pamatots, terapeitiskās līdzvērtības pierādīšanai ir jāizmanto alternatīvi līdzekļi (piemēram, klīnisko rādītāju pētījumi).

Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka šajā hibrīdzāļu pieteikumā nav jāpierāda bioekvivalence, bet pietiek vien ar terapeitiskās līdzvērtības pamatojumu. Tas tika pamatots ar turpmāk minētiem argumentiem:

- *Melosolute* 40 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml zāļu formas farmaceutiskā līdzība. Pārbaudāmās un atsauces zāles ir kvalitatīvi identiski ūdens šķīdumi, kas atšķiras tikai pēc meloksikāma un vienas palīgvielas koncentrācijas;
- Ņemot vērā, ka meloksikāma atlieku daudzums aknās un muskuļos pēc četrām stundām ņemtā paraugā bija līdzīgs un *Melosolute* 40 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml izdalīšanās periods ir vienāds, farmakokinētiskie rādītāji būs salīdzināmi un bioekvivalences pētījumu varētu aizstāt ar atlieku pētījumiem;
- pat ja zāļu formas būtu nelīdzvērtīgas, bioekvivalences neesamība nebūtu klīniski nozīmīga, jo terapeitiskais indekss ir plašs. Iepriekš Komiteja to akceptēja *Metacam* 5 mg/ml zāļu formai.

CVMP atzina, ka no palīgvielu viedokļa *Melosolute* 40 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml zāļu formas ir līdzīgas. Taču jāņem vērā arī aktīvās vielas koncentrācijas atšķirības. Literatūrā publicētie ziņojumi liecina, ka, samazinoties injekcijas tilpumam un palielinoties koncentrācijai, vielas uzsūkšanās ātrums var palielināties. To apliecina gan pierādījumi, kas iegūti *Metacam* 5 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml bioekvivalences pētījumā un kas liecināja, ka augstākas koncentrācijas zāļu formai C_{max} bija augstāka un AUC bija lielāks, gan arī atlieku pētījumu konstatējumi, kas liecina, ka no 40 mg/ml zāļu formas aktīvās vielas uzsūkšanās notiek ātrāk. Tāpat ņēma vērā, ka bioekvivalences vadlīnijās atbrīvojums no *in vivo* pētījumiem neattiecas uz šķīdumiem, kas paredzēti parenterālai injicēšanai, ja to aktīvās vielas koncentrācija atšķiras.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza ar *Melosolute* 40 mg/ml veiktu atlieku daudzuma mazināšanās pētījumu, lai pierādītu, ka tā zāļu un *Metacam* 20 mg/ml farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas. CVMP nepiekrīt, ka divu dažādu zāļu atlieku salīdzinājums vienā laika punktā ļauj izdarīt secinājumus par

koncentrācijas asinīs un laika attiecību, kā arī nepiekrīt tam, ka pētījumos būtu sniegts precīzs relatīvās biopieejamības aprēķins.

Uzsūkšanās ātruma/apjoma pieaugums *Melosolute* 40 mg/ml nav kvantitatīvi noteikts salīdzinošā farmakokinētikas pētījumā ar atsaucē zālēm, un tas varētu ietekmēt nekaitīgumu mērķa dzīvniekiem.

Turklāt pieteikuma iesniedzēja argumenti nav labi izklāstīti. Šis ir hibrīdzāļu pieteikums un prasības tam ir citādas nekā ģenēriskām zālēm, jo pārbaudāmajā zāļu formā aktīvās vielas koncentrācija ir augstāka nekā atsaucē zālēm. Šādā gadījumā, lai varētu ekstrapolēt nekaitīguma un iedarbīguma datus no atsaucē zālēm, būtu jāpiemēro bioekvivalences principi. Attiecīgajās vadlīnijās nav norādīts, ka *in vivo* bioekvivalences pētījumi nebūtu jāveic parenterāli ievadāmiem šķīdumiem, ja aktīvās vielas stiprums atšķiras no atsaucē zālēm un pierādījumi liecina, ka šī atšķirība var ietekmēt uzsūkšanās ātrumu un, iespējams, apjomu. Pieteikuma iesniedzējam vajadzēja iesniegt aktīvās vielas līmeni asinīs salīdzinošu *Melosolute* 40 mg/ml un atsaucē zāļu farmakokinētikas pētījumu. Šis ir standartprasības, kas parasti izvirzītas pieteikuma iesniedzējiem, kuri vēlas mainīt injicējamās zāļu formas stiprumu (izņemot intravenozi injicējamām zālēm). Ja šāda pētījuma nav, atlieku daudzuma mazināšanās dati nesniedz pārlicinošus pierādījumus, kas ļautu kvantitatīvi novērtēt meloksikāma uzsūkšanās ātrumu un apjoma atšķirības starp *Melosolute* 40 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml, un līdz ar to nav iespējams konstatēt ietekmi uz klīnisko nekaitīgumu un iedarbīgumu. Līdz ar to pieteikuma iesniedzējs nav iesniedzis apmierinošus datus par cūkām, lai varētu ekstrapolēt nekaitīguma un iedarbīguma datus no *Metacam* 20 mg/ml un lai šo sugu varētu iekļaut zāļu aprakstā.

