

## **I. melléklet**

**Az állatgyógyászati készítmény neve, gyógyszerformája, hatáserőssége, célállat fajok, alkalmazás módja és a kérelmezők listája a tagállamokban**

| <b>Tagállam<br/>EU/EGT</b> | <b>Kérelmező</b>                                                                          | <b>Termék neve</b>                                                              | <b>Nemzetközi<br/>szabadnév<br/>(INN)</b> | <b>Gyógyszerforma</b> | <b>Hatáserősség</b> | <b>Célállat fajok</b>         | <b>Az alkalmazás<br/>módja</b>                                            |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ausztria                   | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Belgium                    | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Cseh<br>Köztársaság        | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Dánia                      | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Franciaország              | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |

| Tagállam<br>EU/EGT | Kérelmező                                                                                 | Termék neve                                                                     | Nemzetközi<br>szabadnév<br>(INN) | Gyógyszerforma   | Hatáserősség | Célállat fajok                | Az alkalmazás<br>módja                                                    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Németország        | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                        | Oldatos injekció | 40 mg/ml     | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Magyarország       | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                        | Oldatos injekció | 40 mg/ml     | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Írország           | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                        | Oldatos injekció | 40 mg/ml     | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Olaszország        | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                        | Oldatos injekció | 40 mg/ml     | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Hollandia          | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                        | Oldatos injekció | 40 mg/ml     | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |

| <b>Tagállam<br/>EU/EGT</b> | <b>Kérelmező</b>                                                                          | <b>Termék neve</b>                                                              | <b>Nemzetközi<br/>szabadvén<br/>(INN)</b> | <b>Gyógyszerforma</b> | <b>Hatáserősség</b> | <b>Célállat fajok</b>         | <b>Az alkalmazás<br/>módja</b>                                            |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Lengyelország              | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Spanyolország              | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |
| Egyesült<br>Királyság      | CP-Pharma<br>Handelsgesellschaft mbH<br>Ostlandring 13<br>D-31303 Burgdorf<br>Németország | Melosolute 40<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>pigs and horses | meloxicam                                 | Oldatos injekció      | 40 mg/ml            | Szarvasmarha,<br>sertés és ló | Szarvasmarha<br>és ló –<br>intravénás<br><br>Sertés –<br>intramuszkuláris |

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély megtagadásának indoklása**

# A Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció tudományos értékelésének általános összefoglalása

## 1. Bevezetés

A Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és lovaknak hatóanyagként meloxicámot tartalmaz. A meloxicám nem szteroid gyulladáscsökkentő szer (NSAID), az oxikám csoport tagja. A prosztaglandin-szintézis gátlása révén hat, ezáltal gyulladáscsökkentő, exsudációt gátló, fájdalom- és lázcsillapító hatással bír. Továbbá endotoxinellenes hatással is rendelkezik, amely borjaknál, tejelő teheneknél és sertéseknél gátolja az *E. coli* endotoxin által kiváltott tromboxán  $B_2$  szintézist. A hatóanyag jelenleg a szarvasmarhák, sertések, lovak, kutyák és macskák kezelésére az Európai Unióbeli országokban központosított eljárás, illetve nemzeti szintű eljárás keretében engedélyezett állatgyógyászati készítmények része. A szarvasmarhánál, sertéseknél és lovaknál alkalmazott Melosolute 40 mg/ml javasolt indikációi megegyeznek a referenciakészítmény, a Metacam 20 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és lovaknak engedélyezett indikációival. A Melosolute a hatóanyag, a meloxicám hatáserősségében (40 mg/ml vs. 20 mg/ml) és az egyik segédanyag koncentrációjában különbözik a referenciakészítménytől.

A kérelmező decentralizált eljárás iránti kérelmet nyújtott be a Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és lovaknak tárgyában. Ez a módosított 2001/82/EK irányelv 13(3) cikke értelmében benyújtott ún. hibrid kérelem a Metacam 20 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és lovaknak (EU/2/97/004) nevű, központosított eljárás keretében engedélyezett referenciakészítményre utal. A referencia-tagállam Hollandia, a 12 érintett tagállam pedig: Ausztria, Belgium, Cseh Köztársaság, Dánia, Franciaország, Németország, Magyarország, Írország, Olaszország, Lengyelország, Spanyolország és az Egyesült Királyság.

