

## **Aneks I**

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy dawki  
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,  
dróg podania, wnioskodawców w państwach członkowskich**

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Nazwa międzynarodowa</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Moc</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Austria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Belgia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Republika Czeska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Dania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Francja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Niemcy	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Nazwa międzynarodowa</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Moc</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Węgry	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Irlandia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Włochy	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Holandia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Polska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo
Hiszpania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Wnioskodawca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Nazwa międzynarodowa</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Moc</b>	<b>Gatunek zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Wielka Brytania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Niemcy	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bydło, świnie i konie	Bydło i konie — dożylnie  Świnie — domięśniowo

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy do odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej leku Melosolute 40 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań

## 1. Wstęp

Lek Melosolute 40 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań do stosowania u bydła, świń i koni zawiera meloksykam jako substancję czynną. Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, działającym poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, a przez to wywołującym efekt przeciwzapalny, przeciwwysiękowy, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Posiada również właściwości antyendotoksyczne, co powoduje hamowanie wytwarzania tromboksanu B<sub>2</sub>, indukowanego przez podawanie endotoksyny bakterii *E. coli* u cieląt, krów w okresie laktacji i świń. Opisywana substancja czynna jest składnikiem weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania na terenie Unii Europejskiej w drodze procedury centralnej, a także procedur krajowych, u bydła, świń, koni, psów i kotów. Zaproponowane wskazania do stosowania leku Melosolute 40 mg/ml u bydła, świń i koni są identyczne ze wskazaniami zatwierdzonymi dla produktu referencyjnego, leku Metacam 20 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań do stosowania u bydła, świń i koni. Lek Melosolute różni się od produktu referencyjnego mocą dawki substancji czynnej, meloksykamu (40 mg/ml wobec 20 mg/ml), a także stężeniem jednej z substancji pomocniczych.

Wnioskodawca wystąpił z wnioskiem o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej leku Melosolute 40 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań do stosowania u bydła, świń i koni. Jest to wniosek „hybrydowy”, zgodny z art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE, odnoszący się do centralnie dopuszczonego do obrotu produktu referencyjnego Metacam 20 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań do stosowania u bydła, świń i koni (EU/2/97/004). Referencyjnym państwem członkowskim (RMS) jest Holandia, a 12 zainteresowanych państw członkowskich (CMS) to: Austria, Belgia, Dania, Francja, Hiszpania, Irlandia, Niemcy, Polska, Republika Czeska, Węgry, Włochy oraz Wielka Brytania.

Roztwór do wstrzykiwań Melosolute 40 mg/ml jest podawany domięśniowo u świń, natomiast u bydła i koni podaje się go dożylnie. W trakcie procedury zdecentralizowanej osiągnięto porozumienie dotyczące danych przedłożonych w celu potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u bydła i koni jako gatunków docelowych. Należy zauważyć, że w przypadku bydła i koni wnioskodawca jest zwolniony z przedłożenia wyników badania biorównoważności *in vivo* zgodnie z punktem 7.1.a wytycznych CVMP dotyczących prowadzenia badań biorównoważności weterynaryjnych produktów leczniczych (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)<sup>1</sup> (Bioequivalence GL).

W trakcie procedury zdecentralizowanej Irlandia i Wielka Brytania zidentyfikowały potencjalne poważne zagrożenia, stwierdzając, że biorównoważność roztworu do wstrzykiwań Melosolute 40 mg/ml i produktu referencyjnego, roztworu do wstrzykiwań Metacam 20 mg/ml, nie została wykazana w wystarczającym stopniu w odniesieniu do świń jako gatunku docelowego oraz że nie przedłożono innych, zadowalających wyników, które pozwoliłyby na ekstrapolację danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu referencyjnego u tego gatunku. Kwestie te pozostawały nierozwiązane, w związku z czym skierowano procedurę arbitrażową zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i procedur zdecentralizowanych (leki weterynaryjne) (CMD(v)). Państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia dotyczącego wspomnianego produktu i w dniu 29 czerwca 2012 r. kwestię tę przekazano do rozstrzygnięcia CVMP.

