

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimestä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja hakijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Itävalta	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Belgia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Tšekki	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Tanska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Ranska	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Saksa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Unkari	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Irlanti	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Italia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Alankomaat	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Puola	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen
Espanja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevoset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Saksa	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Injektioneste, liuos	40 mg/ml	Naudat, siat ja hevokset	Naudat ja hevoset – laskimoon Siat – lihakseen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan epäämiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Melosolute 40 mg/ml solution for injection -lääkevalmistetta

1. Johdanto

Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses -lääkevalmiste sisältää meloksikaamia vaikuttavana aineena. Meloksikaami on oksikaamien ryhmään kuuluva tulehduskipulääke, joka vaikuttaa estämällä prostaglandiinin synteesiä. Tämä lievittää tulehdusta, vähentää eksudaatiota ja kipua sekä alentaa kuumetta. Meloksikaamilla on myös antiendotoksisia ominaisuuksia, jotka estävät *E. coli* -endotoksiinin indusoiman tromboksaani B₂:n tuotannon vasikoilla, lypsylehmillä ja sioilla. Vaikuttava aine kuuluu eläinlääkevalmisteisiin, jotka on tällä hetkellä hyväksytty Euroopan unionissa keskitetyn hyväksymismenettelyn ja kansallisen menettelyn kautta käytettäväksi nautojen, sikojen, hevosten, koirien ja kissojen hoitoon. Melosolute 40 mg/ml -lääkevalmisteen ehdotetut käyttöaiheet naudoille, sioille ja hevosille ovat samat kuin vertailuvalmisteen (Metacam 20 mg/ml -injektioneste, liuos naudoille, sioille ja hevosille) käyttöaiheet. Melosolute eroaa vertailuvalmisteesta siten, että sen vaikuttavan aineen, meloksikaamin, vahvuus on eri (40 mg/ml vs. 20 mg/ml) ja yhden apuaineen pitoisuus on eri.

Hakija toimitti Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses -valmisteesta myyntilupahakemuksen hajautettua menettelyä varten. Hakemus on direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 13 artiklan 3 kohdan mukainen sekamuotoinen hakemus, jossa viitataan keskitetysti hyväksyttyyn Metacam 20 mg/ml injektioneste, liuos, naudoille, sioille ja hevosille -valmisteeseen (EU/2/97/004). Viitejäsenvaltio on Alankomaat, ja 12 asianosaista jäsenvaltiota ovat Belgia, Espanja, Irlanti, Italia, Itävalta, Puola, Ranska, Saksa, Tanska, Tšekki, Unkari ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Melosolute 40 mg/ml solution for injection -valmiste annetaan sioille lihakseen, mutta naudoille ja hevosille se annetaan laskimoon. Hajautetussa menettelyssä sovittiin siitä, mitä tietoja on toimitettava valmisteen turvallisuuden ja tehon tukemiseksi nautojen ja hevosten osalta. Todettakoon, että nautojen ja hevosten osalta hakija on vapautettu biologisen samanarvoisuuden *in vivo* -tutkimuksen toimittamisesta. Tämä perustuu eläinlääkevalmisteiden biologisen samanarvoisuuden tutkimusten toteuttamista koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden 7.1.a kohtaan (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (biologista samanarvoisuutta koskevat ohjeet).

Irlanti ja Yhdistynyt kuningaskunta havaitsivat mahdollisia vakavia riskejä hajautetun menettelyn aikana, sillä ne katsoivat, ettei Melosolute 40 mg/ml solution for injection -valmisteen ja vertailuvalmisteen (Metacam 20 mg/ml -injektioneste, liuos) biologista samanarvoisuutta ollut osoitettu riittävästi sikojen osalta, eikä muita sellaisia hyväksyttäviä tietoja, joiden perusteella vertailuvalmisteen turvallisuus- ja tehotiedot olisi voitu ekstrapoloida tähän kohde-eläinlajiin, ollut toimitettu. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistua, ja direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan mukainen menettely asian siirtämisestä keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMD(v)) käsiteltäväksi aloitettiin. Jäsenvaltiot eivät päässeet valmisteesta sopimukseen, joten asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsiteltäväksi 29. kesäkuuta 2012.

