

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsväg, sökande i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande	Namn	INN-namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsätt
Österrike	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Belgien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Tjeckien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Danmark	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Frankrike	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	Sökande	Namn	INN-namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsätt
Ungern	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Irland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Italien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Nederländerna	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Polen	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt
Spanien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	Sökande	Namn	INN-namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsätt
Storbritannien	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Tyskland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektionsvätska, lösning	40 mg/ml	Nötkreatur, svin och hästar	Nötkreatur och hästar – intravenöst Svin - intramuskulärt

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

1. Inledning

Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och hästar innehåller meloxicam som aktiv beståndsdel. Meloxicam är en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID) ur oxikamgruppen som verkar genom hämning av prostaglandinsyntesen och utövar därigenom antiinflammatoriska, antiexsudativa, analgetiska och antipyretiska effekter. Den har även antiendotoxiska egenskaper som hämmar produktionen av tromboxan B₂ inducerad av administreringen av *E. coli*-endotoxin till kalvar, lakterande kor och svin. Den aktiva substansen ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i Europeiska unionen genom det centraliserade godkännandeförfarandet, liksom nationellt, för användning hos nötkreatur, svin, hästar, hundar och katter. De föreslagna indikationerna hos nötkreatur, svin och hästar för Melosolute 40 mg/ml är identiska med de godkända indikationerna för referensprodukten, Metacam 20 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och hästar. Melosolute skiljer sig från referensprodukten genom en annan styrka av den aktiva substansen, meloxicam (40 mg/ml mot 20 mg/ml) och en annan koncentration av ett av hjälpämnen.

Sökanden lämnade in en ansökan om ett decentraliserat förfarande för Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och hästar. Detta är en hybridansökan som gjorts enligt artikel 13.3 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, och som hänvisar till den centralt godkända referensprodukten Metacam 20 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och hästar (EU/2/97/004). Referensmedlemsstaten är Nederländerna och 12 berörda medlemsstater ingår: Belgien, Danmark, Frankrike, Irland, Italien, Polen, Spanien, Storbritannien, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike.

Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning administreras intramuskulärt till svin, medan det administreras intravenöst till nötkreatur och hästar. Enighet uppnåddes enligt det decentraliserade förfarandet beträffande uppgifter som lämnats in till stöd för säkerhet och effekt för djurslagen nötkreatur och hästar. Det ska noteras att sökanden är befriad från kravet att tillhandahålla en in vivo-bioekvivalensstudie för nötkreatur och hästar enligt undantag 7.1.a i CVMP:s riktlinje om utförandet av bioekvivalensstudier för veterinärmedicinska läkemedel (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (bioekvivalensriktlinjen).

Potentiella allvarliga risker identifierades av Irland och Storbritannien under det decentraliserade förfarandet då de ansåg att bioekvivalensen mellan Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning och referensprodukten, Metacam 20 mg/ml injektionsvätska, lösning inte var tillräckligt påvisad för djurslaget svin, och inga andra tillfredsställande data hade lämnats in för att möjliggöra extrapolering av säkerhets- och effektuppgifter från referensprodukten för detta djurslag. Dessa frågor förblev olösta och därför inleddes en hänskjutning enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till CMD(v). De berörda medlemsstaterna lyckades inte nå enighet om läkemedlet, och därför hänsköts ärendet till CVMP den 29 juni 2012.

Denna hänskjutning enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG gjordes till följd av betänkligheter över att sökanden inte hade tillräckligt påvisat bioekvivalensen mellan Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning och referensprodukten, Metacam 20 mg/ml injektionsvätska, lösning för djurslaget svin, eller tillhandahållit annan tillräcklig motivering för att extrapolera referensproduktens data.

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. Bedömning av inlämnade data

För att bemöta de farhågor som hänskjutningsförfarandet tagit upp lade sökanden fram en motivering för utelämnandet av en bioekvivalensstudie för Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning och referensprodukten, Metacam 20 mg/ml injektionsvätska, lösning. Efter att ha beaktat de inlämnade uppgifterna drog kommittén följande slutsats om de frågor som tagits upp i anmälan från Nederländerna.

