

Annexe I

Liste reprenant le nom, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le demandeur dans les États membres

État membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Belgique	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
République Tchèque	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Danemark	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
France	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Hongrie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Irlande	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Italie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Pays-Bas	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur	Nom	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Espagne	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire
Royaume-Uni	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Allemagne	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solution injectable	40 mg/ml	bovins, porcins et chevaux	bovins et chevaux – voie intraveineuse porcins - voie intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Melosolute 40 mg/ml solution injectable

1. Introduction

Melosolute 40 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux contient du méloxicam en tant que principe actif. Le méloxicam est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams qui inhibe la synthèse des prostaglandines, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoire, anti-exsudative, antalgique et antipyrétique. Il a également des propriétés anti-endotoxiniques qui inhibent la production de thromboxane B₂ induite par administration d'endotoxine d'*E. coli* chez les veaux, les vaches laitières et les porcins. Le principe actif est inclus dans des médicaments vétérinaires autorisés actuellement dans l'Union européenne via la procédure centralisée, ainsi que dans le cadre des procédures nationales, destinés à être utilisés chez les bovins, les porcins, les chevaux, les chiens et les chats. Les indications proposées de Melosolute 40 mg/ml chez les bovins, les porcins et les chevaux sont identiques aux indications approuvées pour le produit de référence, Metacam 20 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux. Melosolute diffère du produit de référence par un dosage différent du principe actif, le méloxicam (40 mg/ml au lieu de 20 mg/ml) et une concentration différente de l'un des excipients.

Le demandeur a soumis une demande de procédure décentralisée pour Melosolute 40 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux. Il s'agit d'une demande de générique «hybride» conformément à l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, modifiée, relative au produit de référence autorisé selon la procédure centralisée, Metacam 20 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux (EU/2/97/004). L'État membre de référence est les Pays-Bas et 12 États membres concernés sont impliqués: Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Hongrie, Irlande, Italie, Pologne, République tchèque et Royaume-Uni.

Melosolute 40 mg/ml solution injectable est administré par voie intramusculaire chez les porcins, tandis que chez les bovins et les chevaux, il est administré par voie intraveineuse. Un accord a été conclu au cours de la procédure décentralisée en ce qui concerne les données soumises pour étayer la sécurité et l'efficacité chez les espèces cibles bovins et chevaux. Il convient de noter que pour les bovins et les chevaux, le demandeur est dispensé de fournir une étude de bioéquivalence *in vivo* au titre de la dérogation 7.1.a de la ligne directrice du CVMP relative à la conduite d'études de bioéquivalence sur les médicaments vétérinaires (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (Ligne directrice relative à la bioéquivalence).

Des risques potentiels graves ont été identifiés au cours de la procédure décentralisée par l'Irlande et le Royaume-Uni. Ils ont en effet considéré que la bioéquivalence entre Melosolute 40 mg/ml solution injectable et le produit de référence, Metacam 20 mg/ml solution injectable n'a pas suffisamment été démontrée pour les espèces cibles porcins, aucune autre donnée satisfaisante n'a été donnée pour permettre l'extrapolation des données de sécurité et d'efficacité à partir du produit de référence pour ces espèces. Ces questions étaient restées en suspens et, par conséquent, une saisine au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE a été formée auprès du CMD(v). Les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord concernant le produit et l'affaire a été transmise au CVMP le 29 juin 2012.

Cette saisine au titre de l'article 33, paragraphe 4 de la directive 2001/82/CE a été déposée en raison de la crainte que le demandeur n'ait pas suffisamment démontré la bioéquivalence entre Melosolute 40 mg/ml solution injectable et le produit de référence, Metacam 20 mg/ml solution injectable pour les

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

espèces cibles porcins, ou n'ait pas fourni d'autre justification satisfaisante pour extrapoler les données du produit de référence.

2. Évaluation des données présentées

Afin de remédier aux préoccupations soulevées par la saisine, le demandeur a présenté une justification de l'omission d'une étude de bioéquivalence entre Melosolute 40 mg/ml solution injectable et le produit de référence, Metacam 20 mg/ml solution injectable. Ayant examiné les données présentées, le comité a tiré les conclusions suivantes sur les points soulevés dans la notification reçue des Pays-Bas.

