

## **Priloga I**

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe zdravila in predlagateljev v državah članicah**

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Predlagatelj</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Jakost</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe</b>
Avstrija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Belgija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Češka republika	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Danska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Francija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Nemčija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Predlagatelj</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Jakost</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe</b>
Madžarska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Irska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Italija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Nizozemska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Poljska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno
Španija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Predlagatelj</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Jakost</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe</b>
Združeno kraljestvo	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Nemčija	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	raztopina za injiciranje	40 mg/ml	Govedo, prašiči in konji	Govedo in konji – intravensko  Prašiči – intramuskularno

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev vloge za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom**

# Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje

## 1. Uvod

Zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in konje vsebuje zdravilno učinkovino meloksikam. Meloksikam je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) iz skupine oksikamov. Njegovo delovanje temelji na zaviranju sinteze prostaglandinov, zato deluje protivnetno, antieksudativno, analgetično in antipiretično. Deluje tudi antiendotoksično, saj zavira nastajanje tromboksana B<sub>2</sub>, izzvano z vnosom endotoksina *E. coli* pri govedu, kravah v obdobju laktacije in prašičih. Zdravilna učinkovina se uporablja v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v Evropski uniji s centraliziranim in nacionalnim postopkom za injiciranje pri govedu, prašičih, konjih, psih in mačkah. Predlagane indikacije zdravila Melosolute 40 mg/ml za govedo, prašiče in konje so popolnoma enake odobrenim indikacijam za referenčno zdravilo, tj. zdravilo Metacam 20 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in konje. Zdravilo Melosolute se od referenčnega zdravila razlikuje v jakosti zdravilne učinkovine meloksikam (40 mg/ml namesto 20 mg/ml) in koncentraciji ene od pomožnih snovi.

Predlagatelj je predložil vlogo za decentralizirani postopek za zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in konje. V skladu s členom 13(3) dopolnjene Direktive 2001/82/ES gre za „hibridno“ vlogo, ki se opira na referenčno zdravilo Metacam 20 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in konje (EU/2/97/004), odobreno po centraliziranem postopku. Referenčna država članica je Nizozemska, zadevnih držav članic pa je 12: Avstrija, Belgija, Češka republika, Danska, Francija, Nemčija, Madžarska, Irska, Italija, Poljska, Španija in Združeno kraljestvo.

Zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje se pri prašičih injicira intramuskularno, pri govedu in konjih pa intravensko. V decentraliziranem postopku je bil sprejet dogovor o podatkih, predloženih v podporo varnosti in učinkovitosti glede ciljnih vrst goveda in konjev. Opozoriti je treba, da v skladu z izvzetjem pod točko 7.1.a smernic CVMP o izvajanju bioekvivalenčnih študij za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)<sup>1</sup> predlagatelju ni treba predložiti bioekvivalenčne študije *in vivo* za govedo in konje (bioekvivalenčne smernice).

Irska in Združeno kraljestvo sta med decentraliziranim postopkom opozorila na potencialno resna tveganja, saj za ciljne vrste prašičev bioekvivalenca zdravila Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje in referenčnega zdravila Metacam 20 mg/ml raztopina za injiciranje ni bila zadostno dokazana, predloženi pa niso bili nobeni drugi zadovoljivi podatki, ki bi omogočali ekstrapolacijo podatkov o varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila na te vrste. Ta vprašanja so ostala nerešena, zato je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, ki je bil predložen Usklajevalni skupini za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Zadevne države članice niso uspele doseči dogovora v zvezi z zdravilom, zato je bila zadeva 29. junija 2012 predložena odboru CVMP.

Ta napotitveni postopek je bil v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES sprožen zaradi pomislekov, da predlagatelj ni zadovoljivo dokazal bioekvivalence zdravila Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje z referenčnim zdravilom Metacam 20 mg/ml raztopina za injiciranje za ciljne vrste prašičev ali predložil drugih zadovoljivih obrazložitev za ekstrapolacijo podatkov o referenčnem zdravilu.

<sup>1</sup> Smernice CVMP EMA o izvajanju bioekvivalenčnih študij za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (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. Ocena predloženih podatkov

Da bi odgovoril na pomisleke v napotitvenem postopku, je predlagatelj predložil obrazložitev za izključitev bioekvivalenčne študije za zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje in referenčno zdravilo Metacam 20 mg/ml raztopina za injiciranje. Po preučitvi predloženih podatkov je Odbor glede vprašanj, ki jih je v sporočilu poslala Nizozemska, podal zaključke, ki so navedeni v nadaljevanju.