2.1. Bioekvivalens mellan testläkemedlet och originalläkemedlet

Kommittén övervägde huruvida testproduktens bioekvivalens med referensprodukten hos djurslaget svin hade bevisats, utifrån de tillgängliga uppgifterna. Detta är en generisk hybridansökan vid vilken sökanden extrapolerar förkliniska och kliniska uppgifter från referensprodukten Metacam 20 mg/ml. För att göra detta måste sökanden fastställa ett samband mellan test- och referensprodukter, och då produkten är systemiskt aktiv skulle antagandena bakom begreppet bioekvivalens medge detta. Detta är den standardmetod som tidigare tillämpats för intramuskulärt eller subkutant administrerade injektioner när koncentrationen av den aktiva substansen ändras, och det skulle vara möjligt och vetenskapligt giltigt för sökanden att utföra en jämförande farmakokinetisk studie för att jämföra formuleringen Melosolute 40 mg/ml med formuleringen Metacam 20 mg/ml. I de fall där det inte är möjligt eller vetenskapligt relevant att utföra en bioekvivalensstudie eller farmakokinetisk studie av halterna i blodet så måste alternativa sätt (såsom kliniska effektstudier) användas för att påvisa den terapeutiska ekvivalensen.

Sökanden ansåg att det inte var nödvändigt att bevisa bioekvivalens för denna hybridansökan utan att det bara behövdes en motivering av terapeutisk ekvivalens. Denna motivering bygger på följande argument:

- Den farmaceutiska likheten mellan formuleringarna Melosolute 40 mg/ml och Metacam 20 mg/ml. Testprodukten och referensprodukten är kvalitativt identiska vattenlösningar, som bara skiljer sig i koncentration av meloxicam och ett av hjälpämnen.
- Resthaltsstudier skulle räcka som ersättning för bioekvivalens med tanke på att resthalterna av meloxicam i lever och muskulatur var jämförbara vid provtagningspunkten efter 4 timmar, och eftersom samma karenstider gäller för Melosolute 40 mg/ml och Metacam 20 mg/ml så kommer de farmakokinetiska parametrarna att vara jämförbara.
- Även om formuleringarna inte var ekvivalenta så skulle inte bristen på bioekvivalens vara kliniskt relevant till följd av det breda terapeutiska fönstret. Detta har tidigare accepterats av kommittén för formuleringen Metacam 5 mg/ml.

CVMP erkände likheten mellan formuleringarna Melosolute 40 mg/ml och Metacam 20 mg/ml vad gäller deras hjälpämnen. Emellertid behöver också skillnaden i koncentration av den aktiva substansen beaktas. Enligt rapporter från litteraturen kan absorptionshastigheten för en substans öka vid minskad injektionsmängd och ökad koncentration. Detta stöds av fynden från bioekvivalensstudien mellan Metacam 5 mg/ml och Metacam 20 mg/ml som visade att C_{max} och AUC var högre för den högre koncentrationsformuleringen, och fynden från resthaltsstudier som tyder på en snabbare absorption från 40 mg/ml-produkten. Det noteras även att bioekvivalensriktlinjen inte medger något undantag från in vivo-studier för lösningar avsedda för parenteral injektion där det finns en skillnad i den aktiva substansens koncentration.

Sökanden har lämnat in en studie av resthaltseliminering utförd med Melosolute 40 mg/ml som bevis för den jämförande farmakokinetiska profilen mellan deras produkt och Metacam 20 mg/ml. CVMP accepterar inte att jämförelsen av resthalter från två olika produkter vid en enda tidpunkt gör att

slutsatser kan dras om blodkoncentrationens tidsprofil, eller att studierna ger en exakt uppskattning av relativ biotillgänglighet.

Ingen ökning av absorptionshastigheten/absorptionsgraden har kvantifierats för Melosolute 40 mg/ml i en jämförande farmakokinetisk studie med referensprodukten, och detta kan ha följder för djurslagets säkerhet.