2.1. Bioéquivalence entre le produit d'essai et le produit original

Le comité a examiné si la bioéquivalence entre le produit d'essai et le produit de référence chez les espèces cibles porcins avait été démontrée, sur la base des données disponibles.

Il s'agit d'une demande de générique «hybride» dans laquelle le demandeur procède à l'extrapolation de données précliniques et cliniques à partir du produit de référence Metacam 20 mg/ml. Pour ce faire, le demandeur doit établir un lien entre le produit d'essai et le produit de référence et comme le produit a une action systémique, les hypothèses qui sous-tendent le concept de bioéquivalence le permettraient. C'est l'approche standard qui a été appliquée dans le passé pour les injections administrées par voie intramusculaire ou sous-cutanée lorsque la concentration du principe actif est modifiée, et il s'avérerait possible et scientifiquement valable pour le demandeur de réaliser une étude pharmacocinétique comparative pour comparer la formulation de Melosolute 40 mg/ml à celle de Metacam 20 mg/ml. Dans le cas où il n'est pas possible ou pertinent d'un point de vue scientifique de réaliser une étude de bioéquivalence/pharmacocinétique dans le sang, des moyens alternatifs (tels que des études des critères cliniques) doivent être utilisés pour démontrer l'équivalence thérapeutique.

Le demandeur a estimé qu'il n'est pas nécessaire de démontrer la bioéquivalence pour cette demande hybride mais qu'une justification de l'équivalence thérapeutique est suffisante. Cette justification est basée sur les arguments suivants:

- La similitude des formulations pharmaceutiques de Melosolute 40 mg/ml et de Metacam 20 mg/ml. Les produits d'essai et de référence sont des solutions aqueuses qualitativement identiques, qui ne diffèrent que par la concentration du méloxicam et de l'un des excipients.
- Des études sur les résidus suffiraient comme substitut des études de bioéquivalence, compte tenu du fait que les résidus de méloxicam dans le foie et les muscles sont comparables pour un temps de prélèvement de 4 heures et que les temps d'attente de Melosolute 40 mg/ml et de Metacam 20 mg/ml sont identiques, les paramètres pharmacocinétiques seront comparables.
- Même si les formulations n'étaient pas équivalentes, l'absence de bioéquivalence ne serait pas cliniquement importante du fait d'une large fenêtre thérapeutique. Ceci a été précédemment accepté par le comité pour la formulation de Metacam 5 mg/ml.

Le CVMP a reconnu la similitude des formulations de Melosolute 40 mg/ml et de Metacam 20 mg/ml au niveau de leurs excipients. Cependant, la différence de concentration du principe actif doit également être prise en compte. Des rapports issus de la littérature suggèrent que la vitesse d'absorption d'une substance peut être augmentée si le volume d'injection est diminué et la concentration est augmentée. Cela est corroboré par l'étude de bioéquivalence entre Metacam 5 mg/ml et Metacam 20 mg/ml qui a démontré que les valeurs de C_{max} et AUC étaient supérieures pour la formulation de concentration la plus élevée, et les résultats des études sur les résidus qui suggèrent une absorption plus rapide par le produit à 40 mg/ml. Il convient également de noter que la ligne directrice relative à la bioéquivalence

n'accorde pas d'exemption des études *in vivo* aux solutions destinées à une injection parentérale lorsqu'il existe une différence de concentration du principe actif.

Le demandeur a soumis une étude de déplétion des résidus réalisée avec Melosolute 40 mg/ml comme preuve de la comparabilité du profil pharmacocinétique entre leur produit et Metacam 20 mg/ml. Le CVMP n'accepte pas que la comparaison des résidus de deux produits différents à un temps donné permette de tirer des conclusions sur le profil de la concentration en fonction du temps, ou que les études fournissent une estimation précise de la biodisponibilité relative.

Toute augmentation de la vitesse/l'importance de l'absorption n'a pas été quantifiée pour Melosolute 40 mg/ml dans une étude pharmacocinétique comparative avec le produit de référence et elle pourrait avoir des conséquences sur la sécurité de l'animal cible.