Procedurę arbitrażową wszczęto zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE z powodu obaw, iż wnioskodawca nie wykazał w zadowalający sposób biorównoważności roztworu do wstrzykiwań

<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)

Melosolute 40 mg/ml i produktu referencyjnego, roztworu do wstrzykiwań Metacam 20 mg/ml, u świń jako gatunku docelowego ani nie przedłożył innego, zadowalającego uzasadnienia dla możliwości ekstrapolacji danych uzyskanych dla produktu referencyjnego.

## 2. Ocena przedłożonych danych

W odpowiedzi na wątpliwości sformułowane w procedurze arbitrażowej wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla pominięcia badania biorównoważności roztworu do wstrzykiwań Melosolute 40 mg/ml i produktu referencyjnego, roztworu do wstrzykiwań Metacam 20 mg/ml. Po rozważeniu przedłożonych danych Komitet stwierdził co następuje w sprawie kwestii poruszonych w powiadomieniu wystosowanym przez Holandię.

### 2.1. Biorównoważność produktu badanego i oryginalnego

Na podstawie dostępnych danych Komitet rozważył, czy biorównoważność produktu badanego i referencyjnego u świń jako gatunku docelowego została udowodniona.

Jest to wniosek „hybrydowy” dotyczący leku odtwórczego, w którym wnioskodawca dokonuje ekstrapolacji danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących produktu referencyjnego Metacam 20 mg/ml. W tym celu wnioskodawca musi wykazać podobieństwo między produktem badanym i referencyjnym, a ponieważ produkty te działają w sposób ogólnoustrojowy, hipotezy stojące za koncepcją biorównoważności dopuszczają taką możliwość. Jest to standardowa metoda stosowana w przeszłości w odniesieniu do zastrzyków domięśniowych i podskórnych, gdy stężenie substancji czynnej ulega zmianie, zatem byłoby możliwe oraz prawidłowe z naukowego punktu widzenia, by wnioskodawca przeprowadził porównawcze badanie farmakokinetyczne w celu porównania preparatu Melosolute 40 mg/ml z preparatem Metacam 20 mg/ml. W sytuacjach, w których przeprowadzenie badania biorównoważności lub farmakokinetyki na poziomie krwi jest niemożliwe lub nieistotne z naukowego punktu widzenia, w celu wykazania równoważności terapeutycznej należy zastosować inne środki (takie jak badania kliniczne z punktami końcowymi).

Wnioskodawca uznał, że w przypadku niniejszego wniosku hybrydowego nie jest konieczne udowodnienie biorównoważności i że przedstawione uzasadnienie dla stwierdzenia równoważności terapeutycznej jest wystarczające. Podstawą tego uzasadnienia są następujące argumenty:

- Podobieństwo farmaceutyczne preparatów Melosolute 40 mg/ml i Metacam 20 mg/ml. Produkt badany i referencyjny są ilościowo identycznymi roztworami wodnymi, które różnią się jedynie stężeniem meloksykamu oraz jednej z substancji pomocniczych.
- Wystarczającym substytutem dla badań równoważności byłyby badania pozostałości, gdyż w próbkach pobranych po upływie 4 godzin pozostałości meloksykamu w wątrobie i mięśniach były porównywalne, a ponieważ okres karencji w przypadku preparatu Melosolute 40 mg/ml i preparatu Metacam 20 mg/ml jest taki sam, parametry farmakokinetyczne byłyby porównywalne.
- Nawet gdyby preparaty te nie były równoważne, brak biorównoważności nie miałby znaczenia klinicznego z uwagi na szerokie okno terapeutyczne. Komitet zaakceptował wcześniej takie uzasadnienie w odniesieniu do preparatu Metacam 5 mg/ml.