Sammanfattningsvis är inte sökandens argument väl underbyggda. Detta är en hybridansökan och kraven skiljer sig från kraven för en generisk produkt eftersom testformuleringen innehåller en ökad koncentration av den aktiva substansen jämfört med referensformuleringen. I detta fall skulle principerna om bioekvivalens behöva tillämpas för att extrapolera säkerhets- och effektuppgifterna från referensprodukten. Den relevanta riktlinjen medger inget undantag från behovet att utföra bioekvivalensstudier in vivo för parenteralt administrerade lösningar när styrkan för den aktiva substansen skiljer sig från den för referensprodukten, och fynden tyder på att denna förändring faktiskt skulle kunna påverka absorptionshastigheten och eventuellt absorptionsgraden. Sökanden skulle ha lämnat in en jämförande farmakokinetisk studie av halterna i blodet mellan Melosolute 40 mg/ml och referensprodukten. Detta är den norm som vanligen begärs av sökande som försöker ändra styrkan för en injicerbar formulering (utom för intravenös administrering). I brist på en sådan studie ger inte uppgifterna om resthaltseliminering några säkra bevis som möjliggör kvantifieringen av en eventuell skillnad i absorptionshastighet och absorptionsgrad för meloxicam mellan Melosolute 40 mg/ml och Metacam 20 mg/ml, och det är därför inte möjligt att fastställa dess effekt på klinisk säkerhet och effekt. Sökanden har därför inte lämnat in tillräckliga data från svin för att säkerhets- och effektuppgifterna ska kunna extrapoleras från produkten Metacam 20 mg/ml och för att detta djurslag ska kunna ingå i produktinformationen.

2.2. Relevansen av resultaten från en studie av resthaltseliminering för påvisandet av bioekvivalens

Kommittén övervägde huruvida resultaten från en studie av resthaltseliminering kan användas istället för data från en bioekvivalensstudie.

I CVMP:s frågelista ombads sökanden ta upp (i) effekten av jämförelsen av resultat från separat utförda studier, (ii) den effekt som antalet provtagna djur har på resultatens tillförlitlighet (med hänsyn tagen till att de pivotala parametrarnas test/referens-kvot för en standardmässig bioekvivalensstudie måste hamna inom fördefinierade statistiska gränser), (iii) tiden för och antalet provtagningstillfällen, och dess samband med karakteriseringen av absorptionshastighet och absorptionsgrad, samt (iv) i vilket samband meloxicam-koncentrationerna i de provtagna vävnaderna (lever, njure, muskel och injektionsstället) står till plasmafarmakokinetik.

I. Effekten av jämförelsen av resultat från separat utförda studier

Sökanden har lämnat in referenser som i stort sett visar jämförbara farmakokinetiska uppgifter från studier som har utförts vid olika tillfällen. Vissa skillnader i de farmakokinetiska parametrarna förklaras med olika storlek/ålder hos djuret. För att ett generiskt läkemedel/hybridläkemedel ska godkännas där syftet med studien är att visa eventuella formuleringseffekter förväntas det att jämförande farmakokinetiska data samlas in från en enda studie med kontrollerade studieförhållanden (t.ex. provtagningsmetoder, analytiska metoder, homogen djurgrupp) för att minimera andra variabelers effekter. De inlämnade uppgifterna är inte tillräckliga för att garantera att studieförhållandena har en försumbar påverkan på uppgifterna till den nivå som krävs för denna typ av regulatorisk ansökan.

II. Den effekt som antalet provtagna djur har på resultatens tillförlitlighet (med hänsyn tagen till att de pivotala parametrarnas test/referens-kvot för en standardmässig bioekvivalensstudie måste hamna inom fördefinierade statistiska gränser).

Sökanden kommenterade inte den konfidensnivå som kan uppnås med resultaten av resthaltsstudien. Antalet djur i var och en av resthaltsstudierna var inte tillräckligt för att uppnå den nödvändiga precisionen. Detta framgick av variabiliteten i de visade uppgifterna, vilket omnämndes av sökanden.

III. Tiden för och antalet provtagningstillfällen, och dess samband med karakteriseringen av absorptionshastighet och absorptionsgrad samt IV. Meloxicam-koncentrationerna i de provtagna vävnaderna (lever, njure, muskel och injektionsstället) och deras samband med plasmafarmakokinetik.

