

Príloha I

**Zoznam názvov, liekových foriem, síl veterinárneho lieku,
druhov zvierat, ciest podania, žiadateľov v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Cesta podania
Rakúsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Belgicko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Česká republika	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Dánsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Francúzsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Cesta podania
Nemecko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Maďarsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Írsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Taliansko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Holandsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieráťa	Cesta podania
Poľsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Španielsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne
Spojené kráľovstvo	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemecko	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injekčný roztok	40 mg/ml	Hovädzí dobytok, ošípané a kone	Hovädzí dobytok a kone – intravenózne Ošípané – intramuskulárne

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok

1. Úvod

Liek Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a kone obsahuje účinnú látku meloxicam. Meloxicam je nesteroidný protizápalový liek (NSAID) zo skupiny oxikamov, ktorý inhibuje syntézu prostaglandínu, čím spôsobuje protizápalové, antiexsudatívne, analgetické a antipyretické účinky. Má aj antiendotoxické vlastnosti, pretože inhibuje tvorbu tromboxánu B vyvolanú podávaním endotoxínu *E. coli* teľatám, laktujúcim kravám a ošípaným. Účinná látka patrí medzi veterinárne lieky, ktoré sú v súčasnosti povolené na vnútroštátnej úrovni a v Európskej únii prostredníctvom centralizovaného postupu na použitie u hovädzieho dobytku, ošípaných, koní, psov a mačiek.

Navrhované indikácie pre liek Melosolute 40 mg/ml u hovädzieho dobytku, ošípaných a koní sú totožné so schválenými indikáciami pre referenčný liek Metacam 20 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a kone. Liek Melosolute sa od referenčného lieku líši rozdielnou silou účinnej látky meloxicamu (40 mg/ml *oproti* 20 mg/ml) a rozdielnou koncentráciou jednej z pomocných látok.

Žiadateľ predložil žiadosť o decentralizovaný postup pre liek Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a kone. Ide o „hybridnú“ žiadosť podľa článku 13 ods. 3 smernice č. 2001/82/ES v znení neskorších zmien a doplnení, v ktorej sa uvádza centralizovane povolený referenčný liek Metacam 20 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a kone (EU/2/97/004). Referenčným členským štátom (RMS) je Holandsko a postup sa týka 12 zainteresovaných členských štátov (CMS): Belgicka, Českej republiky, Dánska, Francúzska, Írska, Maďarska, Nemecka, Poľska, Rakúska, Spojeného kráľovstva, Španielska a Talianska.

Liek Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok sa podáva intramuskulárne ošípaným a intravenózne hovädziemu dobytku a koňom. Počas decentralizovaného postupu sa dospelo k zhode o údajoch predložených na podporu bezpečnosti a účinnosti v prípade cieľových druhov hovädzieho dobytku a koní. Treba poznamenať, že v prípade hovädzieho dobytku a koní nie je žiadateľ povinný poskytnúť *in vivo* štúdiu o bioekvivalencii na základe výnimky 7.1.a usmernení výboru CVMP o vykonávaní štúdií o bioekvivalencii veterinárnych liekov (EMA/CVMP/016/00 – Rev. 2)¹ (usmernenie o bioekvivalencii).

Počas decentralizovaného postupu Írsko a Spojené kráľovstvo identifikovali potenciálne závažné riziká, pretože usúdili, že bioekvivalencia lieku Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok s referenčným liekom Metacam 20 mg/ml injekčný roztok nebola dostatočne preukázaná v prípade cieľového druhu ošípaných a neboli poskytnuté žiadne iné uspokojujúce údaje, ktoré by umožnili extrapoláciu údajov o bezpečnosti a účinnosti referenčného lieku v prípade tohto druhu. Tieto problémy zostali nevyriešené, preto sa iniciovalo predloženie podnetu Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – veterinárne lieky (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Zainteresované členské štáty nedokázali dosiahnuť dohodu v súvislosti s liekom, preto bola 29. júna 2012 vec predložená výboru CVMP.

