

## **Anness I**

**Lista tal-isem, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott veterinarju mediċinali, speċi tal-annimali, mod ta' kif jingħata, applikant fl-Istati Membri**

<b>Stat Membru UE/ŻEE</b>	<b>Applikant</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Għamla farmaċewtika</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Speċi tal-animali</b>	<b>Mod ta' kif jingħata</b>
L-Awstrija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Il-Belġju	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Ir-Repubblika Ċeka	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Id-Danimarka	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Franza	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Il-Ġermanja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli

<b>Stat Membru UE/ŻEE</b>	<b>Applikant</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Għamla farmaċewtika</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Speċi tal-animali</b>	<b>Mod ta' kif jingħata</b>
L-Ungerija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
L-Irlanda	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
L-Italja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Il-Pajjiżi I-Baxxi	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Il-Polonja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli
Spanja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Il-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli

<b>Stat Membru UE/ŻEE</b>	<b>Applikant</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Għamla farmaċewtika</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Speċi tal-annimali</b>	<b>Mod ta' kif jingħata</b>
Ir-Renju Unit	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf II-Ġermanja	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzzjoni għal injezzjoni	40 mg/ml	Baqar, majjali u żwiemel	Baqar u żwiemel – ġol-vini  Majjali - ġol- muskoli

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq**

# Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni

## 1. Introduzzjoni

Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-baqar, majjali u żwiemel fih meloxicam bħala sustanza attiva. Meloxicam huwa Mediċina Mhux Sterojdali Kontra l-Infjammazzjoni (NSAID) tal-klassi ta' oxicam li jaġixxi permezz tal-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandini, u b'hekk jeżerċita effetti kontra l-infjammazzjoni, kontra t-tnixxija, analġesiċi u antipiretiċi. Għandu wkoll karatteristiċi anti-endotossiċi li jinibixxu l-produzzjoni ta' thromboxane B<sub>2</sub> indott mill-għoti tal-endotossin ta' *E. coli* fl-għoġġiela, fil-baqar li qegħdin ireddgħu u fil-majjali. Is-sustanza attiva hija inkluża fil-prodotti mediċinali veterinarji attwalment awtorizzati fl-Unjoni Ewropea permezz tal-proċedura ta' awtorizzazzjoni ċentralizzata, kif ukoll fuq livell nazzjonali, għall-użu fil-baqar, majjali, żwiemel, klieb u qtates. L-indikazzjonijiet proposti fil-baqar, majjali u żwiemel għal Melosolute 40 mg/ml huma identiċi għall-indikazzjonijiet approvati għall-prodott ta' referenza, Metacam 20 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-baqar, majjali u żwiemel. Melosolute huwa differenti mill-prodott ta' referenza minħabba qawwa differenti tas-sustanza attiva, meloxicam (40 mg/ml *kontra* 20 mg/ml) u konċentrazzjoni differenti ta' wieħed mill-eċċipjenti.

L-applikant issottometta applikazzjoni għal proċedura deċentralizzata għal Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-baqar, majjali u żwiemel. Din hija applikazzjoni 'ibrida' skont l-Artikolu 13(3) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, li tirreferi għall-prodott ta' referenza awtorizzat ċentralment Metacam 20 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-baqar, majjali u żwiemel (EU/2/97/004). L-Istat Membru ta' referenza (RMS) huwa l-Pajjiżi l-Baxxi u hemm 12-il Stat Membru kkonċernat (CMS) involuti: l-Awstrija, il-Belġju, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, Franza, il-Ġermanja, l-Ungerija, l-Irlanda, l-Italja, il-Polonja, Spanja u r-Renju Unit.

Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni jingħata fil-muskoli fil-majjali, filwaqt li fil-baqar u żwiemel jingħata ġol-vini. Matul il-proċedura deċentralizzata ntlahaq ftehim fir-rigward tad-dejta sottomessa biex tappoġġa s-sigurtà u l-effikaċja dwar il-baqar u żwiemel bħala l-ispeċi fil-mira. Għandu jiġi nnotat li għall-baqar u żwiemel, l-applikant ġie eżentat milli jipprovdi studju ta' bijoekwivalenza *in vivo* skont ir-rinunzja 7.1.a tal-linja gwida tas-CVMP dwar it-twettiq ta' studji ta' bijoekwivalenza għal prodotti mediċinali veterinarji (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)<sup>1</sup> (Linja Gwida dwar il-Bioekwivalenza).