En conclusion, les arguments du demandeur ne sont pas fondés. Il s'agit d'une demande hybride et les exigences sont différentes de celles d'un produit générique du fait que la formulation d'essai contient une concentration du principe actif supérieure à celle de la formulation de référence. En l'occurrence, les principes de la bioéquivalence devraient être appliqués pour permettre l'extrapolation des données de sécurité et d'efficacité à partir du produit de référence. Le document d'orientation pertinent n'accorde aucune exemption de la nécessité de réaliser des études de bioéquivalence *in vivo* aux solutions administrées par voie parentérale lorsque le dosage du principe actif est différent de celui du produit de référence et selon les données disponibles, il semble que cette modification ait le potentiel d'influencer la vitesse et éventuellement l'importance de l'absorption. Le demandeur aurait dû fournir une étude de pharmacocinétique comparative dans le sang entre Melosolute 40 mg/ml et le produit de référence. C'est l'étude standard qui a été généralement demandée aux demandeurs qui souhaitent modifier le dosage d'une formulation injectable (par voie autre qu'intraveineuse). En l'absence d'une telle étude, les données de déplétion des résidus ne fournissent aucune preuve concrète qui permette la quantification d'une différence quelconque de la vitesse et de l'importance de l'absorption du méloxicam entre Melosolute 40 mg/ml et Metacam 20 mg/ml, et par conséquent, l'identification de son impact sur la sécurité clinique et l'efficacité n'est pas possible. Le demandeur n'a pas fourni de données satisfaisantes chez les porcins pour permettre l'extrapolation des données de sécurité et d'efficacité à partir du produit Metacam 20 mg/ml et pour permettre d'inclure cette espèce dans les informations sur le produit.

2.2. Pertinence des résultats d'une étude de déplétion des résidus comme démonstration de la bioéquivalence

Le comité a déterminé si les résultats d'une étude de déplétion des résidus peuvent être utilisés comme substitut aux données issues d'une étude de bioéquivalence.

Dans la liste de questions du CVMP, le demandeur a été invité à indiquer (i) l'effet de comparer les résultats d'études réalisées séparément, (ii) l'effet qu'a le nombre d'animaux soumis à l'échantillonnage sur la fiabilité des résultats (en tenant compte du fait que pour une étude standard de bioéquivalence, le rapport des paramètres pivots du produit d'essai et du produit de référence doit être compris dans les limites statistiques prédéfinies); (iii) la durée et le nombre de points d'échantillonnage et le lien entre ceux-ci et la caractérisation de la vitesse et de l'importance de l'absorption; et (iv) comment les concentrations du méloxicam dans les tissus échantillonnés (foie, reins, muscles et site d'injection) sont reliées à la pharmacocinétique plasmatique.

I. Effet de comparer les résultats d'études réalisées séparément

Le demandeur a fourni des références qui démontrent largement la comparabilité des données pharmacocinétiques obtenues dans des études réalisées à différents moments. Certaines des différences entre les paramètres pharmacocinétiques sont attribuées aux tailles et aux âges différents

des animaux. Cependant, pour une autorisation réglementaire d'un produit générique/hybride, lorsque l'étude a pour objet de montrer tout effet d'une formulation, des données pharmacocinétiques comparatives devraient être obtenues à partir d'une seule étude dans des conditions d'étude contrôlées (par exemple, méthodes d'échantillonnage, méthodes d'analyse, groupe homogène d'animaux) pour réduire au minimum l'effet des autres variables. Les données fournies ne sont pas suffisantes pour garantir que les conditions d'étude ont une influence négligeable sur les données au niveau requis pour ce type de soumission réglementaire.

II. Effet qu'a le nombre d'animaux soumis à l'échantillonnage sur la fiabilité des résultats (en tenant compte du fait que pour une étude standard de bioéquivalence, le rapport des paramètres pivots du produit d'essai et du produit de référence doit être compris dans les limites statistiques prédéfinies)

Le demandeur n'a pas émis de commentaires sur le niveau de confiance qui peut être atteint avec les résultats de l'étude sur les résidus. Un nombre insuffisant d'animaux a été utilisé dans chacune des études sur les résidus pour atteindre la précision requise. Ceci s'est clairement caractérisé par la variabilité des données transmises par le demandeur.

III. La durée et le nombre de points d'échantillonnage et le lien entre ceux-ci et la caractérisation de la vitesse et de l'importance de l'absorption et IV. Concentrations du méloxicam dans les tissus échantillonnés (foie, reins, muscles et site d'injection) et leurs relations avec la pharmacocinétique plasmatique.