### 2.1. Bioekvivalenca med testnim in originatorskim zdravilom

Na podlagi razpoložljivih podatkov je Odbor preučil, ali je bila za ciljne vrste prašičev dokazana bioekvivalenca testnega zdravila z referenčnim zdravilom.

Gre za generično „hibridno“ vlogo, pri kateri predlagatelj ekstrapolira predklinične in klinične podatke o referenčnem zdravilu Metacam 20 mg/ml. Predlagatelj mora v ta namen vzpostaviti povezavo med testnimi in referenčnimi zdravili in ker je zdravilo sistemsko aktivno, predpostavke koncepta bioekvivalence to omogočajo. To je standardni pristop, ki se je v preteklosti uporabljal za intramuskularno ali subkutano injiciranje pri spremembi koncentracije zdravilne učinkovine. Za predlagatelja bi bilo možno in znanstveno veljavno, da izvede komparativno farmakokinetično študijo za primerjavo zdravila Melosolute 40 mg/ml z zdravilom Metacam 20 mg/ml. V primerih, ko ni bilo mogoče ali znanstveno relevantno izvesti bioekvivalenčne/farmakokinetične študije na krvni ravni, so za prikaz terapevtske ekvivalence uporabljali alternativna sredstva (kot so klinične študije z opazovanimi dogodki).

Predlagatelj je izrazil mnenje, da bioekvivalence za to hibridno vlogo ni treba dokazati in da zadostuje obrazložitev terapevtske ekvivalence. Obrazložitev temelji na naslednjih argumentih:

- Farmacevtska podobnost zdravila Melosolute 40 mg/ml in zdravila Metacam 20 mg/ml. Testna in referenčna zdravila so kvalitativno identične vodne raztopine, ki se razlikujejo samo v koncentraciji meloksikama in ene od pomožnih snovi.
- Študije ostankov zadostujejo kot nadomestek za bioekvivalenco, saj bodo farmakokinetični parametri, glede na to, da so bili ostanki meloksikama v jetrih in mišicah primerljivi pri vzorčenju po 4 urah in da je karenceza zdravilo Melosolute 40 mg/ml in zdravilo Metacam 20 mg/ml enaka, primerljivi.
- Tudi če formulaciji ne bi bili ekvivalentni, pomanjkanje bioekvivalence zaradi velike terapevtske širine ne bi bilo klinično relevantno. To je Odbor že sprejel za zdravilo Metacam 5 mg/ml.

CVMP je potrdil podobnost pomožnih snovi v zdravilu Melosolute 40 mg/ml in zdravilu Metacam 20 mg/ml. Ne glede na to je treba upoštevati tudi razliko v koncentraciji zdravilne učinkovine. Poročila iz literature navajajo, da se lahko z zmanjšanjem vbrizgane količine in povečano koncentracijo stopnja absorpcije učinkovine poveča. To podpirajo ugotovitve bioekvivalenčne študije zdravila Metacam 5 mg/ml in zdravila Metacam 20 mg/ml, pri kateri sta bili vrednosti  $C_{max}$  in AUC višji pri večjih koncentracijah zdravila, in ugotovitve študij ostankov, ki navajajo hitrejšo absorpcijo zdravila pri odmerku 40 mg/ml. Navedeno je tudi, da bioekvivalenčne smernice ne izvemajo študij *in vivo* za raztopine za parenteralno injiciranje z razliko v koncentraciji zdravilne učinkovine.

Predlagatelj je kot dokaz komparativnega farmakokinetičnega profila med zdravilom Melosolute 40 mg/ml in Metacam 20 mg/ml predložil študijo izločanja ostankov za zdravilo Melosolute 40 mg/ml. CVMP meni, da enkratna primerjava ostankov dveh različnih zdravil ne omogoča sklepanja o časovnem profilu krvne koncentracije in da študije ne omogočajo točne ocene relativne biološke uporabnosti.

V primerjalni farmakokinetični študiji z referenčnim zdravilom ni bilo kvantificirano nobeno povečanje hitrosti/obsega absorpcije za zdravilo Melosolute 40 mg/ml, kar bi lahko imelo posledice za varnost ciljnih živali.