CVMP uznał podobieństwo preparatów Melosolute 40 mg/ml i Metacam 20 mg/ml pod względem substancji pomocniczych. Jednak należy też wziąć pod uwagę różnicę w stężeniu substancji czynnej. Doniesienia w piśmiennictwie sugerują, że szybkość wchłaniania substancji może zostać zwiększona poprzez zmniejszenie wstrzykiwanej objętości i zwiększenie stężenia. Świadczą o tym wyniki uzyskane w badaniu biorównoważności preparatów Metacam 5 mg/ml i Metacam 20 mg/ml, które wykazało, że wartości parametrów  $C_{max}$  i AUC były wyższe w przypadku preparatu o wyższym stężeniu, a wyniki

badania pozostałości sugerują szybsze wchłanianie produktu o stężeniu 40 mg/ml. Odnotowano także, iż dokument Bioequivalence GL nie zwalnia z badań *in vivo* w przypadku roztworów różniących się stężeniem substancji czynnej, przeznaczonych do wstrzykiwań dootrzewnowych.

Wnioskodawca przedłożył wyniki badania eliminacji pozostałości, przeprowadzonego z użyciem preparatu Melosolute 40 mg/ml, jako dowód na porównywalność profilu farmakokinetycznego swojego produktu i preparatu Metacam 20 mg/ml. CVMP uznał, że nie można wyciągnąć wniosków dotyczących zmian stężenia leku we krwi w czasie na podstawie porównania pozostałości dwóch różnych produktów w jednym punkcie czasowym ani przyjąć, że badania te pozwalają na dokładne oszacowanie względnej biorównoważności.

Zwiększenie szybkości/stopnia wchłaniania w przypadku preparatu Melosolute 40 mg/ml nie zostało określone ilościowo względem produktu referencyjnego w żadnym porównawczym badaniu farmakokinetycznym, choć mogłoby to mieć skutki w odniesieniu do bezpieczeństwa zwierząt otrzymujących lek.

Podsumowując, argumenty wnioskodawcy nie zostały przedstawione w sposób właściwy. Jest to wniosek „hybrydowy” i dotyczące go wymagania różnią się od tych dla produktu odtwórczego, ponieważ preparat badany zawiera wyższe stężenie substancji czynnej niż preparat referencyjny. W takim przypadku w celu umożliwienia ekstrapolacji danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu referencyjnego należałoby zastosować zasady biorównoważności. Odpowiednie wytyczne nie zwalniają z konieczności przeprowadzenia badań biorównoważności *in vivo* w przypadku roztworów podawanych dootrzewnowo, gdy moc dawki substancji czynnej różni się od mocy dawki produktu referencyjnego, a uzyskane dowody wskazują, że zmiana ta może potencjalnie wpłynąć na szybkość i stopień wchłaniania. Wnioskodawca powinien był przedłożyć porównawcze badanie farmakokinetyczne na poziomie krwi z użyciem preparatu Melosolute 40 mg/ml i produktu referencyjnego. Jest to powszechnie wymagany standard w przypadku wnioskodawców, którzy próbują zmienić moc dawki preparatów do wstrzykiwań (podawanych drogą inną niż dożylna). Wobec braku takiego badania, dane dotyczące eliminacji pozostałości nie stanowią mocnego dowodu pozwalającego na ilościowe określenie ewentualnych różnic w szybkości i stopniu wchłaniania meloksykamu pomiędzy preparatami Melosolute 40 mg/ml oraz Metacam 20 mg/ml, zatem identyfikacja wpływu tych różnic na bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność leku nie jest możliwa. W związku z tym wnioskodawca nie przedłożył zadowalających wyników uzyskanych u świń, które pozwoliłyby na ekstrapolację danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu Metacam 20 mg/ml oraz umożliwiłyby dodanie tego gatunku do informacji o produkcie.

## **2.2. Znaczenie wyników badania eliminacji pozostałości jako dowodu na biorównoważność**

Komitet rozważył, czy wyniki badania eliminacji pozostałości mogą zostać uznane za substytut wyników badania biorównoważności.