Tämä direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukainen menettely aloitettiin, koska hakija ei ollut osoittanut Melosolute 40 mg/ml solution for injection -valmisteen ja vertailuvalmisteen (Metacam 20 mg/ml -injektioneste, liuos) välistä biologista samanarvoisuutta hyväksyttävästi sikojen osalta tai toimittanut muita hyväksyttäviä perusteluja, joiden perusteella tiedot olisi voitu ekstrapoloida vertailuvalmisteesta.

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. Toimitettujen tietojen arviointi

Vastatakseen menettelyssä käsiteltäviin huolenaiheisiin hakija esitti perustelut Melosolute 40 mg/ml solution for injection -valmisteen ja vertailuvalmisteen (Metacam 20 mg/ml -injektioneste, liuos) biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen puuttumiselle. Toimitettujen tietojen perusteella komitea teki jäljempänä olevat päätelmät Alankomailta saadussa ilmoituksessa esitetyistä huolenaiheista.

2.1. Testivalmisteen ja alkuperäisvalmisteen välinen biologinen samanarvoisuus

Komitea arvioi, oliko testivalmisteen ja vertailuvalmisteen välinen biologinen samanarvoisuus osoitettu sikojen osalta käytettävissä olevien tietojen perusteella.

Kyseessä on rinnakkaisvalmistetta koskeva sekamuotoinen hakemus, jossa hakija ekstrapoloi vertailuvalmistetta (Metacam 20 mg/ml) koskevia prekliinisiä ja kliinisiä tietoja. Tätä varten hakijan on määritettävä testi- ja vertailuvalmisteiden välinen yhteys, ja koska valmiste vaikuttaa systeemisesti, se on mahdollista biologisen samanarvoisuuden käsitettä koskevien taustaoletusten perusteella. Tämä on vakiintunut toimintatapa, jota on sovellettu aiemmin lihakseen tai ihon alle annettavien injektioiden yhteydessä, kun vaikuttavan aineen pitoisuus on muuttunut. Hakija voisi tehdä vertailevan farmakokineettisen tutkimuksen, jossa Melosolute 40 mg/ml -valmistetta verrattaisiin Metacam 20 mg/ml -valmisteseen. Tämä olisi myös tieteellisesti validia. Jos lääkeaineen pitoisuutta veressä käsittelevän biologisen samanarvoisuuden tai farmakokineettisen tutkimuksen toteuttaminen ei ole mahdollista, hoidollinen samanarvoisuus on osoitettava vaihtoehtoisten keinojen (kuten kliinisten päätetapahtumatutkimusten) avulla.

Hakija ei pitänyt biologisen samanarvoisuuden tutkimusta tarpeellisena tämän sekamuotoisen hakemuksen osalta, vaan katsoi hoidollista samanarvoisuutta koskevien perustelujen riittävän. Perusteluina käytettiin seuraavia argumentteja:

- Melosolute 40 mg/ml -valmisteen ja Metacam 20 mg/ml -valmisteen farmaseuttinen samanlaisuus. Testi- ja vertailuvalmisteet ovat laadullisesti samanlaisia vesiliuoksia, jotka eroavat toisistaan ainoastaan meloksikaamin pitoisuuden ja yhden apuaineen osalta.
- Lääkeainejäämatutkimukset riittävät korvaamaan biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen, koska meloksikaamijäämät maksassa ja lihaksissa olivat verrattavissa aikapisteessä 4 h ja koska Melosolute 40 mg/ml -valmisteen ja Metacam 20 mg/ml -valmisteen varoajat ovat samat. Näin ollen farmakokineettiset parametrit ovat vertailukelpoiset.
- Vaikka valmisteet eivät olisi samanarvoisia, biologisen samanarvoisuuden puute ei olisi kliinisesti merkittävää laajan terapeuttisen leveyden vuoksi. Komitea oli hyväksynyt tämän näkemyksen aiemmin Metacam 5 mg/ml -valmisteen osalta.

Eläinlääkekomitea hyväksyi väitteen Melosolute 40 mg/ml -valmisteen ja Metacam 20 mg/ml -valmisteen koostumuksen samanlaisuudesta niiden apuaineiden osalta. Myös vaikuttavan aineen eri pitoisuus on kuitenkin otettava huomioon. Kirjallisuudesta peräisin olevien raporttien mukaan aineen imeytymisnopeus saattaa lisääntyä pienemmän injektio-tilavuuden ja suuremman pitoisuuden yhteydessä. Tätä tukevat Metacam 5 mg/ml- ja Metacam 20 mg/ml -valmisteiden välisen biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta saatu näyttö, joka osoitti, että pitoisuudeltaan vahvemman valmisteen $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat suurempia, sekä lääkeainejäämiä koskevien tutkimusten tulokset, joiden mukaan 40 mg/ml -valmiste imeytyi nopeammin. On myös todettava, että biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaan *in vivo* -tutkimusta ei voi jättää tekemättä parenteraalisten injektioiden osalta, jos vaikuttavan aineen pitoisuus on eri.