Ces points ont été abordés ensemble. Le demandeur a accepté la durée et le nombre de points d'échantillonnage requis pour les études de bioéquivalence et de déplétion des résidus, conformément aux lignes directrices respectives. Cependant, le demandeur soutient qu'il existe une distribution du méloxicam très rapide du site d'injection intramusculaire dans la circulation générale et par suite une élimination très rapide par les tissus comme le foie, les reins et les muscles compte tenu de la demi-vie d'élimination identique chez les porcs après une administration par voie intraveineuse ou intramusculaire, ce qui justifie la demande de dispense d'étude de bioéquivalence chez les porcs sur la base des résultats de l'étude de déplétion des résidus par comparaison avec le produit Metacam 20 mg/ml.

Le CVMP estime que l'objectif et la conception de l'étude de bioéquivalence et de l'étude sur les résidus sont très différents. Les études présentées évaluent la déplétion des résidus tissulaires suite à l'administration des produits chez les espèces cibles en utilisant la posologie et la voie d'administration recommandées ou proposées, en vue de déterminer quand ces résidus sont inférieurs aux limites maximales de résidus (LMR). Les deux études ont montré que le méloxicam est rapidement éliminé par les tissus du porc, celui-ci étant inférieur aux LMR dans la plupart des tissus en une journée d'administration. En revanche, dans une étude de bioéquivalence, le principe est que les concentrations sanguines sont déterminées dans un laps de temps donné, comprenant en grande partie la phase d'absorption, pour établir une estimation des valeurs C_{max} et AUC, tout en sachant que ces valeurs correspondent à l'effet thérapeutique. On observe que la concentration plasmatique maximale a été atteinte 1 heure après la deuxième administration dans l'étude de déplétion des résidus en utilisant du méloxicam 20 mg/ml marqué au ^{14}C et qu'elle a rapidement diminué à partir d'une valeur C_{max} de 1730 ng équivalent/ml 1 heure après l'administration et au cours des 95 prochaines heures (aucun temps d'échantillonnage n'est indiqué). Les niveaux de concentration dans les tissus ont été établis à partir d'échantillons prélevés après 4 heures et après 2, 4 et 8 jours (étude sur du méloxicam 20 mg/ml) ou après 1, 3 et 5 jours après l'administration finale (étude sur du méloxicam 40 mg/ml). La durée et la rareté des points d'échantillonnage des tissus ne permettent pas d'utiliser les concentrations des résidus tissulaires comme substitut aux taux plasmatiques qui permettraient une estimation des valeurs C_{max} et AUC dans le sang. Le méloxicam semble être absorbé plus rapidement au niveau du site d'injection à une concentration de 40 mg/ml qu'à une concentration de 20 mg/ml, comme le suggèrent

les données de déplétion des résidus au premier temps d'échantillonnage (4 heures), où les taux au site d'injection étaient inférieurs et les taux rénaux étaient supérieurs pour la formulation à 40 mg/ml. Bien que les taux de méloxicam dans le foie et les tissus musculaires soient similaires au temps d'échantillonnage de 4 heures pour les deux produits, cela ne reflète qu'un seul temps et ne donne aucune indication concernant la similitude des taux plasmatiques pendant toute la durée de la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps.

En conclusion, les points suivants n'ont pas été correctement abordés par le demandeur: (i) les répercussions de l'utilisation de différentes études pour comparer les effets de la formulation, (ii) le choix des temps qui ne sont pas cohérents avec la phase d'absorption, et ne fournissent pas la preuve de la vitesse et de l'importance de l'absorption (iii) la validité des données concernant la précision des estimations nécessaires pour fournir une comparaison juste entre les formulations.

3. Évaluation bénéfice / risque

Introduction

Melosolute 40 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux contient du méloxicam 40 mg/ml. La demande a été soumise en tant que demande de générique hybride en vertu de l'article 13, paragraphe 3, étant donné qu'il n'existe actuellement pas de produit autorisé ayant la même concentration de méloxicam.

Bénéfice thérapeutique direct

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams qui inhibe la synthèse des prostaglandines, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoire, anti-exsudative, antalgique et antipyrétique. Il a également des propriétés anti-endotoxiques qui inhibent la production de thromboxane B₂ induite par administration d'endotoxine d'*E. coli* chez les veaux, les vaches laitières et les porcins.