Argumenti predlagatelja prav tako niso ustrezno zastavljeni. Ker gre za „hibridno“ vlogo, se zahteve razlikujejo od tistih za generična zdravila, saj vsebujejo testni pripravki večjo koncentracijo zdravilne učinkovine kot referenčni pripravki. V tem primeru bi morali za ekstrapolacijo podatkov o varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila uporabiti načela bioekvivalence. Relevantne smernice ne izzemajo potrebe po izvajanju bioekvivalenčnih študij *in vivo* za parenteralno injicirane raztopine, pri katerih je jakost zdravilne učinkovine drugačna od jakosti zdravilne učinkovine referenčnega zdravila, in dokazi navajajo, da ta sprememba lahko potencialno vpliva na stopnjo in morda tudi obseg absorpcije. Predlagatelj bi moral predložiti primerjalno farmakokinetično študijo na krvni ravni med zdravilom Melosolute 40 mg/ml in referenčnim zdravilom. To je standard, ki se ga na splošno zahteva od vseh predlagateljev, ki želijo spremeniti jakost pripravka za injiciranje (ki ni intravensko). Če taka študija ni bila izvedena, podatki izločanja ostankov ne zagotavljajo trdnih dokazov za kvantifikacijo kakršnihkoli razlik v hitrosti in obsegu absorpcije meloksikama med zdravilom Melosolute 40 mg/ml in zdravilom Metacam 20 mg/ml, zato določanje njegovega vpliva na klinično varnost in učinkovitost ni mogoče. Predlagatelj torej ni predložil zadovoljivih podatkov za prašiče, ki bi omogočali ekstrapolacijo podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Metacam 20 mg/ml in vključitev te vrste v podatke o zdravilu.

## **2.2. Relevantnost ugotovitev študije izločanja ostankov za prikaz bioekvivalence**

Odbor je preučil, ali se lahko ugotovitve študije izločanja ostankov uporabijo kot nadomestek za podatke bioekvivalenčne študije.

Na seznamu vprašanj je CVMP od predlagatelja zahteval, da navede (i) vpliv primerjave rezultatov ločeno izvedenih študij, (ii) vpliv števila živali, na katerih je bilo izvedeno vzorčenje, na zanesljivost rezultatov (ob upoštevanju, da mora biti pri standardni bioekvivalenčni študiji razmerje med bistvenimi testnimi in referenčnimi parametri znotraj vnaprej določenih statističnih omejitev), (iii) časovno razporeditev in število vzorčenj ter kako se povezujejo z opisom značilnosti stopnje in obsega absorpcije in (iv) kako se koncentracije meloksikama v vzorčnem tkivu (jetrih, ledvicah, mišicah in mestu injiciranja) povezujejo s plazemsko farmakokinetiko.

### I. Vpliv primerjave rezultatov ločeno izvedenih študij

Predlagatelj je predložil reference, ki v grobem prikazujejo primerljivost farmakokinetičnih podatkov, izpeljanih iz študij, izvedenih ob različnih časih. Nekatere razlike v farmakokinetičnih parametrih so posledica različne velikosti/starosti živali. Ne glede na to je treba za regulativno potrditev generičnega/hibridnega zdravila, pri katerem je namen študije pokazati vsakršne vplive pripravka, zbrati primerljive farmakokinetične podatke ene študije z nadziranimi študijskimi pogoji (npr. metodami vzorčenja, analitičnimi metodami, homogeno skupino živali), da se zmanjša vpliv drugih spremenljivk. Na podlagi predloženih podatkov ni mogoče zaključiti, da imajo študijski pogoji zanemarljiv vpliv na podatke do ravni, zahtevane za to vrsto regulativne vloge.

### II. Vpliv števila živali, na katerih je bilo izvedeno vzorčenje, na zanesljivost rezultatov (ob upoštevanju, da mora biti pri standardni bioekvivalenčni študiji razmerje med bistvenimi testnimi in referenčnimi parametri znotraj vnaprej določenih statističnih omejitev).

Predlagatelj ni podal komentarja glede stopnje zaupanja, ki jo je mogoče doseči z rezultati študije ostankov. Vseh obeh študijah ostankov je bilo uporabljeno nezadostno število živali, da bi lahko dosegli zahtevano natančnost. To je razvidno iz variabilnosti, ki se kaže v podatkih in na katero se je skliceval predlagatelj.



III. Časovna razporeditev in število vzorčenj ter kako se povezujejo z opisom značilnosti stopnje in obsega absorpcije in IV. Koncentracije meloksikama v vzorčnem tkivu (jetrih, ledvicah, mišicah in mestu injiciranja) in njihova povezava s plazemsko farmakokinetiko.