2.2. Atlieku daudzuma mazināšanās pētījuma rezultātu nozīme, pierādot bioekvivalenci

Komiteja izvērtēja, vai atlieku daudzuma mazināšanās pētījuma rezultātus var izmantot bioekvivalences pētījuma datu aizstāšanai.

CVMP jautājumu sarakstā pieteikuma iesniedzējam lūdza izskaidrot (i) kādu ietekmi rada atsevišķi veiktu pētījumu rezultātu salīdzināšana, (ii) kāda ietekme uz rezultātu ticamību ir dzīvnieku skaitam, no kuriem ņemti paraugi (ņemot vērā, ka standarta bioekvivalences pētījumam galveno parametru attiecībai starp pārbaudāmām un atsaucē zālēm jābūt iepriekš noteiktā statistiskā diapazonā); (iii) paraugu ņemšanas laiku un skaitu un kā šie aspekti saistāmi ar uzsūkšanās ātrumu un apjomu un (iv) kā meloksikāma koncentrācija audos, no kuriem ņemti paraugi (aknās, nierēs, muskuļos un injekcijas vietā) saistāma ar farmakokinētiku plazmā.

I. Atsevišķi veiktu pētījumu rezultātu salīdzināšanas izraisītā ietekme

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza atsaucē, kurās kopumā pierādīta dažādos laika posmos veiktos pētījumos iegūto farmakokinētikas datu salīdzināmība. Dažas farmakokinētikas rādītāju atšķirības ir saistītas ar atšķirīgu dzīvnieka lielumu/vecumu. Taču ģenērisku zāļu/hibrīdzāļu reģistrēšanas nolūkiem veiktā pētījumā, kura mērķis ir pierādīt zāļu formas radīto ietekmi, tiek sagaidīts, ka salīdzinošie farmakokinētikas dati tiek iegūti vienā pētījumā kontrolētos pētījuma apstākļos (piemēram, paraugu ņemšanas metodes, analītiskās metodes, homogēnas dzīvnieku grupas), lai mazinātu citu mainīgo rādītāju ietekmi. Iesniegtie dati nav pietiekami, lai nodrošinātu, ka pētījuma apstākļiem ir nenozīmīga ietekme uz datiem tādā līmenī, kā nepieciešams šā veida reģistrācijas pieteikumam.

II. Ietekme, ko uz rezultātu ticamību atstāj dzīvnieku skaits, no kuriem ņemti paraugi (ņemot vērā, ka standarta bioekvivalences pētījumā pārbaudāmo un atsaucē zāļu galveno rādītāju attiecībai jābūt noteiktā iepriekš definētā statistiskā diapazonā).

Pieteikuma iesniedzējs nekomentēja ticamības līmeni, kādu varētu sasniegt ar atlieku pētījuma rezultātiem. Katrā atlieku pētījumā bija iekļauts pārāk maz dzīvnieku, lai sasniegtu nepieciešamo precizitāti. Par to liecināja datu mainīgums un uz to norādīja arī pieteikuma iesniedzējs.

III. Paraugu ņemšanas laiks un skaits un kā tas saistāms ar uzsūkšanās ātrumu un apjomu un IV. meloksikāma koncentrāciju audos, no kuriem ņemti paraugi (aknās, nierēs, muskuļos un injekcijas vietā), un tās saistība ar farmakokinētiku plazmā.

Šie aspekti tika iztirzāti kopā. Pieteikuma iesniedzējs piekrita, ka saskaņā ar piemērojamām vadlīnijām bioekvivalences un atlieku daudzuma mazināšanās pētījumiem nepieciešamais paraugu ņemšanas laiks un skaits būtiski atšķiras. Tomēr pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka meloksikāms no intramuskulārās injekcijas vietas ļoti strauji nokļūst vispārējā asinsritē un pēc tam notiek ļoti strauja izdalīšanās no tādiem audiem kā aknu, nieru un muskuļu audi, ņemot vērā, ka izdalīšanās pusperiods cūkām pēc intravenozas vai intramuskulārās ievadīšanas ir identisks, kas pamato atbrīvojumu no bioekvivalences pētījuma veikšanas cūkām, pamatojoties uz atlieku daudzuma samazināšanās pētījumu salīdzinājumā ar *Metacam* 20 mg/ml.