Dessa punkter togs upp tillsammans. Sökanden accepterade att tiden för och antalet provtagningstillfällen som behövs för bioekvivalens- och resthaltselimineringstudier är mycket olika, enligt de respektive riktlinjerna. Sökanden påstår dock att meloxicam har en mycket snabb distribution från det intramuskulära injektionsstället in i det allmänna blodomloppet och att det därefter sker en mycket snabb eliminering från vävnader som lever, njure och muskulatur med hänsyn tagen till den identiska halveringstiden för eliminering hos svin efter intravenös eller intramuskulär administrering, vilket motiverar kravet på undantag för en bioekvivalensstudie hos svin utifrån resultaten från studien av resthaltseliminering i jämförelse med produkten Metacam 20 mg/ml.

CVMP anser att syftet och utformningen av bioekvivalens- och resthaltsstudier skiljer sig mycket åt. De framlagda studierna utvärderar elimineringen av vävnadsrester efter att produkterna administrerats till djurslaget med hjälp av den rekommenderade eller föreslagna doseringshastigheten och administreringsvägen, i avsikt att avgöra när dessa hamnar under gränsvärdena för högsta tillåtna resthalter. Båda studierna visade att meloxicam elimineras snabbt från vävnaderna i svin, och hamnar under gränsvärdena för högsta tillåtna resthalter i de flesta vävnader inom en dag efter administreringen. Emellertid är principen i en bioekvivalensstudie att blodkoncentrationer bestäms över ett visst tidsintervall och särskilt omfattar absorptionsfasen för att få en uppskattning av C_{max} och AUC underförstått att dessa överensstämmer med den terapeutiska effekten. Det noteras att den maximala plasmakoncentrationen uppnåddes 1 timme efter den andra administreringen i resthaltselimineringstudien med ^{14}C -Meloxicam 20 mg/ml och snabbt sjönk från ett C_{max} på 1 730 ng motsvarande/ml vid 1 timme efter administreringen och de efterföljande 95 timmarna (inga provtagningpunkter angavs). Vävnadskoncentrationerna hämtades från prov som tagits 4 timmar och 2, 4 och 8 dagar (20 mg/ml-studien) eller 1, 3 och 5 dagar efter avslutande administrering (40 mg/ml-studien). Tiden för vävnadsprovtagning och hur sällan det utförs gör att resthaltskoncentrationer i vävnad inte kan användas istället för plasmanivåer som skulle göra det möjligt att uppskatta blodets C_{max} och AUC. Meloxicam verkade tas upp snabbare från 40 mg/ml injektionsstället jämfört med 20 mg/ml, vilket framgick av uppgifterna om resthaltseliminering vid den första (vid 4 timmar) provtagningstidpunkten, då halterna vid injektionsstället var lägre och halterna i njurarna högre för formuleringen 40 mg/ml. Även om samma halter av meloxicam förekommer i muskulatur och lever för båda produkterna vid provtagningen efter 4 timmar, återspeglar detta en enda tidpunkt och ger ingen indikation på huruvida halterna i plasma skulle överensstämma under blodkoncentrationens hela tidskurva.

Sammanfattningsvis tog inte sökanden upp följande punkter i tillräcklig grad: (i) effekten av användning av olika studier för att jämföra formuleringseffekter, (ii) valet av tidpunkter som inte stämmer med absorptionsfasen och inte visar absorptionshastighet och absorptionsgrad (iii) grovheten i uppgifterna jämfört med de exakta uppskattningar som krävs för korrekta jämförelser mellan formuleringar.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och hästar innehåller meloxicam 40 mg/ml. Ansökan lämnades in som en generisk hybridansökan enligt artikel 13.3, då det för närvarande saknas en godkänd produkt med samma koncentration av meloxicam.

Direkt behandlingsnytta

Meloxicam är en NSAID ur oxikamgruppen som verkar genom att hämma prostaglandinsyntesen, och därigenom utövar antiinflammatoriska, antiexsudativa, analgetiska och antipyretiska effekter. Det har även antiendotoxiska egenskaper som hämmar produktionen av tromboxan B₂ inducerad av administreringen av *E. coli*-endotoxin till kalvar, lakterande kor och svin.