A Melosolute 40 mg/ml oldatos injekciót sertéseknél intramuszkulárisan, szarvasmarhánál és lovaknál intravénásan kell beadni. A decentralizált eljárás során a szarvasmarha és ló célfajokra vonatkozóan megállapodás született a biztonságosság és hatásosság alátámasztására benyújtott adatok ügyében. Megjegyzendő, hogy a szarvasmarhák és lovak esetében a kérelmező felmentést kap az *in vivo* bioekvivalencia vizsgálat benyújtása alól az állatgyógyászati készítmények bioekvivalencia vizsgálatainak végrehajtására vonatkozó CVMP irányelv (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)<sup>1</sup> (Bioekvivalencia irányelv) 7.1.a pontja szerinti felmentés alapján.

A decentralizált eljárás során Írország és az Egyesült Királyság súlyos potenciális kockázatokat azonosított, mivel úgy vélték, hogy a Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció és a referenciakészítmény, a Metacam 20 mg/ml oldatos injekció bioekvivalenciáját nem bizonyították kellőképpen a sertés célfaj esetében, és nem nyújtottak be egyéb kielégítő adatokat, melyek lehetővé tették volna az ennél a célfajnál alkalmazott referenciakészítmény biztonságossági és hatásossági adatainak extrapolációját. Ezek a problémák megoldatlanok maradtak, és ezért a 2001/82/EK irányelv 33(1) cikke szerinti beterjesztést indítottak a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Állatgyógyászati készítmények (CMD(v), Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Veterinary) felé. Az érintett tagállamok nem jutottak megegyezésre a készítménnyel kapcsolatban, és ennek következtében az ügyet 2012. június 29-én az állatgyógyászati készítmények Bizottsága (CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) elé terjesztették.

Ezt a 2001/82/EK irányelv 33(4) cikke szerinti beterjesztést abbéli aggályok miatt indították, hogy a sertés célfaj esetében a kérelmező nem igazolta kielégítően a Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció és

<sup>1</sup> Az állatgyógyászati készítmények bioekvivalencia vizsgálatainak végrehajtására vonatkozó EMA CVMP irányelv (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)

a referenciakészítmény, a Metacam 20 mg/ml oldatos injekció bioekvivalenciáját, illetve nem nyújtott be kielégítő indoklást a referenciakészítmény adatainak extrapolációjával kapcsolatban.

## 2. A benyújtott adatok értékelése

A beterjesztésben kifejezett aggályok elosztatása érdekében a kérelmező benyújtotta a Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció és a referenciakészítmény, a Metacam 20 mg/ml oldatos injekció bioekvivalenciájára vonatkozó vizsgálat kihagyásának indoklását. A benyújtott adatokat figyelembe véve a Bizottság az alábbi megállapításokra jutott a Hollandia által küldött értesítésben felvetett problémák ügyében.

### 2.1. A tesztkészítmény és az originális készítmény bioekvivalenciája

A rendelkezésre álló adatok alapján a Bizottság fontolóra vette, hogy vajon a sertés célfaj esetében bizonyított-e a tesztkészítmény és az originális készítmény bioekvivalenciája.

Ez a kérelem egy generikus gyógyszerre vonatkozó, ún. hibrid kérelem, melyben a kérelmező a Metacam 20 mg/ml referenciakészítmény preklinikai és klinikai adatait extrapolálja. Ehhez a kérelmezőnek bizonyítania kell a tesztkészítmény és a referenciakészítmény közötti kapcsolatot, és mivel a készítmény szisztémás aktivitást mutat, a bioekvivalencia alapját képező koncepciók ezt lehetővé tennék. Ez a szokásos megközelítés, amelyet korábban az intramuszkuláris vagy szubkután beadott injekciók esetében már alkalmaztak a hatóanyag koncentrációjának megváltoztatásakor, így a kérelmező részéről kivitelezhető és tudományos szempontból érvényes lenne a Melosolute 40 mg/ml készítmény és a Metacam 20 mg/ml készítmény összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatának elvégzése. Olyan esetekben, amikor nem kivitelezhető vagy tudományos szempontból nem releváns a vérszint bioekvivalencia/farmakokinetikai vizsgálat elvégzése, alternatív módszereket (például klinikai végpontvizsgálatokat) kell alkalmazni a terápiák egyenértékűségének kimutatására.