CVMP uzskata, ka bioekvivalences un atlieku pētījumu mērķi ir ļoti atšķirīgi. Iesniegtajos pētījumos ir vērtēta atlieku daudzuma mazināšanās audos pēc zāļu lietošanas mērķa sugām, izmantojot ieteikto vai ierosināto devas ievadīšanas ātrumu un lietošanas veidu, lai noteiktu, kad šie rādītāji kļūst zemāki par maksimāli pieļaujamo atlieku daudzumu. Abos pētījumos tika pierādīts, ka meloksikāms tiek strauji izvadīts no cūku audiem, par maksimāli pieļaujamo atlieku daudzumu zemāku līmeni lielākajā daļā audu sasniedzot nākamajā dienā pēc tā lietošanas. Taču bioekvivalences pētījumā koncentrāciju asinīs nosaka noteiktā laika periodā, kas noteikti ietver uzsūkšanās fāzi, lai iegūtu C_{max} un AUC aprēķinu, zinot, ka šie rādītāji korelē ar terapeitisko ietekmi. Ņēma vērā, ka maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta vienu stundu pēc otrās lietošanas reizes atlieku daudzuma mazināšanās pētījumā, izmantojot ^{14}C -*Meloxicam* 20 mg/ml, un strauji samazinājās no C_{max} 1730 ng ekvivalenta/ml vienu stundu pēc ievadīšanas un nākamo 95 stundu laikā (paraugu ņemšanas laiki nav norādīti). Informāciju par koncentrāciju audos ieguva no paraugiem, kas ņemti četras stundas un 2, 4 un astoņas dienas (20 mg/ml pētījumā) vai 1, 3 un 5 dienas (40 mg/ml pētījumā) pēc pēdējās lietošanas reizes. Adu paraugu ņemšanas laiks un retums neļauj izmantot informāciju par atlieku koncentrāciju audos kā aizstājējradītāju koncentrācijai plazmā, kas ļautu aprēķināt C_{max} un AUC asinīs. Konstatēja, ka meloksikāms no injekcijas vietas pēc 40 mg/ml zāļu formas injekcijas uzsūcas ātrāk nekā pēc 20 mg/ml zāļu formas injekcijas, par ko liecina atlieku daudzuma mazināšanās dati pirmā parauga ņemšanas laikā (pēc četrām stundām), kad pēc 40 mg/ml zāļu formas lietošanas koncentrācija injekcijas vietā bija mazāka, bet nierēs - augstāka. Lai gan meloksikāma koncentrācija aknu un muskuļu audos, ņemot paraugu pēc četrām stundām, abām zālēm ir līdzīga, tā atspoguļo tikai vienu laika punktu un neliecina, vai koncentrācija plazmā būs līdzīga visā koncentrācijas asinīs-laika līknes aptvertajā periodā.

Pieteikuma iesniedzējs nebija atbilstošā veidā iztirzājis šādus punktus: (i) ietekme, ko rada dažādu pētījumu izmantošana zāļu formu ietekmes salīdzināšanai, (ii) laika punktu izvēle, kas neatbilst uzsūkšanās fāzei un nesniedz pierādījumus par uzsūkšanās ātrumu un apjomu, (iii) datu pamatotība saistībā ar to rādītāju precizitāti, kas nepieciešami precīzam zāļu formu salīdzinājumam.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Melosolute 40 mg/ml injekciju šķīdums liellopiem, cūkām un zirgiem satur 40 mg meloksikāma/ml. Pieteikumu iesniedza kā ģenērisku hibrīdzāļu pieteikumu saskaņā ar 13. panta 3. punktu, jo pašlaik nav reģistrētas nevienas zāles ar tādu pašu meloksikāma koncentrāciju.

Tiešais terapeitiskais ieguvums

Meloksikāms ir oksikāmu grupas nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis, kas darbojas, nomācot prostaglandīnu sintēzi un tādējādi nodrošinot pretiekaisuma, antiiekšudatīvu, pretsāpju un antipirētisku ietekmi. Tam piemīt arī antiendotoksiskas īpašības, pateicoties kurām tiek nomākta tromboksāna B₂ veidošanās, ko izraisa *E. coli* endotoksīna ievadīšana liellopiem, govīm laktācijas periodā un cūkām.

- Liellopiem ierosinātās indikācijas ietver lietošanu akūtas elpceļu infekcijas gadījumā kopā ar piemērotu antibiotiku terapiju klīnisko pazīmju mazināšanai, lietošanu caurejas gadījumā kopā ar perorālu rehidratācijas terapiju, lai mazinātu klīniskās pazīmes teljiem no vienas nedēļas vecuma un jaunām nelaktējošām telēm, kā arī lietošanu papildterapijas veidā kombinācijā ar antibiotiku terapiju, ārstējot akūtu mastītu.
- Cūkām ierosinātās indikācijas ietver lietošanu neinfekciozu lokomotoru traucējumu ārstēšanai, lai mazinātu klibošanas simptomus un iekaisumu, un lietošanu papildterapijas veidā, ārstējot septicēmiju un toksēmiju puerperālā periodā (mastīta-metrīta-agalaktijas sindromu) ar atbilstošām antibiotikām.
- Zirgiem ierosinātās indikācijas ietver lietošanu iekaisuma un sāpju mazināšanai gan akūtu, gan hronisku balsta un kustību aparāta traucējumu gadījumā un ar zirgu kolikām saistīto sāpju mazināšanai.