Hakija on toimittanut Melosolute 40 mg/ml -valmisteesta tehdyn lääkeainejäämätutkimuksen osoitukseksi siitä, että sen valmisteen ja Metacam 20 mg/ml -valmisteen farmakokineettiset profiilit ovat rinnastettavissa toisiinsa. Eläinlääkekomitea katsoo, ettei valmisteiden pitoisuus-aikaprofiilista voida tehdä päätelmiä vertaamalla kahden eri valmisteen jäämiä yhdessä aikapisteessä ja ettei suhteellista biologista hyötyosuutta voida arvioida täsmällisesti näiden tutkimusten perusteella.

Melosolute 40 mg/ml -valmisteen imeytymisnopeutta/määrää ei ole määritetty vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa vertailuvalmisteeseen nähden, millä voi olla seurauksia kohde-eläinlajin turvallisuuden kannalta.

Hakija ei siis ole perustellut argumenttejaan riittävästi. Kyseessä on sekamuotoinen hakemus, johon sovelletaan eri vaatimuksia kuin rinnakkaisvalmisteeseen sen vuoksi, että vaikuttavan aineen pitoisuus testivalmisteessa on suurempi kuin vertailuvalmisteessä. Tässä tapauksessa on sovellettava biologisen samanarvoisuuden periaatteita, jotta vertailuvalmisteen turvallisuus- ja tehotietojen ekstrapolointi olisi mahdollista. Asiaa koskevien ohjeiden mukaan biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia *in vivo* ei voida jättää tekemättä parenteraalisesti annettavien liuosten osalta, kun vaikuttavan aineen vahvuus on eri kuin vertailuvalmisteen ja kun saatavilla on näyttöä siitä, että tämä muutos saattaa vaikuttaa imeytymisen nopeuteen ja mahdollisesti myös määrään. Hakijan olisi pitänyt toimittaa lääkeainepitoisuuksia veressä vertaileva farmakokineettinen tutkimus Melosolute 40 mg/ml -valmisteesta ja vertailuvalmisteesta. Tätä on yleensä edellytetty hakijoilta, joiden hakemus koskee (muuta reittiä kuin laskimon kautta) injektoitavan valmisteen vahvuuden muuttamista. Koska tällaista tutkimusta ei nyt ole, lääkeainejäämiä koskevista tiedoista ei saada vankkaa näyttöä, jonka perusteella meloksikaamin imeytymisnopeuden ja -määrän erot voitaisiin määrittää Melosolute 40 mg/ml -valmisteen ja Metacam 20 mg/ml -valmisteen osalta, joten myöskään niiden vaikutusta kliiniseen turvallisuuteen ja tehoon ei voida määrittää. Hakija ei siis ole toimittanut hyväksyttäviä tietoja sioista Metacam 20 mg/ml -valmisteen turvallisuus- ja tehotietojen ekstrapoloimiseksi, jotta tämä eläinlaji voitaisiin lisätä valmistetietoihin.

2.2. Lääkeainejäämätutkimuksen tulosten merkityksellisyys osoituksena biologisesta samanarvoisuudesta

Komitea arvioi, voidaanko biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta saatavat tiedot korvata lääkeainejäämätutkimuksen tuloksilla.

Eläinlääkekomitean laatimassa kysymysluettelossa hakijaa pyydettiin käsittelemään seuraavia seikkoja: i) erikseen toteutettujen tutkimusten tulosten vertailun vaikutus, ii) näytteenottoon käytettyjen eläinten määrän vaikutus tulosten luotettavuuteen (kun otetaan huomioon, että biologisen samanarvoisuuden vakiotutkimuksessa testi- ja vertailuvalmisteen keskeisten parametrien suhteen on asetettava ennalta määritettyihin tilastollisiin rajoihin), iii) näytteenoton aikapisteet ja lukumäärä sekä niiden vaikutus imeytymisnopeuden ja -määrän luonnehtimiseen ja iv) kudospäytteen (maksa, munuaiset, lihakset ja pistoskohta) meloksikaamipitoisuudet ja niiden suhde farmakokinetiikkaan plasmassa.