- Chez les bovins, les indications proposées sont le traitement symptomatique des infections respiratoires aiguës en association avec une antibiothérapie appropriée: réduction des signes cliniques; le traitement symptomatique des diarrhées, en association avec une réhydratation orale, chez les veaux de plus d'une semaine et les jeunes bovins non-allaitants: réduction des signes cliniques, et le traitement symptomatique des mammites aiguës, en association avec une antibiothérapie.
- Chez les porcins, les indications proposées sont le traitement symptomatique des troubles locomoteurs non infectieux: réduction de la boiterie et de l'inflammation, et le traitement adjuvant des septicémies et des toxémies puerpérales (syndrome mammite-métrite-agalactie) en association avec une antibiothérapie appropriée.
- Chez les chevaux, les indications proposées sont la réduction de l'inflammation et de la douleur lors de troubles musculo-squelettiques aigus et chroniques et le soulagement de la douleur associée aux coliques chez les chevaux.

Pour cette demande de générique «hybride», les bénéfices sont extrapolés à partir des données de sécurité et d'efficacité du produit de référence, Metacam 20 mg/ml. Pour les chevaux et les bovins, la solution aqueuse est administrée par voie intraveineuse, la bioéquivalence peut donc être acceptée comme allant de soi. Pour les porcins, toutefois, lorsque le produit est administré par voie intramusculaire, le demandeur n'a pas fourni de preuve suffisante de la vitesse et de l'importance relatives de l'absorption, pour permettre l'extrapolation des données à partir du produit de référence.

Évaluation des risques

Alors qu'il existe un risque théorique d'inflammation accrue au niveau du site d'injection en raison de l'augmentation de la tonicité pour la formulation à 40 mg/ml par comparaison avec la concentration plus faible du produit de référence, les observations cliniques au site d'injection et l'analyse pathologique macroscopique et microscopique réalisée au cours de l'étude sur les résidus a indiqué que les réponses inflammatoires locales étaient minimales. Le risque majeur restant résulte de l'incertitude due à l'absence de données sur le profil pharmacocinétique et l'exposition au méloxicam suite à une injection par voie intramusculaire du produit d'essai à 40 mg/ml chez les porcins. Ainsi, la sécurité et l'efficacité du produit restent inconnues chez les porcins.

Évaluation du rapport bénéfice / risque

Le rapport bénéfice/risque chez les porcins ne permet pas de tirer de conclusions définitives en l'absence d'informations adéquates sur la sécurité et l'efficacité du produit.

Conclusion

D'après les données présentées et les réponses aux questions, le CVMP a conclu que les données relatives à Melosolute 40 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et chevaux n'étaient pas conformes aux exigences de la directive 2001/82/CE, et que le rapport bénéfice/risque n'est actuellement pas favorable.

Motifs du refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour les espèces cibles porcins

Le CVMP, après avoir examiné les données fournies, a conclu que:

- compte tenu qu'il s'agit d'une demande de générique «hybride» en l'absence d'autres données, les principes de bioéquivalence devraient être appliqués pour déterminer la sécurité et l'efficacité attendues du produit par extrapolation des données précliniques et cliniques à partir du produit de référence. La présente ligne directrice relative à la conduite des études de bioéquivalence (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) n'accorde aucune exemption de la nécessité de réaliser des études de bioéquivalence *in vivo* aux solutions administrées par voie parentérale lorsque le dosage du principe actif est différent de celui du produit de référence et selon les données disponibles, il semble que cette modification a le potentiel d'influencer la vitesse et éventuellement l'importance de l'absorption;
- les données de déplétion des résidus ne fournissent aucune preuve concrète qui permette la quantification d'une différence quelconque de la vitesse et de l'importance de l'absorption du méloxicam entre Melosolute 40 mg/ml et Metacam 20 mg/ml, et par conséquent, pour quantifier son impact sur la sécurité clinique et l'efficacité;

les indications concernant les espèces cibles porcins qui ont été fournies à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 13 de la directive 2001/82/CE, et par conséquent ne satisfont pas aux critères d'autorisation en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité pour les espèces cibles porcins. Le CVMP recommande donc le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Melosolute 40 mg/ml solution injectable pour les espèces cibles porcins.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Toutes les références aux espèces cibles porcins doivent être retirées des versions finales du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, adoptées durant la procédure du groupe de coordination.