Matul il-proċedura deċentralizzata l-Irlanda u r-Renju Unit identifikaw riskji serji potenzjali peress li kkunsidraw li l-bioekwivalenza ta' Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni mal-prodott ta' referenza, Metacam 20 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni ma kinitx intweriet b'mod suffiċjenti għall-majjali bħala l-ispeċi fil-mira, u ma ġiet ipprovduta l-ebda dejta sodisfaċenti oħra biex tippermetti l-estrapolazzjoni ta' dejta ta' sigurtà u ta' effikaċja mill-prodott ta' referenza għal din l-ispeċi. Dawn il-kwistjonijiet baqgħu ma ġewx riżolti u għalhekk inbeda riferiment skont l-Artikolu 33(1) tad-Direttiva 2001/82/KE lis-CMD(v). L-Istati Membri kkonċernati naqsu milli jilħqu ftehim dwar il-prodott u konsegwentement il-kwistjoni ġiet riferita lis-CVMP fid-29 ta' Ġunju 2012.

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE sar minħabba tħassib li l-applikant ma kienx wera b'mod suffiċjenti l-bioekwivalenza ta' Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni mal-prodott ta' referenza, Metacam 20 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-majjali bħala l-ispeċi fil-mira, jew ipprova ġustifikazzjoni sodisfaċenti oħra biex tiġi estrapolata d-dejta tal-prodott ta' referenza.

<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. Evalwazzjoni tad-dejta sottomessa

Sabiex jindirizza t-thassib imqajjem mir-riferiment, l-applikant ipprezenta ġustifikazzjoni għall-ommissjoni ta' studju ta' bijoekwivalenza għal Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni u l-prodott ta' referenza, Metacam 20 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni. Meta kkunsidra d-dejta sottomessa, il-Kumitat ikkonkluda kif ġej dwar il-kwistjonijiet imqajma fin-notifika riċevuta mill-Pajjiżi l-Baxxi.

### 2.1. Bijoekwivalenza bejn il-prodott tat-test u l-originatur

Il-Kumitat ikkunsidra jekk il-bijoekwivalenza tal-prodott tat-test mal-prodott ta' referenza fil-majjali bħala l-ispeċi fil-mira kinitx ġiet ippruvata, abbażi tad-dejta disponibbli.

Din hija applikazzjoni "ibrida" ġenerika li fiha l-applikant qed jestrappola dejta pre-klinika u klinika mill-prodott ta' referenza Metacam 20 mg/ml. Sabiex jagħmel hekk, l-applikant għandu jstabbilixxi rabta bejn il-prodotti tat-test u ta' referenza u peress li l-prodott huwa sistemikament attiv, is-suppożizzjonijiet wara l-kunċett ta' bijoekwivalenza jippermettu dan. Dan huwa l-approċċ standard li fil-passat ġie applikat għal injezzjonijiet mogħtija ġol-muskoli jew taħt il-ġilda meta l-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva tkun inbidlet, u jkun possibbli u xjentifikament validu għall-applikant li jwettaq studju farmakokinetiku komparattiv biex iqabbel il-formulazzjoni ta' Melosolute 40 mg/ml mal-formulazzjoni ta' Metacam 20 mg/ml. F'każijiet fejn ma jkunx possibbli jew xjentifikament rilevanti li jsir studju ta' bijoekwivalenza/farmakokinetiku fuq livell tad-demm, allura għandhom jintużaw mezzi alternattivi (bħal studji kliniċi tal-punt aħħari) biex juru ekwivalenza terapewtika.