Ti dve točki sta bili obravnavani skupaj. Predlagatelj je sprejel časovno razporeditev in število vzorčenj, potrebnih za bioekvivalenco, študije izločanja ostankov pa so glede na zadevne smernice precej drugačne. Vendar predlagatelj trdi, da je porazdelitev meloksikama z mesta intramuskularnega injiciranja v splošni obtok zelo hitra, kar posledično pomeni zelo hitro izločanje iz tkiv, kot so jetra, ledvice in mišice, če upoštevamo identično razpolovno dobo izločanja pri prašičih po intravenskem ali intramuskularnem injiciranju, ki upravičuje zahtevek za oprostitev bioekvivalenčnih študij pri prašičih na osnovi rezultatov študije izločanja ostankov v primerjavi z zdravilom Metacam 20 mg/ml.

CVMP meni, da se namen in zasnova bioekvivalenčnih študij in študij ostankov močno razlikujejo. Predstavljene študije ocenjujejo izločanje ostankov tkiva po injiciranju zdravila v ciljno vrsto z uporabo priporočene ali predlagane stopnje odmerka in poti uporabe, da bi določili, kdaj so parametri pod mejnimi vrednostmi ostankov. Študiji sta pokazali, da se meloksikam hitro izloča iz tkiva prašičev in v roku enega dneva injiciranja ostane pod mejnimi vrednostmi ostankov v večini tkiv. Načelo bioekvivalenčne študije pa je, da se krvne koncentracije določijo v določenem časovnem okviru in kritično vključujejo fazo absorpcije, da se določi ocena vrednosti  $C_{max}$  in AUC ob upoštevanju dejstva, da se ti dve vrednosti povezujeta s terapevtskih učinkom. V študiji izločanja ostankov so zabeležili, da se največja plazemska koncentracija pojavi 1 uro po drugem injiciranju zdravila  $^{14}C$ -Meloxicam 20 mg/ml in hitro upada s  $C_{max}$ , ki znaša 1730 ng ekvivalenta/ml, 1 uro po injiciranju in naslednjih 95 ur (časi vzorčenj niso navedeni). Stopnje koncentracij v tkivih so bile izpeljane iz vzorcev, pridobljenih po 4 urah in po 2, 4 in 8 dneh (študija odmerka 20 mg/ml) ali 1, 3 in 5 dni po zadnjem injiciranju (študija odmerka 40 mg/ml). Časovna razporeditev in razpršenost vzorčenja tkiva ne omogoča uporabe koncentracij ostankov tkiva kot nadomestka za plazemske koncentracije, s pomočjo katerih bi lahko podali oceno vrednosti  $C_{max}$  in AUC v krvi. Podatki izločanja ostankov po prvem vzorčenju (po 4 urah) nakazujejo, da se meloksikam hitreje absorbira pri injiciranju odmerka 40 mg/ml kot pri odmerku 20 mg/ml, ker so bile pri odmerku 40 mg/ml stopnje na mestu injiciranja nižje, stopnje v ledvicah pa višje. Čeprav so stopnje meloksikama v jetrih in mišičnem tkivu pri vzorčenju po 4 urah podobne za oba odmerka zdravila, to odraža eno časovno točko in ne dokazuje, da bodo plazemske koncentracije podobne v celotnem trajanju časovne krivulje koncentracij v krvi.

Predlagatelj prav tako ni pravilno pojasnil naslednjih točk: (i) vpliv uporabe različnih študij za primerjavo učinkov različnih odmerkov, (ii) izbira časovnih točk, ki niso skladne s fazo absorpcije in ne dokazujejo stopnje in obsega absorpcije, (iii) stabilnost podatkov glede na natančnost ocen, potrebnih za ustrezno primerjavo med različnima odmerkoma.

### **3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi**

#### **Uvod**

Zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in konje vsebuje 40 mg/ml meloksikama. V skladu s členom 13(3) je bila vloga predložena za generično hibridno vlogo, ker dovoljenje za zdravilo z enako koncentracijo meloksikama trenutno ne obstaja.

#### **Neposredna terapevtska korist**

Meloksikam je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) iz skupine oksikamov. Njegovo delovanje temelji na zaviranju sinteze prostaglandinov, zato deluje protivnetno, antioksidativno, analgetično in antipiretično. Deluje tudi antiendotoksično, saj zavira nastajanje tromboksana  $B_2$ , izzvano z vnosom endotoksina *E. coli* pri govedu, kravah v obdobju laktacije in prašičih.