I. Erikseen toteutettujen tutkimusten tulosten vertailun vaikutus

Hakija on toimittanut kirjallisuusviitteitä, jotka yleisesti ottaen osoittavat, että eri aikoina toteutetuista tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot ovat vertailukelpoisia. Jotkin farmakokineettisten parametrien erot liittyvät siihen, että eläin on ollut erikokoinen tai -ikäinen. Rinnakkaisvalmisteen / sekamuotoisen valmisteen hyväksymismenettelyssä tutkimuksen tarkoituksena on kuitenkin osoittaa mahdolliset koostumukseen liittyvät vaikutukset, ja tällöin odotetaan, että vertailevia farmakokineettisiä tietoja kerätään yhdestä valvotuissa olosuhteissa (esimerkiksi näytteenottomenetelmät, analyysimenetelmät, yhtenäinen eläinryhmä) toteutetusta tutkimuksesta, jotta muiden muuttujien vaikutus voidaan minimoida. Toimitetut tiedot eivät riitä varmistamaan, että tutkimusolosuhteiden

vaikutus tietoihin on niin vähäinen kuin tämältyyppisessä säätelymenettelyssä toimitettavilta tiedoilta edellytetään.

II. Näytteenottoon käytettyjen eläinten määrän vaikutus tulosten luotettavuuteen (kun otetaan huomioon, että biologisen samanarvoisuuden vakiotutkimuksessa testi- ja vertailuvalmisteen keskeisten parametrien suhteen on asetettava ennalta määritettyihin tilastollisiin rajoihin)

Hakija ei kommentoinut lääkeainejäämätutkimuksen tuloksista saatavaa luottamustasoa. Kummassakin lääkeainejäämätutkimuksessa oli liian vähän eläimiä vaaditun tarkkuuden saavuttamiseksi. Tämä ilmeni tiedoissa näkyvästä vaihtelevuudesta, johon hakija viittasi.

III. Näytteenoton aikapisteet ja lukumäärä sekä niiden vaikutus imeytymisnopeuden ja -määrän luonnehtimiseen ja IV. Kudosnäytteiden (maksa, munuaiset, lihakset ja pistoskohta) meloksikaamipitoisuudet ja niiden suhde farmakokinetiikkaan plasmassa

Näitä seikkoja käsiteltiin yhdessä. Hakija hyväksyi sen, että biologisen samanarvoisuuden tutkimuksissa ja lääkeainejäämätutkimuksissa edellytetään eri määrä eri aikapisteissä otettuja näytteitä asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Hakija kuitenkin esittää, että meloksikaami jakautuu lihaksensisäisestä pistoskohdasta erittäin nopeasti verenkiertoon ja vastaavasti eliminoituu hyvin nopeasti maksan, munuaisten ja lihasten kaltaisista kudoksista, kun otetaan huomioon, että sioilla eliminaation puoliintumisaika on identtinen annettaessa valmistetta laskimoon tai lihakseen. Tällä hakija perustelee sitä, ettei valmisteesta tehty biologisen samanarvoisuuden tutkimusta sioilla; sen sijaan käytettiin tuloksia lääkeainejäämätutkimuksesta, jossa valmistetta verrattiin Metacam 20 mg/ml -valmisteeseen.