L-applikant ikkunsidra li ma kienx meħtieġ li jagħti prova ta' bijoekwivalenza għal din l-applikazzjoni ibrida iżda li ġustifikazzjoni ta' ekwivalenza terapewtika hija biżżejjed. Din il-ġustifikazzjoni hija bbażata fuq l-argumenti li ġejjin:

- Is-similarità farmaċewtika tal-formulazzjonijiet ta' Melosolute 40 mg/ml u ta' Metacam 20 mg/ml. Il-prodotti tat-test u ta' referenza huma soluzzjonijiet milwiema kwalitattivament identiċi, li jvarjaw biss fil-konċentrazzjoni ta' meloxicam u wiehed mill-eċċipjenti.
- Studji tar-residwi jkunu biżżejjed bħala sostitut ta' bijoekwivalenza, meta wiehed iqis li peress li r-residwi ta' meloxicam fil-fwied u fil-muskoli kienu komparabbli fil-punt ta' kampjunar ta' 4 sigħat u peress li l-perjodi ta' tiżmim għal Melosolute 40 mg/ml u Metacam 20 mg/ml huma l-istess, il-parametri farmakokinetiċi sejrini ikunu komparabbli.
- Anki jekk il-formulazzjonijiet ma kinux ekwivalenti, in-nuqqas ta' bijoekwivalenza ma jkunx klinikament rilevanti minħabba margjini terapewtika wiesgħa. Dan kien ġie preċedentement aċċettat mill-Kumitat għall-formulazzjoni ta' Metacam 5 mg/ml.

Is-CVMP irrikonoxxa s-similarità tal-formulazzjonijiet ta' Melosolute 40 mg/ml u Metacam 20 mg/ml f'termini tal-eċċipjenti tagħhom. Madankollu, id-differenza fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva teħtieġ tiġi kkunsidrata wkoll. Rapporti mil-letteratura jissuġġerixxu li r-rata ta' assorbiment ta' sustanza tista' tiżdied bi tnaqqis fil-volum tal-injezzjoni u žieda fil-konċentrazzjoni. Dan huwa appoġġjat minn evidenza mill-istudju ta' bijoekwivalenza bejn Metacam 5 mg/ml u Metacam 20 mg/ml li wera li  $s-C_{max}$  u l-AUC kienu oġhla għall-formulazzjoni bl-oġhla konċentrazzjoni, u s-sejbiet fl-istudji tar-residwi li jissuġġerixxu assorbiment aktar malajr mill-prodott ta' 40 mg/ml. Ġie nnotat ukoll li l-Linja Gwida dwar il-Bijoekwivalenza ma tagħtix eżenzjoni mill-istudji *in vivo* għal soluzzjonijiet maħsuba għal injezzjoni parenterali fejn ikun hemm differenza fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva.

L-applikant issottometta studju dwar it-tnaqqis tar-residwi li sar bi Melosolute 40 mg/ml bħala evidenza tal-profil farmakokinetiku komparattiv bejn il-prodott tagħhom u Metacam 20 mg/ml. Is-CVMP ma

jaċċettax li t-tqabbil tar-residwi minn żewġ prodotti differenti f'punt uniku fiż-żmien jippermetti li jinġibdu konklużjonijiet dwar il-konċentrazzjoni fid-demm-profil taż-żmien, jew li l-istudji jipprovdu stima eżatta tal-bijodisponibilità relattiva.

Kwalunkwe zieda fir-rata/limitu ta' assorbiment ma gietx ikkwantifikata għal Melosolute 40 mg/ml fi studju farmakokinetiku komparattiv mal-prodott ta' referenza u setgħet kellha implikazzjonijiet f'termini tas-sigurtà tal-annimali fil-mira.