A kérelmező úgy vélte, hogy ennél a hibrid kérelemnél nem szükséges a bioekvivalencia bizonyítása, mert elegendő, ha a terápiák egyenértékűségét indokolják. Az indoklás alapját a következő érvek képezik:

- A Melosolute 40 mg/ml és a Metacam 20 mg/ml készítmények gyógyszerészeti hasonlósága. A teszt- és a referenciakészítmény minőségi szempontból azonos vizes oldatok, melyek csak a meloxicám és az egyik segédanyag koncentrációjában különböznek egymástól.
- A maradékanyag-vizsgálatok kiválthatnák a bioekvivalencia vizsgálatokat, mivel figyelembe véve, hogy a 4 órás mintavételi ponton a májban és az izomban mért meloxicám maradékanyagok hasonlóak voltak, és mivel a Melosolute 40 mg/ml és a Metacam 20 mg/ml esetében megegyeznek az élelmezés-egészségügyi várakozási idők, a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak lesznek.
- A széles terápiás indexnek köszönhetően a bioekvivalencia hiánya még akkor sem lenne klinikailag releváns, ha a készítmények nem lennének ekvivalensek. Ezt a Bizottság korábban már elfogadta a Metacam 5 mg/ml készítmény esetében.

A CVMP elismerte, hogy a segédanyagokat tekintve a Melosolute 40 mg/ml és a Metacam 20 mg/ml hasonlóak. A hatóanyag-koncentrációk közötti különbséget is figyelembe kell azonban venni. A szakirodalomban közölt jelentések arra utalnak, hogy egy adott hatóanyag felszívódásának sebessége megnövekedhet az injektált térfogat csökkenésével és a koncentráció növekedésével. Ezt alátámasztják a Metacam 5 mg/ml és Metacam 20 mg/ml bioekvivalencia vizsgálatából származó bizonyítékok, melyek azt mutatták, hogy a  $C_{max}$  és az AUC magasabbak voltak a magasabb koncentrációjú készítmény esetében, valamint a maradékanyag vizsgálatok eredményei, melyek arra utalnak, hogy a 40 mg/ml-es készítmény gyorsabban szívódik fel. A Bizottság azt is kiemeli, hogy a parenterálisan történő

alkalmazásra szánt oldatok esetében a Bioekvivalencia irányelv nem ad felmentést az *in vivo* vizsgálatok alól, amennyiben eltérés van a hatóanyag-koncentrációk között.

A saját készítmény és a Metacam 20 mg/ml összehasonlítható farmakokinetikai profiljának bizonyítékeként a kérelmező benyújtott egy, a Melosolute 40 mg/ml készítménnyel végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálatot. A CVMP nem fogadja el, hogy a két különböző készítmény maradékanyagainak egyetlen időpontban végzett összehasonlítása alapján következtetéseket lehetne levonni a vérben mért koncentráció időbeli változásának profiljáról vagy, hogy a vizsgálatok pontos becsléssel szolgálnának a relatív biohasznosulásra vonatkozóan.

A Melosolute 40 mg/ml és a referenciakészítmény összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatában a mérések nem mutatták ki a felszívódás sebességének vagy mértékének bármiféle növekedését, és ez kihat a célállatok biztonságára.

Összefoglalva, a kérelmező indokai nincsenek megfelelően kifejtve. Ez egy ún. hibrid kérelem, és mivel a tesztkészítmény magasabb koncentrációban tartalmazza a hatóanyagot, mint a referenciakészítmény, az ide vonatkozó követelmények eltérnek a generikus készítményekre vonatkozóktól. Ebben az esetben a bioekvivalencia elveit kell alkalmazni ahhoz, hogy a referenciakészítmény biztonságossági és hatásossági adatait extrapolálhassák. Az ide vonatkozó útmutató parenterálisan alkalmazott oldatok esetében nem ad felmentést az *in vivo* bioekvivalencia vizsgálatok elvégzésének szükségessége alól, ha a hatóanyag hatáserőssége eltér a referenciakészítményben használttól, és a bizonyítékok arra utalnak, hogy ez a változtatás befolyással lehet a felszívódás sebességére, és esetlegesen a felszívódás mértékére is. A kérelmezőnek be kellett volna nyújtani a Melosolute 40 mg/ml és a referenciakészítmény vérszintjének összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatát. Általában ezt a standard vizsgálatot kéri az injektálható (kivéve: intravénás) készítmények hatáserősségének megváltoztatását kérő kérelmezőktől. Az ilyen típusú vizsgálat hiányában a maradékanyag-kiürülési vizsgálatok nem szolgálnak megalapozott bizonyítékkal, melynek segítségével meghatározható lenne a meloxicám felszívódásának sebességében és mértékében mutatkozó bármiféle különbség a Melosolute 40 mg/ml és a Metacam 20 mg/ml között, és következésképpen nem azonosíthatók a klinikai biztonságosságra és hatásosságra kifejtett hatások. Ezért a sertések esetében a kérelmező nem nyújtott be kielégítő adatokat, melyek segítségével extrapolálhatók lennének a Metacam 20 mg/ml készítmény biztonságossági és hatásossági adatai, és hozzáadhatnák ezt a fajt a termékinformációhoz.