Dôvodom tohto predloženia podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice č. 2001/82/ES boli obavy, že žiadateľ uspokojujúco nepreukázal bioekvivalenciu lieku Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok s referenčným liekom Metacam 20 mg/ml injekčný roztok v prípade cieľového druhu ošípaných ani neposkytol žiadne iné uspokojujúce odôvodnenie extrapolácie údajov o referenčnom lieku.

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. Hodnotenie predložených údajov

S cieľom vyriešiť obavy vyjadrené v rámci predloženia podnetu žiadateľ predložil odôvodnenie neuskutočnenia štúdie o bioekvivalencii lieku Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok s referenčným liekom Metacam 20 mg/ml injekčný roztok. Vzhľadom na predložené údaje výbor dospel k nasledujúcim záverom v súvislosti s otázkami uvedenými v oznámení prijatom od Holandska.

2.1. Bioekvivalencia medzi testovaným liekom a pôvodným liekom

Výbor posudzoval, či bola na základe dostupných údajov preukázaná bioekvivalencia testovaného lieku s referenčným liekom u cieľového druhu ošípaných.

Ide o generickú „hybridnú“ žiadosť, v ktorej žiadateľ extrapoluje predklinické a klinické údaje o referenčnom lieku Metacam 20 mg/ml. Na to, aby to mohol urobiť, musí žiadateľ preukázať spojenie medzi testovaným a referenčným liekom, a keďže liek pôsobí na systémovej úrovni, takýto dôkaz predstavujú predpoklady koncepcie bioekvivalencie. To je štandardný postup, ktorý sa používa v prípade intramuskulárne alebo subkutánne podávaných injekcií, keď sa zmení koncentrácia účinnej látky. Bolo by teda možné a vedecky opodstatnené, aby žiadateľ uskutočnil porovnávaciu farmakokinetickú štúdiu zameranú na porovnanie lieku Melosolute 40 mg/ml s liekom Metacam 20 mg/ml. V prípadoch, keď nie je možné alebo vedecky relevantné uskutočniť štúdiu o bioekvivalencii alebo farmakokinetickú štúdiu na úrovni krvi, je na potvrdenie terapeutick ekvivalencie nutné použiť alternatívne metódy (napríklad klinické štúdie koncových bodov).

Žiadateľ usúdil, že v rámci tejto hybridnej žiadosti nie je potrebné preukázať bioekvivalenciu, ale že bude stačiť odôvodnenie terapeutick ekvivalencie. V tomto odôvodnení sa vychádza z týchto argumentov:

- Farmaceutická podobnosť liekov Melosolute 40 mg/ml a Metacam 20 mg/ml. Testovaný a referenčný liek sú kvalitatívne identické vodné roztoky, ktoré sa líšia len koncentráciou meloxicamu a jednej z pomocných látok.
- Namiesto štúdií o bioekvivalencii budú stačiť štúdie o rezíduách, pretože keďže rezíduá meloxicamu v pečeni a svaloch boli v čase odberu vzorky 4 hodiny porovnateľné a keďže ochranné lehoty sú pre lieky Melosolute 40 mg/ml a Metacam 20 mg/ml rovnaké, farmakokinetické parametre budú porovnateľné.
- Aj keby lieky neboli ekvivalentné, neexistencia bioekvivalencie by nebola klinicky relevantná z dôvodu širokého terapeutického okna. S týmto tvrdením výbor v minulosti súhlasil v prípade lieku Metacam 5 mg/ml.

Výbor CVMP uznal podobnosť liekov Melosolute 40 mg/ml a Metacam 20 mg/ml, pokiaľ ide o ich pomocné látky. Do úvahy však treba vziať aj rozdiel v koncentrácii účinnej látky. Údaje z literatúry nasvedčujú tomu, že rýchlosť absorpcie látky sa môže zvyšovať s klesajúcim objemom injekcie a stúpajúcou koncentráciou. Podporujú to aj dôkazy zo štúdie o bioekvivalencii liekov Metacam 5 mg/ml a Metacam 20 mg/ml, v ktorej sa preukázalo, že hodnoty C_{max} a AUC boli vyššie v prípade lieku s vyššou koncentráciou, ako aj výsledky štúdií o rezíduách, ktoré nasvedčujú rýchlejšej absorpcii v prípade lieku so silou 40 mg/ml. Konštatuje sa tiež, že na základe usmernenia o bioekvivalencii nemožno udeliť výnimku z povinnosti vykonať *in vivo* štúdie v prípade roztokov určených na parenterálne injekčné podanie, keď existuje rozdiel v koncentrácii účinnej látky.