Bħala konklużjoni, l-argumenti tal-applikant mhumiex stabbiliti sew. Din hija applikazzjoni 'ibrida' u r-rekwiżiti huma differenti minn dawk ta' prodott ġeneriku minħabba l-fatt li l-formulazzjoni tat-test fiha zieda fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva meta mqabbla mal-formulazzjoni tar-referenza. F'dan il-każ, il-prinċipji ta' bijoekwivalenza jkunu jeħtieġu jiġu applikati biex jippermettu l-estrapolazzjoni tad-dejta ta' sigurtà u ta' effikaċja mill-prodott ta' referenza. Il-gwida rilevanti ma tagħti l-ebda eżenzjoni mill-ħtieġa li jsiru studji ta' bijoekwivalenza *in vivo* għal soluzzjonijiet mgħotija b'mod parenterali meta l-qawwa tas-sustanza attiva tkun differenti minn dik tal-prodott ta' referenza u l-evidenza tissuggerixxi li din il-bidla għandha l-potenzjal li tinfluwenza r-rata u possibbilment il-limitu ta' assorbiment. L-applikant messu pprovda studju farmakokinetiku komparattiv fuq livell tad-demm bejn Melosolute 40 mg/ml u l-prodott ta' referenza. Dan huwa l-istandard li ġeneralment ġie mitlub minn applikanti li qed ifittxu li jibdlu l-qawwa ta' formulazzjoni injettabbli (ħlief għall-għoti ġol-vini). Fin-nuqqas ta' studju bħal dan, id-dejta dwar it-tnaqqis tar-residwi ma tipprovdi l-ebda evidenza soda li tippermetti l-kwantifikazzjoni ta' xi differenza fir-rata u l-limitu ta' assorbiment ta' meloxicam bejn Melosolute 40 mg/ml u Metacam 20 mg/ml, u konsegwentement l-identifikazzjoni tal-impatt tiegħu fuq is-sigurtà klinika u l-effikaċja mhijiex possibbli. Għalhekk l-applikant ma pprovdiex dejta sodisfaċenti fil-majjali biex tkun tista' ssir estrapolazzjoni tad-dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja mill-prodott Metacam 20 mg/ml u biex tippermetti li din l-ispeċi tiġi nkluża fl-informazzjoni dwar il-prodott.

## **2.2. Rilevanza tar-riżultat minn studju dwar it-tnaqqis tar-residwi bħala turija ta' bijoekwivalenza**

Il-Kumitat ikkunsidra jekk ir-riżultat minn studju dwar it-tnaqqis tar-residwi jistax jintuża bħala sostitut għal dejta minn studju ta' bijoekwivalenza.

Fil-lista ta' mistoqsijiet tas-CVMP, l-applikant intalab jindirizza (i) l-effett tat-tqabbil ta' riżultati minn studji li saru separatament, (ii) l-effett li l-għadd ta' annimali kampjunati għandu fuq l-affidabbiltà tar-riżultati (b'kunsiderazzjoni li għal studju standard ta' bijoekwivalenza, il-proporzjon tal-parametri pivotali tat-test/referenza għandhom jaqgħu f'limiti statistiċi definiti minn qabel); (iii) iż-żmien u l-għadd ta' punti ta' kampjunar u kif dan jirrelata mal-karatterizzazzjoni tar-rata u l-limitu ta' assorbiment; u (iv) kif il-konċentrazzjonijiet ta' meloxicam fit-tessuti kampjunati (fwied, kliewi, muskoli u sit tal-injezzjoni) jirrelataw mal-farmakokinetika fil-plasma.

### I. Effett tat-tqabbil ta' riżultat minn studji li saru separatament

L-applikant ipprovda referenzi li ġeneralment juru l-komparabbiltà ta' dejta farmakokinetika li nkisbet fi studji li saru fi żminijiet differenti. Xi differenzi fil-parametri farmakokinetiċi huma attribwiti għad-daqs/età differenti tal-annimali. Madankollu, għall-approvazzjoni regolatorja ta' prodott ġeneriku/ibridu fejn l-għan tal-istudju huwa li juri kull effett tal-formulazzjoni, huwa mistenni li dejta farmakokinetika komparattiva sejra tingabar minn studju uniku b'kundizzjonijiet ikkontrollati tal-istudju (eż. metodi ta' kampjunar, metodi analitiċi, grupp omogenju ta' annimali) biex jiġi minimizzat l-effett ta' fatturi oħra. Id-dejta pprovdata mhijiex biżżejjed biex tiżgura li l-kundizzjonijiet tal-istudju għandhom influwenza negligibbli fuq id-dejta sal-livell meħtieġ għal dan it-tip ta' sottomissjoni regolatorja.



II. Effett li l-għadd ta' annimali kampjunati għandu fuq l-affidabbiltà tar-riżultati (b'kunsiderazzjoni li għal studju standard ta' bijoekwivalenza, il-proporzjon tal-parametri pivotali tat-test: referenza għandhom jaqgħu f'limiti statistiċi definiti minn qabel.)