Zgodnie z listą pytań postawionych przez CHMP wnioskodawca został poproszony o wyjaśnienie (i) wpływu porównania wyników uzyskanych w oddzielnie prowadzonych badaniach, (ii) wpływu liczby zwierząt, od których pobrano próbki, na wiarygodność wyników (biorąc pod uwagę fakt, iż w standardowych badaniach biorównoważności stosunek kluczowych parametrów leku badanego do parametrów leku referencyjnego musi zawierać się w uprzednio zdefiniowanych granicach statystycznych); (iii) rozplanowania i liczby punktów czasowych pobierania próbek oraz ich związku z opisem szybkości i stopnia wchłaniania; a także (iv) związku między stężeniami meloksykamu w pobranych tkankach (wątrobie, nerkach, mięśniach i miejscu wstrzyknięcia) a farmakokinetyką leku w osoczu.



### I. Wpływ porównania wyników uzyskanych w oddzielnie prowadzonych badaniach

Wnioskodawca przedłożył piśmiennictwo, które szeroko przedstawia porównywalność danych farmakokinetycznych pochodzących z badań przeprowadzonych w różnym czasie. Pewne różnice parametrów farmakokinetycznych wytłumaczono różnicami w rozmiarach i wieku zwierząt. Jednak zatwierdzenie przez organy nadzorujące produktu odtwórczego lub hybrydowego, w przypadku którego celem badania jest wykazanie wpływu różnic w składzie preparatu, wymaga, aby porównawcze dane farmakokinetyczne pochodziły z jednego badania prowadzonego w kontrolowanych warunkach (dotyczących np. metod pobierania próbek, metod analitycznych, jednorodności grupy zwierząt) w celu minimalizacji wpływu innych zmiennych. Przedłożone dane nie są wystarczające do uzyskania wymaganej w przypadku tego typu wniosku pewności, że warunki badania nie miały istotnego wpływu na jego wyniki.

### II. Wpływ liczby zwierząt, od których pobrano próbki, na wiarygodność wyników (biorąc pod uwagę fakt, iż w standardowych badaniach biorównoważności stosunek kluczowych parametrów leku badanego do parametrów leku referencyjnego musi zawierać się w uprzednio zdefiniowanych granicach statystycznych)

Wnioskodawca nie ustosunkował się do poziomu wiarygodności, który może być uzyskany dzięki wynikom badania pozostałości. W każdym z badań pozostałości liczba użytych zwierząt była niewystarczająca do uzyskania wymaganej dokładności. Wynikało to z uzyskanej zmienności danych, do której odniósł się wnioskodawca.

### III. Rozplanowanie i liczba punktów czasowych pobierania próbek oraz ich związek z opisem szybkości i stopnia wchłaniania, a także IV. Stężenia meloksykamu w pobranych tkankach (wątrobie, nerkach, mięśniach i miejscu wstrzyknięcia) i ich związek z farmakokinetyką leku w osoczu.

Te dwie kwestie poruszono w jednej odpowiedzi. Wnioskodawca przyznał, że zgodnie z odpowiednimi wytycznymi rozplanowanie oraz liczba punktów czasowych pobierania próbek wymaganych do badań biorównoważności i eliminacji pozostałości są bardzo różne. Jednak wnioskodawca stwierdził, że przejście meloksykamu z miejsca wstrzyknięcia domięśniowego do krążenia ogólnego jest bardzo szybkie, podobnie jak eliminacja leku z tkanek takich jak wątroba, nerki i mięśnie, biorąc pod uwagę identyczny półokres eliminacji u świń po podaniu dożylnym i domięśniowym, co uzasadnia żądanie zwolnienia z przeprowadzenia badania biorównoważności u świń na podstawie wyników badania eliminacji pozostałości w porównaniu z produktem Metacam 20 mg/ml.