Eläinlääkekomitea katsoo, että biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen ja lääkeainejäämätutkimuksen tarkoitus ja tutkimusasetelma ovat hyvin erilaiset. Esitetyissä tutkimuksissa arvioidaan lääkeainejäämien poistumista kudoksista sen jälkeen, kun valmisteita oli annettu kohde-eläinlajeille suosituksen tai ehdotuksen mukainen annos suositellun tai ehdotetun antoreitin kautta, ja tutkimuksissa pyrittiin määrittämään se ajankohta, jolloin jäämien määrä on pienempi kuin suurin sallittu pitoisuus (MRL-arvo). Molemmat tutkimukset osoittivat, että meloksikaami eliminoituu nopeasti sian kudoksista: useimmissa kudoksissa sen määrä on MRL-arvoa pienempi vuorokauden kuluttua lääkkeen antamisesta. Biologisen samanarvoisuuden tutkimuksessa periaatteena on kuitenkin määrittää lääkeaineen pitoisuus veressä tietyn aikavälin kuluessa. On tärkeää, että siihen sisältyy imeytymisvaihe, jotta estimaatti C_{max} - ja AUC-arvoista voidaan johtaa tiedostaen, että ne korreloivat hoidon vaikutuksen kanssa. Todettakoon, että lääkeainejäämätutkimuksessa huippupitoisuus plasmassa saavutettiin tunnin kuluttua toisesta antokerrasta. Tutkimuksessa käytettiin ^{14}C -leimattua meloksikaamia (20 mg/ml), ja sen pitoisuus pieneni nopeasti C_{max} -arvosta 1 730 ng/ml (ekvivalentti) tunnin kuluttua antamisesta ja seuraavien 95 tunnin kuluessa (näytteenottoaikoja ei ilmoitettu). Kudospitoisuudet johdettiin näytteistä, jotka otettiin neljän tunnin sekä kahden, neljän ja kahdeksan päivän (20 mg/ml -tutkimus) tai yhden, kolmen ja viiden päivän kuluttua viimeisestä antokerrasta (40 mg/ml -tutkimus). Näytteenoton ajoituksen ja kudosnäytteiden vähäisyyden vuoksi kudosten lääkeainejäämäpitoisuuksilla ei voida korvata plasmapitoisuuksia, joiden avulla veren C_{max} - ja AUC-arvot voitaisiin arvioida. Meloksikaami vaikutti imeytyvän pistoskohdasta nopeammin 40 mg/ml -valmisteesta kuin 20 mg/ml -valmisteesta, mihin myös lääkeainejäämiä koskevat tiedot viittasivat ensimmäisen näytteen aikapisteessä (4 h); tällöin pitoisuudet pistoskohdassa olivat pienempiä ja pitoisuudet munuaisissa suurempia 40 mg/ml -valmisteen osalta. Vaikka meloksikaamipitoisuudet maksassa ja lihaskudoksessa ovat samankaltaiset neljän tunnin aikapisteessä molempien valmisteiden osalta, tämä kuvastaa kuitenkin vain yhden aikapisteen tilannetta, eikä sen perusteella voida päätellä, pysyisivätkö plasmapitoisuudet samoina veren pitoisuus-aikakäyrän aikana.

Hakija ei käsitellyt seuraavia seikkoja asianmukaisesti: i) eri tutkimusten käytön vaikutus valmisteiden vaikutusten vertailuun, ii) valitut aikapisteet, jotka eivät ole yhdenmukaisia imeytymisvaiheen kanssa

eivätkä siten tarjoa näyttöä imeytymisen nopeudesta ja määrästä, iii) tietojen yksityiskohtaisuus valmisteiden täsmällisen vertailun edellyttämien estimaattien tarkkuuteen nähden.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Johdanto

Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses -valmiste sisältää meloksikaamia 40 milligrammaa millilitrassa. Hakemus toimitettiin 13 artiklan 3 kohdan mukaisena rinnakkaisvalmistetta koskevana sekamuotoisena hakemuksena, koska tällä hetkellä ei ole hyväksyttyä valmistetta, joka sisältäisi saman määrän meloksikaamia.

Suorat hoidolliset hyödyt

Meloksikaami on oksikaameihin kuuluva tulehduskipulääke, joka vaikuttaa estämällä prostaglandiinin synteesiä, mikä lievittää tulehdusta, vähentää eksudaatiota ja kipua sekä alentaa kuumetta. Sillä on myös antiendotoksisia ominaisuuksia, jotka estävät *E. coli* -endotoksiinin indusoiman tromboksaani B₂:n tuotannon vasikoilla, lypsylehmillä ja sioilla.

- Naudoille ehdotetut käyttöaiheet ovat akuuttien hengitystieinfektioiden hoito asianmukaisen antibiootihoidon kanssa kliinisten oireiden lievittämiseksi, ripulin hoito yhdessä suun kautta annettavan nestehoidon kanssa yli viikon ikäisten vasikoiden ja hiehojen kliinisten oireiden lievittämiseksi sekä akuutin utaretulehduksen hoito antibiootihoidon lisänä.
- Sioille ehdotetut käyttöaiheet ovat muiden kuin infektiivisten liikuntaelinsairauksien hoito ontumisen ja tulehduksen oireiden lievittämiseksi sekä porsimisen jälkeisen verenmyrkytyksen ja toksemian (maitokuume, MMA-oireyhtymä) hoito asianmukaisen antibiootihoidon lisänä.
- Hevosille ehdotetut käyttöaiheet ovat tulehduksen ja kivun lievittäminen akuuteissa ja kroonisissa lihasten ja luuston sairauksissa sekä koliikkiin liittyvän kivun lievittäminen.