Šim ģenērisko zāļu hibrīdzāļu pieteikumam informācija par ieguvumiem ir ekstrapolēta no datiem par atsauces zāļu *Metacam* 20 mg/ml nekaitīgumu un iedarbīgumu. Zirgiem un liellopiem ūdens šķīdumu ievada intravenozi, tādēļ var uzskatīt, ka bioekvivalence ir acīm redzama. Taču par cūkām, kurām zāles ievada intramuskulāri, pieteikuma iesniedzējs nav sniedzis pietiekami daudz pierādījumu par uzsūkšanās relatīvo ātrumu un apjomu, lai varētu ekstrapolēt datus no atsauces zālēm.

Riska novērtējums

Lai gan, lietojot 40 mg/ml zāļu formu, kuras toniskums ir lielāks nekā zemākas koncentrācijas atsauces zālēm, teorētiski ir palielināts iekaisuma risks injekcijas vietā, injekcijas vietas klīniskie novērojumi un makroskopiskās un mikroskopiskās patoloģijas, kas konstatētas atlieku pētījumā, liecināja, ka lokālā iekaisuma reakcija ir minimāla. Galvenais vēl nenovērsta risks saistīts ar neskaidrībām, jo trūkst datu par meloksikāma farmakokinētiskām īpašībām un tā iedarbību pēc 40 mg/ml pārbaudāmo zāļu intramuskulāras injicēšanas cūkām. Līdz ar to zāļu nekaitīgums un iedarbīgums cūkām nav zināms.

Ieguvumu un riska attiecības novērtēšana

Ieguvumu un riska attiecība cūkām aizvien nav skaidra, jo nav atbilstošas informācijas par zāļu nekaitīgumu un iedarbīgumu.

Secinājums

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem un atbildēm uz jautājumiem, *CVMP* secināja, ka dati par *Melosolute* 40 mg/ml šķīdumu injekcijām liellopiem, cūkām un zirgiem neatbilst Direktīvas 2001/82/EK prasībām, un ieguvumu un riska attiecība pašlaik nav labvēlīga attiecībā uz ierosinātajām indikācijām cūkām kā mērķa sugai.

Pamatojums atteikumam izsniegt reģistrācijas apliecību zāļu lietošanai cūkām kā mērķa sugai

Nemot vērā visus iesniegtos datus, *CVMP* secināja, ka:

- tā kā šis ir ģenērisko zāļu hibrīdzāļu pieteikums un nav citu datu nav, lai noteiktu zāļu paredzamo nekaitīgumu un iedarbīgumu, būtu jāpiemēro bioekvivalences principi, ekstrapolējot preklīniskos un klīniskos datus no atsauces zālēm. Pašreizējās vadlīnijās par bioekvivalences pētījumu veikšanu (EMA/CVMP/016/00-Rev 2) nav norādīts atbrīvojums no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem attiecībā uz parenterāli ievadāmiem šķīdumiem, ja to aktīvās vielas koncentrācija atšķiras no koncentrācijas atsauces zālēs, un pierādījumi liecina, ka šī atšķirība var ietekmēt uzsūkšanās ātrumu un, iespējams, apjomu;
- dati par atlieku daudzuma mazināšanos nesniedza pārliecinošus pierādījumus, kas ļautu kvantitatīvi novērtēt meloksikāma uzsūkšanās ātruma un apjoma atšķirības starp *Melosolute* 40 mg/ml un *Metacam* 20 mg/ml un līdz ar to arī kvantitatīvi novērtēt tā ietekmi uz klīnisko nekaitīgumu un efektivitāti;

informācija par cūkām kā mērķa sugu, kas bija iesniegta pieteikuma atbalstam, neatbilst Direktīvas 2001/82/EK 13. pantam un līdz ar to arī reģistrācijas kritērijiem cūkām kā mērķa sugai no nekaitīguma un iedarbīguma viedokļa. Tādēļ *CVMP* iesaka atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu *Melosolute* 40 mg/ml šķīdumam injekcijām lietošanai cūkām kā mērķa sugai.

III pielikums

Grozījumi atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Koordinācijas grupas procedūras laikā apstiprinātā zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas galīgās redakcijas tekstā jādzēš visas atsauces uz cūkām kā mērķa sugu.