## **2.2. Maradékanyag-kiürülési vizsgálat eredményeinek relevanciája a bioekvivalencia kimutatásában**

A Bizottság megfontolta, hogy a maradékanyag-kiürülési vizsgálat eredményei használhatók-e a bioekvivalencia vizsgálat helyettesítőjeként.

A CVMP listáján szereplő kérdésekben a kérelmezőt a következő pontok megválaszolására kérték fel: (i) a külön végzett vizsgálatokban mért eredmények összehasonlításának hatása, (ii) a mintavételnél használt állatok számának hatása az eredmények megbízhatóságára (figyelembe véve, hogy a standard bioekvivalencia vizsgálat esetében a pivotális paraméterek teszt/referencia arányának előre meghatározott statisztikai határértékek közé kell esnie); (iii) a mintavételi pontok időzítése és száma, és ezek viszonya a felszívódás sebességének és mértékének leírásához; és (iv) a mintavételbe bevont szövetekben (máj, vese, izom és az injekció beadásának helye) mért meloxicám koncentráció és a plazma farmakokinetika közötti kapcsolat.

### **I. A külön végzett vizsgálatokban mért eredmények összehasonlításának hatása**

A kérvényező által rendelkezésre bocsátott referenciák azt mutatják, hogy a különböző időpontokban végzett vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatok többé-kevésbé összehasonlíthatók. A farmakokinetikai paraméterek közötti egyes eltérések az állatok eltérő méretének vagy korának

tudhatók be. Egy generikus vagy hibrid készítmény hatásági jóváhagyásához azonban, ahol a vizsgálat célja az összetétel hatásainak kimutatása, a kérelmezőtől elvárják, hogy az egyéb változók hatásának csökkentése céljából szabályozott vizsgálati körülmények (pl. mintavételi módszerek, analitikai módszerek, homogén állatcsoport) között végzett egyetlen vizsgálatból gyűjtsön összehasonlítható farmakokinetikai adatokat. A benyújtott adatok nem elégségesek annak biztosításához, hogy a vizsgálati körülmények az ilyen típusú hatásági kérelemnél megkövetelt elhanyagolható befolyással vannak az adatokra.

II. A mintavételnél használt állatok számának hatása az eredmények megbízhatóságára (figyelembe véve, hogy a standard bioekvivalencia vizsgálat esetében a pivotális paraméterek teszt: referencia arányának előre meghatározott statisztikai határértékek közé kell esnie)

A kérelmező nem kommentálta a maradékanyag-vizsgálat eredményeinél elérhető konfidenciaszintet. A maradékanyag-vizsgálatokban használt állatok száma nem volt elégséges a megkövetelt precizitás eléréséhez. Ezt világosan mutatta az adatok variabilitása, amelyet a kérelmező is említett.

III. A mintavételi pontok időzítése és száma, és ezek viszonya a felszívódás sebességének és mértékének leírásához, és IV. A mintavételbe bevont szövetekben (máj, vese, izom és az injekció beadásának helye) mért meloxicám koncentráció és a plazma farmakokinetika közötti kapcsolat

Ezeket a pontokat együtt tárgyalja a Bizottság. A kérelmező elfogadta, hogy a megfelelő irányelvek szerint a bioekvivalencia és maradékanyag-kiürülési vizsgálatokhoz megkövetelt mintavételi pontok időzítése és száma nagyon eltérő. A kérelmező azt állítja azonban, hogy a meloxicám az intramuszkuláris úton beadott injekció helyéről nagyon gyorsan eloszlik, majd a szövetekből, például a májból, a veséből és az izomból nagyon gyorsan kiválasztódik, és figyelembe véve, hogy sertésben az eliminációs felezési idő azonos az intravénás, illetve intramuszkuláris alkalmazást követően, ezért a Metacam 20 mg/ml készítménnyel végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálat eredményei alapján indokolt a sertésben végzett bioekvivalencia vizsgálat alóli felmentés kérése.