CVMP stwierdził, że cel i projekt badania biorównoważności oraz badania pozostałości są bardzo różne. Przedstawione badania oceniają eliminację pozostałości z tkanek po podaniu produktów gatunkowi docelowemu, z zastosowaniem zalecanej lub proponowanej dawki i drogi podania, w celu ustalenia, kiedy zawartość pozostałości produktów spadnie poniżej najwyższego dopuszczalnego stężenia pozostałości (MRL). Oba badania wykazały, że meloksykam ulega szybkiej eliminacji z tkanek świni, a zawartość jego pozostałości w większości tkanek spada poniżej MRL w ciągu jednego dnia od podania. Natomiast zgodnie z zasadami badania biorównoważności stężenia we krwi ustala się w pewnym przedziale czasowym, ze szczególnym uwzględnieniem fazy wchłaniania, w celu oszacowania wartości parametrów  $C_{max}$  i AUC, mając na uwadze, że wskaźniki te są związane z efektem leczniczym. Zauważono, że najwyższe stężenie w osoczu zostało osiągnięte 1 godzinę po drugim podaniu leku w badaniu eliminacji pozostałości z użyciem meloksykamu 20 mg/ml wyznakowanego węglem C14 i szybko spadało z wartości  $C_{max}$  wynoszącej 1730 ng równoważnika/ml po 1 godzinie od podania przez kolejne 95 godzin (nie podano punktów czasowych pobierania próbek). Wyniki pomiarów stężenia w tkankach pochodziły z próbek pobranych 4 godziny oraz 2, 4 i 8 dni (badanie preparatu 20 mg/ml), a także 1, 3 i 5 dni (badanie preparatu 40 mg/ml) po ostatnim podaniu leku. Rozplanowanie i duże odstępy czasowe pomiędzy pobieraniem próbek tkanek uniemożliwiają użycie stężenia pozostałości w tkankach jako substytutu stężenia w osoczu, co pozwoliłoby na oszacowanie wartości  $C_{max}$  i AUC dla

krwi. Meloksykam był wchłaniany szybciej z miejsca wstrzyknięcia dawki 40 mg/ml niż dawki 20 mg/ml, co sugerowały dane dotyczące eliminacji pozostałości w pierwszym punkcie czasowym (4 godziny) pobierania próbek, w którym stężenie w miejscu wstrzyknięcia było niższe, a w nerkach wyższe w przypadku preparatu 40 mg/ml. Choć stężenia meloksykamu w wątrobie i tkance mięśniowej są podobne po 4 godzinach w przypadku obu produktów, odnosi się to do zaledwie jednego punktu czasowego i nie wskazuje, czy stężenia w osoczu byłyby podobne wzdłuż całej krzywej zmiany stężenia leku we krwi w czasie.

Podsumowując, następujące kwestie nie zostały wyjaśnione przez wnioskodawcę w sposób wystarczający: (i) znaczenie wykorzystania wyników różnych badań do porównania wpływu różnic w składzie preparatu, (ii) wybór punktów czasowych nieobejmujących fazy wchłaniania i niedostarczających danych na temat szybkości i stopnia wchłaniania, (iii) niepodważalność danych w odniesieniu do precyzji szacunków wymaganej do dokładnego porównania preparatów.

### **3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

#### **Wstęp**

Lek Melosolute 40 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań do stosowania u bydła, świń i koni zawiera meloksykam w stężeniu 40 mg/ml. Wniosek został przedłożony jako wniosek „hybrydowy” dotyczący leku odtwórczego na mocy art. 13 ust. 3, gdyż obecnie nie ma produktu dopuszczonego do obrotu o takim samym stężeniu meloksykamu.

#### **Bezpośrednia korzyść lecznicza**

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, działającym poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, a przez to wywołującym efekt przeciwzapalny, przeciwwięsowy, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Posiada również właściwości antyendotoksyczne, co powoduje hamowanie wytwarzania tromboksanu B<sub>2</sub>, indukowanego przez podawanie endotoksyny bakterii *E. coli* u cieląt, krów w okresie laktacji i świń.

- U bydła proponowane wskazania obejmują ostre infekcje układu oddechowego, wraz z odpowiednią terapią antybiotykową, do łagodzenia oznak klinicznych; biegunkę, w skojarzeniu z doustną terapią nawadniającą, do łagodzenia oznak choroby u cieląt w wieku powyżej jednego tygodnia i u młodego bydła niebędącego w okresie laktacji; ostre zapalenie gruczołu mlekowego, jako leczenie wspomagające w skojarzeniu z terapią antybiotykową.
- U świń proponowane wskazania obejmują niezakaźne zaburzenia układu ruchu, do łagodzenia objawów kulawizny i stanu zapalnego, a także posocznicę i toksemię połogową (zespół zapalenia sutka-zapalenia macicy-bezmleczności), jako leczenie wspomagające w skojarzeniu z terapią antybiotykową.
- U koni proponowane wskazania obejmują łagodzenie stanów zapalnych i bólu zarówno w ostrych, jak i w przewlekłych zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego, a także łagodzenie bólu związanego z kolką.