Žiadateľ predložil štúdiu o odbúravaní rezíduí uskutočnenú s liekom Melosolute 40 mg/ml ako dôkaz porovnateľného farmakokinetického profilu tohto lieku a lieku Metacam 20 mg/ml. Výbor CVMP nesúhlasí s tým, že porovnanie rezíduí dvoch rôznych liekov v jednom časovom bode umožňuje robiť

závery o profile koncentrácie v krvi v čase, ani s tým, že štúdie obsahujú presný odhad relatívnej biologickej dostupnosti.

Pre liek Melosolute 40 mg/ml nebol v žiadnej porovnávacej farmakokinetickej štúdií kvantifikovaný nárast rýchlosti alebo miery absorpcie v porovnaní s referenčným liekom, pričom takýto výsledok by mohol mať dôsledky z hľadiska bezpečnosti cieľových zvierat.

Možno teda dospieť k záveru, že argumenty žiadateľa nie sú dostatočne odôvodnené. Toto je „hybridná“ žiadosť a jej požiadavky sa líšia od požiadaviek na generický liek, pretože testovaný liek obsahuje vyššiu koncentráciu účinnej látky ako referenčný liek. V takom prípade je potrebné uplatniť zásady bioekvivalencie, aby bolo možné extrapolovať údaje o bezpečnosti a účinnosti referenčného lieku. Príslušné usmernenie neumožňuje žiadnu výnimku z povinnosti uskutočniť *in vivo* štúdie o bioekvivalencii v prípade parenterálne podávaných roztokov, ktorých sila účinnej látky sa líši od sily referenčného lieku a v prípade ktorých údaje nasvedčujú tomu, že táto zmena má potenciál ovplyvniť rýchlosť, prípadne mieru absorpcie. Žiadateľ mal poskytnúť porovnávaciu farmakokinetickú štúdiu na úrovni krvi zameranú na porovnanie lieku Melosolute 40 mg/ml a referenčného lieku. To je štandardný postup vo všeobecnosti vyžadovaný od žiadateľov, ktorí chcú zmeniť silu lieku určeného na injekčné podanie (iným ako intravenóznym spôsobom). V neprítomnosti takej štúdie nepredstavujú údaje o odbúravaní rezíduí presvedčivé dôkazy, ktoré by umožnili kvantifikovať akýkoľvek rozdiel v rýchlosti a miere absorpcie meloxicamu medzi liekmi Melosolute 40 mg/ml a Metacam 20 mg/ml, takže nie je možné určiť vplyv tohto rozdielu na klinickú bezpečnosť a účinnosť. Žiadateľ teda neposkytol uspokojujúce údaje týkajúce sa ošipaných, ktoré by umožnili extrapoláciu údajov o bezpečnosti a účinnosti lieku Metacam 20 mg/ml a zaradenie tohto druhu do informácií o lieku.

2.2. Význam výsledkov štúdie o odbúravaní rezíduí z hľadiska preukázania bioekvivalencie

Výbor zvažoval, či výsledky štúdie o odbúravaní rezíduí možno použiť ako náhradu za údaje zo štúdie o bioekvivalencii.

Výbor CVMP v zozname otázok požiadal žiadateľa, aby sa vyjadril k týmto bodom: i) vplyv porovnania výsledkov samostatne uskutočnených štúdií, ii) vplyv počtu zvierat, ktorým sa odobrali vzorky, na spoľahlivosť výsledkov (vzhľadom na to, že v štandardnej štúdií o bioekvivalencii musí pomer hlavných parametrov testovaného a referenčného lieku zodpovedať vopred definovaným štatistickým limitom), iii) načasovanie a počet bodov odberu vzoriek a súvislosť tejto skutočnosti s charakteristikami rýchlosti a miery absorpcie a iv) vzťah koncentrácie meloxicamu v tkanivách, z ktorých sa odoberali vzorky (pečeň, obličky, sval a miesto podania injekcie), s farmakokinetickými vlastnosťami v plazme.