- Hos nötkreatur ska de föreslagna indikationerna användas för akut luftvägsinfektion med lämplig antibiotikabehandling för att minska de kliniska symtomen; för diarré i kombination med oral rehydreringsbehandling för att minska de kliniska symtomen hos kalvar som är över 1 vecka gamla och yngre icke lakterande nötkreatur, samt för adjuvant behandling vid behandlingen av akut mastit, i kombination med antibiotikabehandling.
- Hos svin ska de föreslagna indikationerna användas för icke-infektiösa störningar i rörelseapparaten för att minska symtomen av förlamning och inflammation, och för adjuvant behandling vid behandlingen av puerperal septikemi och toxinemi (mastit-metrit-agalakti-syndrom) med lämplig antibiotikabehandling.
- Hos hästar ska de föreslagna indikationerna användas för inflammationslindring och smärtlindring vid både akuta och kroniska muskuloskeletal sjukdomstillstånd och för smärtlindring i samband med kolik hos hästar.

För denna generiska hybridansökan extrapoleras nyttan från säkerhets- och effektuppgifterna för referensprodukten, Metacam 20 mg/ml. Hos hästar och nötkreatur administreras vattenlösningarna intravenöst, varför bioekvivalensen kan accepteras som självklar. Hos svin administreras dock produkten intramuskulärt, och sökanden har inte tillhandahållit tillräckliga bevis för relativ absorptionshastighet och absorptionsgrad för att uppgifterna ska kunna extrapoleras från referensprodukten.

Riskbedömning

Även om det finns en teoretisk risk för ökad inflammation på injektionsstället till följd av ökad tonus vid formuleringen 40 mg/ml jämfört med referensproduktens lägre koncentration, visade kliniska observationer på injektionsstället och grov och mikroskopisk patologi utförda under resthaltsstudien att de lokala inflammationsreaktionerna var minimala. Den främsta återstående risken beror på osäkerheten till följd av avsaknaden av data om den farmakokinetiska profilen och exponeringen för meloxicam efter att testprodukten 40 mg/ml injicerats intramuskulärt hos svin. Därför är produktens säkerhet och effekt hos svin fortfarande okända.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Nytta-riskförhållandet för svin är ännu inte avgjort i frånvaro av tillräcklig information om produktens säkerhet och effekt.

Slutsatser

Baserat på de framlagda uppgifterna och svaren på frågorna drog CVMP slutsatsen att uppgifterna för Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och hästar inte uppfyllde kraven i direktiv 2001/82/EG, och att nytta-riskförhållandet för närvarande inte är gynnsamt med tanke på de föreslagna indikationerna när det gäller djurslaget svin.

Skäl till avslag på ansökan om godkännande för försäljning för djurslaget svin

Efter att ha bedömt samtliga inlämnade data drog CVMP följande slutsatser:

- Eftersom detta är en generisk hybridansökan, och i avsaknad av andra data, så skulle principerna om bioekvivalens behöva tillämpas för att bestämma produktens förväntade säkerhet och effekt genom extrapolering av de prekliniska och kliniska uppgifterna från referensprodukten. Den aktuella riktlinjen om utförandet av bioekvivalensstudier (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) medger inget undantag från behovet att utföra bioekvivalensstudier in vivo för parenteralt administrerade lösningar när styrkan för den aktiva substansen skiljer sig från den för referensprodukten, och fynden tyder på att denna förändring faktiskt skulle kunna påverka absorptionshastighet och eventuellt absorptionsgrad.
- Uppgifterna om resthaltseliminering gav inte några säkra bevis som gör det möjligt att kvantifiera en eventuell skillnad i absorptionshastighet och absorptionsgrad för meloxicam mellan Melosolute 40 mg/ml och Metacam 20 mg/ml, och det är därför inte möjligt att fastställa dess effekt på klinisk säkerhet och effekt.

De närmare uppgifter om djurslaget svin som lämnades in till stöd för ansökan överensstämmer inte med artikel 13 i direktiv 2001/82/EG, och uppfyller därför inte kriterierna för godkännande vad gäller säkerhet och effekt för djurslaget svin. Därför rekommenderar CHMP att ansökan om godkännande för försäljning avslås för Melosolute 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för djurslaget svin.

Bilaga III

Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumé, märkning och bipacksedel

Alla referenser till djurslaget svin ska tas bort från de slutliga versionerna av produktresumén, märkningen och bipacksedeln, vilket överenskoms under förfarandet i samordningsgruppen.