W przypadku niniejszego wniosku „hybrydowego” dotyczącego leku odtwórczego przedstawione korzyści pochodzą z ekstrapolacji danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu referencyjnego Metacam 20 mg/ml. U koni i bydła roztwór wodny jest podawany dożylnie, stąd biorównoważność można uznać za oczywistą. Jednak w przypadku świń, u których produkt jest podawany domięśniowo, wnioskodawca nie przedłożył danych dotyczących względnej szybkości i stopnia wchłaniania, które wystarczyłyby do ekstrapolacji danych uzyskanych dla produktu referencyjnego.

### **Ocena ryzyka**

Choć istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia większego stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia, spowodowanego zwiększoną tonicnością preparatu 40 mg/ml w porównaniu w produktem referencyjnym o niższym stężeniu, obserwacje kliniczne, a także makro- i mikroskopowe badania patologiczne miejsca wstrzyknięcia prowadzone w trakcie badania pozostałości wykazały, że miejscowa odpowiedź zapalna była znikoma. Pozostałe czynniki ryzyka związane są głównie z niepewnością spowodowaną brakiem danych dotyczących profilu farmakokinetycznego i ekspozycji na meloksykam po podaniu domięśniowym badanego produktu 40 mg/ml u świń. W związku z tym bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu u świń pozostają nieznane.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Stosunek korzyści do ryzyka u świń pozostaje niewyjaśniony wobec braku dostatecznych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu.

### **Wniosek**

Na podstawie przedstawionych danych i odpowiedzi na pytania CVMP stwierdził, że dane dotyczące roztworu do wstrzykiwań Melosolute 40 mg/ml uzyskane u bydła, świń i koni nie spełniły wymogów dyrektywy 2001/82/WE i że stosunek korzyści do ryzyka w proponowanych wskazaniach do stosowania leku u świń jako gatunku docelowego jest obecnie niekorzystny.

## **Podstawy do odmowy wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w przypadku świń jako gatunku docelowego**

Po uwzględnieniu wszystkich przedstawionych danych CVMP uznał, że:

- ponieważ jest to wniosek „hybrydowy” dotyczący leku odtwórczego, wobec braku innych danych w celu ustalenia oczekiwanego poziomu bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu należałoby zastosować zasady biorównoważności, dokonując ekstrapolacji danych przedklinicznych i klinicznych uzyskanych dla produktu referencyjnego. Aktualne wytyczne dotyczące prowadzenia badań biorównoważności (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) nie zwalniają z konieczności przeprowadzenia badań biorównoważności *in vivo* w przypadku roztworów podawanych dootrzewnowo, gdy moc dawki substancji czynnej różni się od mocy dawki produktu referencyjnego, a uzyskane dowody wskazują, że zmiana ta może potencjalnie wpłynąć na szybkość i stopień wchłaniania;
- dane dotyczące eliminacji pozostałości nie stanowią mocnego dowodu pozwalającego na ilościowe określenie ewentualnych różnic w szybkości i stopniu wchłaniania meloksykamu pomiędzy preparatami Melosolute 40 mg/ml oraz Metacam 20 mg/ml, a zatem na ilościowe określenie wpływu tych różnic na bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność badanego produktu;

dołączone do wniosku dane dotyczące świń jako gatunku docelowego nie spełniają wymogów art. 13 dyrektywy 2001/82/WE, a w konsekwencji także kryteriów dopuszczenia do obrotu w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u świń jako gatunku docelowego. W związku z tym CVMP zaleca odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Melosolute 40 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań u świń jako gatunku docelowego.

## **Aneks III**

### **Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla użytkownika.**

Z uzgodnionej w trakcie procedury grupy koordynacyjnej ostatecznej wersji charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla użytkownika należy usunąć wszystkie odniesienia do świń jako gatunku docelowego.