I. Vplyv porovnania výsledkov samostatne uskutočnených štúdií

Žiadateľ poskytol literatúru, v ktorej sa vo všeobecnosti preukazuje porovnateľnosť farmakokinetických údajov pochádzajúcich zo štúdií uskutočnených v rôznom čase. Niektoré rozdiely vo farmakokinetických parametroch sa prisudzujú rozdielnej veľkosti či veku zvierat. Na to, aby regulačné orgány udelili povolenie pre generický alebo hybridný liek, sa však očakáva, že v prípade, že účelom štúdie je preukázať akékoľvek účinky lieku, porovnávacie farmakokinetické údaje sa získajú v rámci jednej štúdie s kontrolovanými podmienkami (napr. metódy odberu vzoriek, analytické metódy, homogénna skupina zvierat), aby sa minimalizoval vplyv iných premenných. Poskytnuté údaje nie sú dostatočnou zárukou toho, že podmienky štúdií majú zanedbateľný vplyv na údaje na úrovni, ktorú vyžaduje tento typ podania regulačným orgánom.

II. Vplyv počtu zvierat, ktorým sa odobrali vzorky, na spoľahlivosť výsledkov (vzhľadom na to, že v štandardnej štúdií o bioekvivalencii musí pomer hlavných parametrov testovaného a referenčného lieku zodpovedať vopred definovaným štatistickým limitom).

Žiadateľ sa nevyjadril k otázke hladiny spoľahlivosti, ktorú možno dosiahnuť s výsledkami štúdie o rezíduách. Vo všetkých štúdiách o rezíduách sa použil nedostatočný počet zvierat na dosiahnutie požadovanej presnosti. Jasne to vyplýva z variability, ktorá je uvedená v údajoch a ktorú uviedol aj žiadateľ.

III. Načasovanie a počet bodov odberu vzoriek a súvislosť tejto skutočnosti s charakteristikami rýchlosti a miery absorpcie a IV. Koncentrácie meloxicamu v tkanivách, z ktorých sa odoberali vzorky (pečeň, obličky, sval a miesto podania injekcie), a ich vzťah s farmakokinetickými vlastnosťami v plazme.

Na tieto body bola poskytnutá spoločná odpoveď. Žiadateľ súhlasil s tým, že načasovanie a počet bodov odberu vzoriek požadované pri štúdiách o bioekvivalencii a o odbúravaní rezíduí sú podľa príslušných usmernení veľmi odlišné. Žiadateľ však tvrdí, že distribúcia meloxicamu z miesta podania intramuskulárnej injekcie do všeobecného krvného obehu a následne aj jeho eliminácia z tkanív, ako sú pečeň, obličky a svaly, sú veľmi rýchle, pričom počas eliminácie u ošípaných pri intravenóznom a intramuskulárnom podaní je identický. To podľa žiadateľa odôvodňuje požiadavku na zbavenie povinnosti vykonať štúdiu o bioekvivalencii u ošípaných na základe výsledkov štúdie o odbúravaní rezíduí, v ktorej sa na porovnanie použil liek Metacam 20 mg/ml.