- Pri govedu je predlagana indikacija za zmanjšanje kliničnih znakov pri akutnih okužbah dihal ob ustreznem antibiotičnem zdravljenju, za umirjanje driske v kombinaciji s peroralnim rehidracijskim zdravljenjem pri teletih, starejših od enega tedna, in mladih govedih, ki niso v obdobju laktacije, ter za pomožno zdravljenje akutnega mastitisa v kombinaciji z antibiotičnim zdravljenjem.
- Pri prašičih je predlagana indikacija za ublažitev ohromelosti in vnetja pri neinfekcijskih lokomotornih motnjah in za pomožno zdravljenje pri zdravljenju puerperalne septikemije ter toksemije (sindroma mastitisa, metritisa in agalaktije) ob ustreznem antibiotičnem zdravljenju.
- Pri konjih je predlagana indikacija za umirjanje vnetja in lajšanje bolečine pri akutnih ter kroničnih mišično-skeletnih obolenjih in za lajšanje s koliko povezane bolečine pri konjih.

Za to generično „hibridno“ vlogo so koristi ekstrapolirane iz podatkov o varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila Metacam 20 mg/ml. Pri konjih in govedu se vodna raztopina injicira intravensko, zato je mogoče bioekvivalenco sprejeti kot samoumevno. Vendar pri prašičih, pri katerih se zdravilo injicira intramuskularno, predlagatelj ni zagotovil zadostnih dokazov o relativni hitrosti in obsegu absorpcije, ki bi omogočali ekstrapolacijo podatkov o referenčnem zdravilu.

### **Ocena tveganja**

Čeprav obstaja teoretično tveganje za povečanje vnetja na mestu injiciranja zaradi povečane toničnosti odmerka 40 mg/ml v primerjavi z manjšo koncentracijo referenčnega zdravila, klinična opazovanja mesta injiciranja ter skupne in mikroskopske patologije, izvedene med študijo ostankov, poročajo, da so bili lokalni vnetni odzivi minimalni. Glavno preostalo tveganje je posledica negotovosti, ki izhaja iz pomanjkanja podatkov o farmakokinetičnem profilu in izpostavljenosti meloksikamu po intramuskularnem injiciranju 40 mg/ml testnega zdravila pri prašičih. Zaradi tega varnost in učinkovitost zdravila za prašiče ostajata neznani.

### **Vrednotenje razmerja med tveganji in koristmi**

Zaradi pomanjkanja ustreznih informacij o varnosti in učinkovitosti zdravila razmerje med tveganji in koristmi za prašiče ostaja nedoločeno.

### **Sklep**

Na osnovi predloženih podatkov in odgovorov na vprašanja je CVMP zaključil, da podatki za zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in konje niso v skladu z zahtevami Direktive 2001/82/ES in da razmerje med tveganji in koristmi trenutno ni ugodno.

## **Podlaga za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom za ciljne vrste prašičev**

Po preučitvi vseh predloženih podatkov je CVMP prišel do naslednjih zaključkov:

- Ker gre za generično „hibridno“ vlogo, bi bilo treba zaradi pomanjkanja drugih podatkov s pomočjo načel bioekvivalence določiti pričakovano varnost in učinkovitost zdravila z ekstrapolacijo predkliničnih in kliničnih podatkov o referenčnem zdravilu. Trenutne smernice o izvajanju bioekvivalenčnih študij (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) ne izvemajo potrebe po izvajanju bioekvivalenčnih študij *in vivo* za parenteralno injicirane raztopine, pri katerih je jakost zdravilne učinkovine drugačna od jakosti zdravilne učinkovine referenčnega zdravila, in dokazi navajajo, da ta sprememba lahko potencialno vpliva na hitrost in morda tudi obseg absorpcije.
- Podatki o izločanju ostankov ne zagotavljajo trdnih dokazov, ki bi omogočali kvantifikacijo kakršnekoli razlike v hitrosti in obsegu absorpcije meloksikama med zdravilom Melosolute 40 mg/ml in zdravilom Metacam 20 mg/ml ter s tem kvantifikacijo njegovega vpliva na klinično varnost in učinkovitost.

Podrobni podatki o ciljnih vrstah prašičev, predloženi kot podpora za vlogo, niso skladni s členom 13 Direktive 2001/82/ES in posledično ne izpolnjujejo meril za dovoljenje v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo za ciljne vrste prašičev. CVMP zato priporoča zavrnitev izdaje dovoljenja za promet za zdravilo Melosolute 40 mg/ml raztopina za injiciranje za ciljne vrste prašičev.

## **Priloga III**

### **Spremembe zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo**

Vse reference za ciljne vrste prašičev je treba odstraniti iz končne različice povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, kot je bilo dogovorjeno v postopku koordinacijske skupine.