L-applikant ma kkomentax fuq il-livell ta' kunfidenza li jista' jintlaħaq bir-riżultati tal-istudju dwar ir-residwi. F'kull wieħed mill-istudji dwar ir-residwi ntuża għadd insuffiċjenti ta' annimali biex tintlaħaq il-precizjoni meħtieġa. Dan kien ċar mill-varjabbiltà murija fid-dejta u msemmija mill-applikant.

III. Iż-żmien u l-għadd ta' punti ta' kampjunar u kif dawn jirrelataw mal-karatterizzazzjoni tar-rata u l-limitu ta' assorbiment u IV. Il-konċentrazzjonijiet ta' Meloxicam fit-tessuti kampjunati (fwied, kliewi, muskoli u sit tal-injezzjoni) u r-relazzjoni taqghom mal-farmakokinetika fil-plasma.

Dawn il-punti ġew indirizzati flimkien. L-applikant aċċetta li ż-żmien u l-għadd ta' punti ta' kampjunar meħtieġa għal istudji ta' bijoekwivalenza u għal studji dwar it-tnaqqis tar-residwi huma differenti ħafna, skont il-linji gwida rispettivi. Madankollu, l-applikant isostni li hemm distribuzzjoni malajr ħafna ta' meloxicam mis-sit ta' injezzjoni ġol-muskoli lejn iċ-ċirkolazzjoni ġenerali u sussegwentement eliminazzjoni malajr ħafna minn tessuti bħall-fwied, kliewi u muskoli b'kunsiderazzjoni tal-eliminazzjoni half-life identika fil-majjali wara għoti ġol-vini jew ġol-muskoli, li jiġġustifika t-talba għal tneħħija ta' studju ta' bijoekwivalenza fil-majjali abbażi tar-riżultati tal-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi meta mqabbla mal-prodott Metacam 20 mg/ml.

Is-CVMP jikkunsidra li l-għan u d-disinn ta' studji ta' bijoekwivalenza u tar-residwi huma differenti ħafna. L-istudji pprezentati jevalwaw it-tnaqqis tar-residwi fit-tessut wara l-għoti tal-prodotti fl-ispeċi fil-mira bl-użu tar-rata tad-doża rakkomandata jew proposta u l-mod ta' kif jingħata, bil-għan li jiġi determinat meta dawn jaqgħu taħt l-MRLs. Iż-żewġ studji wrew li meloxicam jiġi eliminat malajr mit-tessuti tal-ħnieżer, u f'ħafna mit-tessuti jaqa' taħt l-MRL fi żmien ġurnata mill-għoti. Madankollu, fi studju ta' bijoekwivalenza, il-prinċipju huwa li l-konċentrazzjonijiet fid-demmi jiġu determinati fuq perjodu ta' żmien partikolari, li kritikament jinkludi l-fażi ta' assorbiment, biex tiġi derivata stima tas- $C_{max}$  u l-AUC bl-għarfien li dawn jikkorrelataw mal-effett terapewtiku. Ġie nnotat li fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi bl-użu ta'  $^{14}C$ -Meloxicam 20 mg/ml il-konċentrazzjoni massima fil-plasma ntlahqet siegħa wara t-tieni għoti u naqset malajr minn  $C_{max}$  ta' 1730 ng ekwivalenti/ml siegħa wara l-għoti u matul il-95 siegħa ta' wara (ma ġew iddikjarati l-ebda punti fiż-żmien ta' kampjunar). Il-livelli tal-konċentrazzjoni fit-tessut kienu derivati minn kampjuni li ttiehdu 4 sigħat u 2, 4 u 8 ijiem (studju ta' 20 mg/ml) jew 1, 3 u 5 ijiem wara l-għoti finali (studju ta' 40 mg/ml). Iż-żmien u l-isparità tal-kampjunar tat-tessuti ma jippermettux li l-konċentrazzjonijiet tat-tneħħija tar-residwi jintużaw bħala sostitut għal-livelli tal-plasma li jippermettu stima tas- $C_{max}$  u l-AUC fid-demmi. Meloxicam deher li ġie assorbit aktar malajr mis-sit tal-injezzjoni tal-40 mg/ml meta mqabbel ma' tal-20 mg/ml, kif issuġġerit mid-dejta dwar it-tneħħija tar-residwi fl-ewwel punt fiż-żmien ta' kampjunar (4 sigħat), fejn il-livelli fis-sit tal-injezzjoni kienu aktar baxxi u l-livelli fil-kliewi oġhla għall-formulazzjoni ta' 40 mg/ml. Għalkemm il-livelli ta' meloxicam fit-tessut tal-fwied u tal-muskoli huma simili fil-kampjunar ta' 4 sigħat għaž-żewġ prodotti, dan jirrifletti punt uniku fiż-żmien u ma jagħti l-ebda indikazzjoni ta' jekk il-livelli fil-plasma jkunux simili matul it-tul tal-kurva tal-konċentrazzjoni tal-livell fid-demmi-żmien.