A CVMP véleménye szerint a bioekvivalencia és maradékanyag-kiürülési vizsgálatok célja és elrendezése nagyon eltérő. A bemutatott vizsgálatok a javasolt vagy kérelmezett adagolási rendben és alkalmazási mód szerint használt készítmények beadása után értékelik a maradékanyagok szöveti kiürülését annak meghatározása céljából, hogy milyen időpontban csökken a szintjük a maximális maradékanyag határérték (MRL) alá. Mindkét vizsgálat azt mutatta, hogy a meloxicám nagyon gyorsan eliminálódik a sertés szövetéből, és a szövetek többségében a beadást követő egy napon belül szintje az MRL alá csökken. A bioekvivalencia vizsgálat elve azonban az, hogy a vérkoncentrációkat egy bizonyos időszakban mérik, amely kritikus módon magában foglalja a felszívódási fázist, és a vizsgálat célja a  $C_{max}$  és az AUC becsült értékének megállapítása arra alapozva, hogy ezek az értékek összefüggésben állnak a terápiás hatással. A Bizottság észrevételezte, hogy a  $^{14}C$ -meloxicám 20 mg/ml készítménnyel végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálatban a második alkalmazás után 1 órával alakult ki a plazma csúcskoncentráció, majd az 1 óránál mért 1730 ng ekvivalens/ml  $C_{max}$  értékhez képest gyorsan csökkent a következő 95 óra alatt (nem jelezték a mintavételi időpontokat). A szöveti koncentrációkat 4 óra után, és a 2., 4. és 8. napon (20 mg/ml vizsgálat), illetve a végső alkalmazást követő 1., 3. és 5. napon (40 mg/ml vizsgálat) vett mintákban mérték. A szöveti mintavétel időzítése és ritkasága miatt a szöveti maradékanyag koncentrációk nem használhatók a vér  $C_{max}$  és AUC értékek becslését lehetővé tevő plazmaszintek helyettesítőjeként. Az első (4 órás) mintavételi időpont maradékanyag-kiürülési adataiból ítélve úgy tűnt, hogy a meloxicám gyorsabban szívódik fel a 40 mg/ml-es injekció alkalmazási helyéről a 20 mg/ml készítményhez képest, melynek esetében az injekciózás helyén mért értékek alacsonyabbak, a vesében mért szintek pedig magasabbak voltak, mint a 40 mg/ml készítmény esetében. Bár a 4 órás mintavételnél hasonló a máj és az izomszövet meloxicám szintje a két készítmény esetében, ez egyetlen időpontot tükröz, és nem utal arra, hogy a plazmaszintek hasonlóak lennének-e a vérkoncentráció-idő görbe teljes időtartama alatt.

Összefoglalva, a kérelmező az alábbi kérdéseket nem tárgyalta meg kielégítően: (i) az összetétel hatásainak összehasonlításához használt különféle vizsgálatok hatása, (ii) olyan időpontok kiválasztása, amelyek nincsenek összhangban a felszívódási fázissal, és nem szolgálnak bizonyítékkal a felszívódás sebességére és mértékére vonatkozóan, (iii) az adatok robusztussága és a készítmények pontos összehasonlításához szükséges becslések precizitása közötti összefüggés.

### 3. Előny-kockázat értékelés

#### **Bevezetés**

A Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertéseknek és lovaknak 40 mg/ml meloxicámot tartalmaz. A kérelmet a 13(3) cikkely szerinti, generikus gyógyszerre vonatkozó hibrid kérelemként nyújtották be, mivel jelenleg nincs azonos koncentrációjú meloxicámot tartalmazó engedélyezett készítmény.