Tätä rinnakkaisvalmistetta koskevaa sekamuotoista hakemusta varten hyödyt on ekstrapoloitu vertailuvalmisteen (Metacam 20 mg/ml) turvallisuus- ja tehotiedoista. Hevosille ja nadoille vesiliuosta annetaan laskimoon, joten biologista samanarvoisuutta voidaan pitää itsestään selvänä. Sioille valmistetta annetaan kuitenkin lihakseen, eikä hakija ole toimittanut riittävää näyttöä imeytymisen suhteellisesta nopeudesta ja määrästä, jotta tiedot olisi voitu ekstrapoloida vertailuvalmisteesta.

Riskien arviointi

Vaikka on olemassa teoreettinen riski pistoskohdan tulehtumisesta, koska 40 mg/ml -valmisteen toonisuus on suurempi siihen nähden, että vertailuvalmisteen pitoisuus on pienempi, pistoskohdasta tehty kliiniset havainnot sekä lääkeainejäämätutkimuksen aikana tehty makroskooppiset ja mikroskooppiset patologiset tutkimukset viittavat siihen, että paikalliset tulehdusvasteet olivat minimaalisia. Keskeisin jäljelle jäävä riski liittyy epätietoisuuteen, joka syntyy siitä, että tiedot testivalmisteen farmakokineettisestä profiilista ja sikojen altistumisesta meloksikaamille lihakseen annettavan pistoksen (40 mg/ml) jälkeen puuttuvat. Näin ollen ei tiedetä, onko valmiste turvallinen ja tehokas sioille.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Sikojen osalta hyöty-riskisuhteesta ei voida tehdä johtopäätöksiä, koska asianmukaiset tiedot valmisteen turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Johtopäätökset

Esitettyjen tietojen ja kysymyksiin annettujen vastausten perusteella eläinlääkekomitea päätti, että Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses -valmisteen tiedot eivät olleet direktiivin 2001/82/EY vaatimusten mukaisia ja että hyöty-riskisuhde ei ole tällä hetkellä suotuisa.

Myyntilupien epäämisen perusteet kohde-eläinlaji sian osalta

Arvioituaan kaikki toimitetut tiedot eläinlääkekomitea päätti seuraavaa:

- Koska kyse on rinnakkaisvalmistetta koskevasta sekamuotoisesta hakemuksesta, muiden tietojen puuttuessa on sovellettava biologisen samanarvoisuuden periaatteita valmisteen odotuksenmukaisen turvallisuuden ja tehon määrittämiseksi vertailuvalmisteen prekliinisistä ja kliinisistä tiedoista ekstrapoloimalla. Biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia koskevien nykyisten ohjeiden (EMA/CVMP/016/00 Rev.2) mukaan biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia *in vivo* ei voida jättää tekemättä parenteraalisesti annettavien liuosten osalta, kun vaikuttavan aineen vahvuus on eri kuin vertailuvalmisteen ja kun on näyttöä siitä, että tämä muutos saattaa vaikuttaa imeytymisen nopeuteen ja mahdollisesti myös määrään.
- Lääkeainejäämiä koskevat tiedot eivät antaneet vankkaa näyttöä, jonka perusteella olisi voitu määrittää Melosolute 40 mg/ml- ja Metacam 20 mg/ml -valmisteiden väliset mahdolliset erot meloksikaamin imeytymisen nopeudessa ja määrässä, joten myöskään niiden vaikutusta kliiniseen turvallisuuteen ja tehoon ei voitu määrittää.

Näin ollen komitea katsoo, että hakemuksen tueksi toimitetut sikoja koskevat tiedot eivät ole direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan mukaisia, eivätkä ne täytä hyväksymisen perusteita turvallisuuden ja tehon osalta sikojen kannalta. Sen vuoksi eläinlääkekomitea suosittelee Melosolute 40 mg/ml -injektionesteen myyntiluvan epäämistä sikojen osalta.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Kaikki viittaukset sikoihin on poistettava valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen lopullisista versioista, jotka on hyväksytty koordinoitiryhmämenettelyn aikana.