Výbor CVMP sa domnieva, že účel a návrh štúdie o bioekvivalencii a štúdie o rezíduách sú veľmi odlišné. V predložených štúdiách sa skúma odbúravanie rezíduí z tkanív po podaní lieku cieľovému druhu s použitím odporúčanej alebo navrhovanej dávky a cesty podania s cieľom určiť, kedy hladina týchto rezíduí klesne pod hodnotu maximálnych limitov rezíduí (MRL). V oboch štúdiách sa preukázalo, že meloxicam sa z tkanív ošípaných eliminuje rýchlo, pričom vo väčšine tkanív klesne jeho hladina pod hodnotu MRL v priebehu jedného dňa po podaní. Princípom štúdie o bioekvivalencii je však to, že koncentrácia v krvi sa určuje v priebehu určitého časového rámca, do ktorého je dôležité zahrnúť aj fázu absorpcie na získanie odhadov hodnôt C_{max} a AUC, pričom treba vedieť, že tieto hodnoty korelujú s liečebným účinkom. Konštatuje sa, že v štúdiu o odbúravaní rezíduí s použitím lieku Meloxicam 20 mg/ml označeného izotopom uhlíka ^{14}C sa vrcholová koncentrácia v plazme dosiahla 1 hodinu po druhom podaní a rýchlo klesala z hodnoty $C_{max} = 1\,730$ ng ekvivalent/ml v čase 1 hodina po podaní a v priebehu nasledujúcich 95 hodín (nie sú uvedené žiadne časové body odberu vzoriek). Úroveň koncentrácie v tkanive sa získala zo vzoriek odobratých v čase 4 hodiny, 2, 4 a 8 dní (štúdia so silou 20 mg/ml) alebo 1, 3 a 5 dní (štúdia so silou 40 mg/ml) po poslednom podaní. Vzhľadom na načasovanie a nízku frekvenciu odberov vzoriek z tkanív nie je možné použiť koncentráciu rezíduí v tkanive ako náhradu za hladinu v plazme, čo by umožnilo odhadnúť hodnoty C_{max} a AUC v krvi. Meloxicam sa rýchlejšie absorboval z miest podania injekcie so silou 40 mg/ml ako z miest podania injekcie so silou 20 mg/ml, čomu nasvedčujú údaje o odbúravaní rezíduí v prvom časovom bode odberu vzorky (4 hodiny), v ktorom bola hladina v mieste podania injekcie nižšia a hladina v obličkách vyššia v prípade lieku so silou 40 mg/ml. Hoci hladiny meloxicamu v tkanivách pečene a svalov sú v bode odberu vzorky 4 hodiny podobné pre oba lieky, týka sa to len jedného časového bodu a nijako to nenaznačuje, či budú hladiny v plazme podobné aj počas celého priebehu krivky koncentrácie v krvi v čase.

Na záver možno konštatovať, že žiadateľ dostatočne neodpovedal na nasledujúce body: i) vplyv použitia rôznych štúdií na porovnanie účinkov liekov, ii) výber časových bodov, ktoré nezodpovedajú fáze absorpcie a neposkytujú údaje o rýchlosti a miere absorpcie, iii) preukaznosť údajov v súvislosti s presnosťou odhadov potrebnou na presné porovnanie liekov.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Liek Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a kone obsahuje meloxicam 40 mg/ml. Žiadosť bola predložená ako generická hybridná žiadosť podľa článku 13 ods. 3, pretože v súčasnosti nie je povolený žiadny liek s rovnakou koncentráciou meloxicamu.

Priamy terapeutický prínos

Meloxicam je nesteroidný protizápalový liek (NSAID) zo skupiny oxikamov, ktorý inhibuje syntézu prostaglandínu, čím spôsobuje protizápalové, antiexsudatívne, analgetické a antipyretické účinky. Má aj antiendotoxické vlastnosti, pretože inhibuje tvorbu tromboxánu B vyvolanú podávaním endotoxínu *E. coli* teľatám, laktujúcim kravám a ošípaným.

- U hovädzieho dobytku sa navrhované indikácie týkajú použitia pri akútnej infekcii dýchacích ciest spolu s primeranou antibiotickou liečbou na zníženie klinických príznakov, použitia pri hnačke v kombinácii s perorálnou rehydratačnou terapiou na zníženie klinických príznakov u teliat starších ako jeden týždeň a mladého nelaktujúceho hovädzieho dobytku, a prídavnej liečby akútnej mastitídy v kombinácii s antibiotickou liečbou.
- U ošípaných sa navrhované indikácie týkajú použitia pri neinfekčných poruchách pohybového aparátu na zníženie symptómov krívania a zápalu a prídavnej liečby puerperálnej septikémie a toxémie (syndróm mastitída – metritída – agalaktia) s príslušnou antibiotickou liečbou.
- U koní sa navrhované indikácie týkajú zmiernenia zápalu a zníženia bolesti pri akútnych i chronických ochoreniach svalov a kostí a zníženia bolesti spojenej s kolikou koní.