Bħala konklużjoni, il-punti li ġejjin ma ġewx indirizzati b'mod adegwat mill-applikant: (i) l-impatt tal-użu ta' studji differenti għat-tqabbil tal-effetti tal-formulazzjonijiet, (ii) l-għażla tal-punti fiż-żmien li mhumiex konsistenti mal-fażi ta' assorbiment, u ma jipprovdux evidenza tar-rata u l-limitu ta' assorbiment (iii) l-affidabbiltà tad-dejta fir-rigward tal-precizjoni tal-istimi meħtieġa biex jipprovdu tqabbil preciz bejn il-formulazzjonijiet.

### 3. Evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju

#### **Introduzzjoni**

Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-baqar, majjali u żwiemel fih meloxicam 40 mg/ml. L-applikazzjoni għet sottomessa bħala applikazzjoni ibrida generika skont l-Artikolu 13(3), peress li attwalment ma hemm l-ebda prodott awtorizzat bl-istess konċentrazzjoni ta' meloxicam.

#### **Benefiċċju terapewtiku dirett**

Meloxicam huwa NSAID tal-klassi ta' oxicam li jaġixxi b'inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandini, b'hekk jeżerċita effetti kontra l-infjammazzjoni, kontra t-tnixxija, analġesiċi u antipiretiċi. Għandu wkoll karatteristiċi anti-endotossiċi li jinibixxu l-produzzjoni ta' thromboxane B<sub>2</sub> indott mill-għoti tal-endotossin ta' *E. coli* fl-għoġġiela, fil-baqar li qed iredgħu u fil-majjali.

- Fil-baqar, l-indikazzjonijiet proposti huma għall-użu f'infezzjoni respiratorja akuta b'terapija antibijotika adegwata biex inaqqas is-sinjali kliniċi; għall-użu fid-dijarea f'kombinazzjoni ma' terapija ta' rijidratazzjoni orali biex inaqqas is-sinjali kliniċi f'għoġġiela li għandhom aktar minn ġimgħa ta' età u f'baqar żgħar, li mhumiex qegħdin iredgħu, u għal terapija addizzjonali fil-kura ta' mastite akuta, f'kombinazzjoni ma' terapija antibijotika.
- Fil-majjali, l-indikazzjonijiet proposti huma għall-użu f'mard lokomotorju mhux infettiv biex inaqqas is-sintomi ta' zappzip u infjammazzjoni, u għal terapija addizzjonali fil-kura ta' settiċemija puwerperali u tossemija (sindrome ta' mastitis-metritis-agalactia) b'terapija antibijotika adegwata.
- Fiż-żwiemel, l-indikazzjonijiet proposti huma għat-taffija ta' infjammazzjoni u s-serħan mill-uġiġħ kemm f'mard muskolu-skeletali akut u kroniku u għas-serħan mill-uġiġħ assoċjat ma' kolika ekwina.