V tejto generickej „hybridnej“ žiadosti sa prínosy extrapolujú z údajov o bezpečnosti a účinnosti referenčného lieku Metacam 20 mg/ml. V prípade koní a hovädzieho dobytku sa podáva vodný roztok intravenóznou cestou, takže bioekvivalenciu možno akceptovať ako samozrejmu. V prípade ošípaných, ktorým sa liek podáva intramuskulárne, však žiadateľ neposkytol dostatočné dôkazy o relatívnej rýchlosti a miere absorpcie, ktoré by umožnili extrapoláciu údajov o referenčnom lieku.

Posúdenie rizík

Hoci existuje teoretické riziko zvýšeného zápalu v mieste podania injekcie v dôsledku vyššej tonicity v prípade lieku so silou 40 mg/ml v porovnaní s referenčným liekom s nižšou koncentráciou, klinické pozorovania miesta podania injekcie a makroskopické i mikroskopické patologické vyšetrenia vykonané v rámci štúdie o rezíduách nasvedčujú tomu, že lokálne zápalové reakcie boli minimálne. Hlavné zostávajúce riziko vyplýva z neistoty v dôsledku chýbajúcich údajov o farmakokinetickom profile a vystavení meloxicamu po podaní intramuskulárnej injekcie testovaného lieku so silou 40 mg/ml ošípaným. V prípade ošípaných teda bezpečnosť a účinnosť lieku zostávajú neznáme.

Hodnotenie pomeru prínosu a rizika

Pomer prínosu a rizika u ošípaných zostáva nejasný z dôvodu neprítomnosti adekvátnych informácií o bezpečnosti a účinnosti lieku.

Záver

Na základe predložených údajov a odpovedí na otázky dospel výbor CVMP k záveru, že údaje o lieku Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a kone nie sú v súlade s požiadavkami smernice č. 2001/82/ES a že pomer prínosu a rizika v súčasnosti nie je priaznivý.

Odôvodnenie zamietnutia žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh v prípade cieľového druhu ošípaných

Výbor CVMP zvážil všetky predložené údaje a dospel k záveru, že:

- keďže toto je generická „hybridná“ žiadosť, v neprítomnosti iných údajov sa musia uplatniť zásady bioekvivalencie, aby bolo možné určiť očakávanú bezpečnosť a účinnosť lieku extrapoláciou predklinických a klinických údajov o referenčnom lieku. aktuálne usmernenie o vykonávaní štúdií o bioekvivalencii (EMA/CVMP/016/00 – Rev. 2) neumožňuje žiadnu výnimku z povinnosti uskutočniť *in vivo* štúdie o bioekvivalencii v prípade parenterálne podávaných roztokov, ktorých sila účinnej látky sa líši od sily referenčného lieku a v prípade ktorých údaje nasvedčujú tomu, že táto zmena má potenciál ovplyvniť rýchlosť, prípadne mieru absorpcie;
- údaje o odbúravaní rezíduí neposkytli žiadne presvedčivé dôkazy, ktoré by umožnili kvantifikovať akýkoľvek rozdiel v rýchlosti a miere absorpcie meloxicamu medzi liekmi Melosolute 40 mg/ml a Metacam 20 mg/ml, a tým kvantifikovať vplyv tohto rozdielu na klinickú bezpečnosť a účinnosť;

údaje týkajúce sa cieľového druhu ošípaných, ktoré boli predložené na podporu žiadosti, nie sú v súlade s článkom 13 smernice č. 2001/82/ES, a preto nevyhovujú kritériám na udelenie povolenia z hľadiska bezpečnosti a účinnosti v prípade cieľového druhu ošípaných. Výbor CVMP preto odporúča zamietnuť žiadosť o udelenie povolenia na uvedenie na trh pre liek Melosolute 40 mg/ml injekčný roztok v prípade cieľového druhu ošípaných.

Príloha III

Zmeny a doplnenia príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Z konečných verzií súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov, ktoré boli schválené počas postupu koordinačnej skupiny, sa musia odstrániť všetky odkazy na cieľový druh ošípané.