Għal din l-applikazzjoni 'ibrida' generika, il-benefiċċji ġew estrapolati mid-dejta tas-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ta' referenza, Metacam 20 mg/ml. Għaż-żwiemel u l-baqar is-soluzzjoni milwiema tingħata ġol-vini, u għalhekk il-bijoequivalenza tista' tiġi aċċettata bħala evidenti. Madankollu, għall-majjali, fejn il-prodott jingħata ġol-muskolu, l-applikant ma pprovdix biżżejjed evidenza tar-rata relattiva u l-limitu ta' assorbiment, biex jippermetti estrapolazzjoni tad-data mill-prodott ta' referenza.

#### **Evalwazzjoni tar-riskju**

Filwaqt li hemm riskju teoretiku ta' zieda fl-infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni minħabba zieda fit-toniċità tal-formulazzjoni ta' 40 mg/ml meta mqabbla mal-konċentrazzjoni l-aktar baxxa tal-prodott ta' referenza, osservazzjonijiet kliniċi fis-sit tal-injezzjoni u patoloġija grossa u mikroskopika mwettqa matul l-istudju dwar ir-residwi indikaw li reazzjonijiet infjammatorji lokali kienu minimi. Ir-riskju ewlieni li fadal jirriżulta mill-inċertezza minħabba nuqqas ta' dejta dwar il-profil farmakokinetiku u espożizzjoni għal meloxicam wara injezzjoni ġol-muskoli tal-prodott tat-test ta' 40 mg/ml fil-majjali. Għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott jibqgħu mhux magħrufa għall-majjali.

#### **Evalwazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju**

Il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għall-majjali jibqa' inkonklussiv fin-nuqqas ta' informazzjoni xierqa dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott.

#### **Konkluzjoni**

Abbażi tad-dejta pprezentata u t-tweġibiet għal mistoqsijiet, is-CVMP ikkonkluda li d-dejta għal Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-baqar, majjali u żwiemel ma kinitx skont ir-rekwiżiti tad-Direttiva 2001/82/KE, u li attwalment il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju mhuwiex favorevoli.

## Raġunijiet għar-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-majjali bħala l-ispeċi fil-mira

Wara li kkunsidra d-dejta kollha sottomessa, is-CVMP ikkonkluda li:

- peress li din hija applikazzjoni 'ibrida' ġenerika, fin-nuqqas ta' dejta oħra, il-prinċipji ta' bijoekwivalenza jkunu jeħtieġu jiġu applikati biex jiġu determinati s-sigurtà u l-effikaċja mistennija tal-prodott permezz ta' estrapolazzjoni tad-dejta pre-klinika u klinika mill-prodott ta' referenza. Il-linja gwida attwali dwar it-twettiq ta' studji ta' bijoekwivalenza (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) ma tagħti l-ebda eżenzjoni mill-ħtieġa li jsiru studji ta' bijoekwivalenza *in vivo* għal soluzzjonijiet mogħtija b'mod parenterali fejn il-qawwa tas-sustanza attiva hija differenti minn dik tal-prodott ta' referenza u l-evidenza tissuggerixxi li din il-bidla għandha l-potenzjal li tinfluwenza r-rata u possibbilment l-ammont ta' assorbiment;
- id-dejta dwar it-tnaqqis tar-residwi ma pprovdiet l-ebda evidenza soda li tippermetti kwantifikazzjoni ta' xi differenza fir-rata u l-limitu ta' assorbiment ta' meloxicam bejn Melosolute 40 mg/ml u Metacam 20 mg/ml, u għalhekk biex l-impatt tiegħu fuq is-sigurtà u l-effikaċja klinika jiġi kkwantifikat;

id-dettalji dwar il-majjali bħala l-ispeċi fil-mira li kienu sottomessi b'appoġġ tal-applikazzjoni mhumiex konformi mal-Artikolu 13 tad-Direttiva 2001/82/KE, u konsegwentement ma jissodisfawx il-kriterji għal awtorizzazzjoni fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja għall-majjali bħala l-ispeċi fil-mira. Għalhekk is-CVMP jirrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Melosolute 40 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni għall-majjali bħala l-ispeċi fil-mira.

## **Anness III**

### **Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif**

Ir-referenzi kollha għall-majjali bhala l-ispeċi fil-mira għandhom jitneħħew mill-verżjonijiet finali tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif miftiehma matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.