#### **Közvetlen terápiás előny**

A meloxicám NSAID típusú gyógyszer, az oxikám csoport tagja. A prosztaglandin-szintézis gátlása révén hat, ezáltal gyulladáscsökkentő, exsudációt gátló, fájdalom- és lázcsillapító hatással bír. Továbbá endotoxinellenes hatással is rendelkezik, amely borjaknál, tejelő teheneknél és sertéseknél gátolja az *E. coli* endotoxin által kiváltott tromboxán B<sub>2</sub> szintézist.

- Szarvasmarhák javasolt indikációi: akut légzőszervi fertőzések, megfelelő antibiotikum terápiával együtt adva a klinikai jelek csökkentése céljából; hasmenés kezelése szájon át történő rehidrációs terápiával kombinálva egyhetesnél idősebb borjaknak és fiatal, nem tejelő szarvasmarhák a klinikai jelek csökkentésére, valamint kiegészítő terápiaként az akut tüdőgyulladás kezelésére antibiotikummal kombinálva.
- Sertések javasolt indikációi: nem fertőző mozgásszervi rendellenességek a sántítás és gyulladás tüneteinek csökkentése céljából, kiegészítő terápiaként a puerperalis septicaemia és toxaemia (mastitis-metritis-agalactia szindróma) kezelése megfelelő antibiotikum terápia mellett.
- Lovak javasolt indikációi: gyulladás csökkentése és a fájdalom enyhítése mind akut, mind krónikus mozgásszervi rendellenességekben, és a kólikás fájdalmak enyhítése.

Ebben a generikus gyógyszerre irányuló ún. hibrid kérelemben a referenciakészítmény, a Metacam 20 mg/ml biztonságossági és hatásossági adataiból extrapolálták az előnyöket. Lovak és szarvasmarha esetében a vizes oldatot intravénás úton alkalmazzák, ezért a bioekvivalencia evidensnek vehető. Sertések esetében azonban, ahol a készítményt intramuszkuláris úton alkalmazzák, a kérelmező által a felszívódás relatív sebességére és mértékére vonatkozóan benyújtott bizonyítékok nem voltak elégségesek ahhoz, hogy a referenciakészítmény adataiból extrapolálni lehessen.

#### **Kockázatértékelés**

Bár az alacsonyabb koncentrációjú referenciakészítményhez hasonlítva a 40 mg/ml készítmény fokozott tonicitása (effektív ozmolalitása) miatt elméletileg fennáll az injekció beadási helyén jelentkező erősebb gyulladás kockázata, az injekció beadási helyére vonatkozó klinikai megfigyelések, valamint a maradékanyag-vizsgálatok során végrehajtott makroszkopikus és mikroszkopikus kórtani elemzések azt mutatták, hogy a lokális gyulladásos válaszreakciók minimális mértékűek voltak. A továbbra is fennálló fő kockázat a farmakokinetikai profilra és a sertéseknek adott 40 mg/ml tesztkészítmény intramuszkuláris injektálását követő expozícióra vonatkozó adatok hiánya. Ennél fogva sertések esetében továbbra ismeretlen a készítmény biztonságossága és hatásossága.

### ***Az előny-kockázat profil értékelése***

Sertéseknél a készítmény biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó megfelelő információk hiányában az előny-kockázat profil továbbra sem meggyőző.

### ***Összefoglalás***

A benyújtott adatok és a kérdésekre adott válaszok alapján a CVMP azt a következtetést vonta le, hogy a Melosolute 40 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és lovak készítményre vonatkozó adatok nem felelnek meg a 2001/82/EK irányelv követelményeinek, és hogy az előny-kockázat jelenleg nem kedvező.

## **A sertés célfajra vonatkozó forgalomba hozatali engedély megtagadásának indoklása**

A benyújtott adatok mérlegelését követően a CVMP azt a következtetést vonta le, hogy:

- mivel ez kérelem egy generikus gyógyszerre vonatkozó, ún. hibrid kérelem, egyéb adatok hiányában a bioekvivalencia elveit kellene alkalmazni ahhoz, hogy a referenciakészítmény preklinikai és klinikai adatait extrapolálhassák a készítmény várható biztonságosságának és hatásosságának meghatározásához. A bioekvivalencia vizsgálatok végzésére vonatkozó jelenlegi útmutató (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) a parenterálisan alkalmazott oldatok esetében nem ad felmentést az *in vivo* bioekvivalencia vizsgálatok elvégzésének szükségessége alól, ha a hatóanyag hatásereőssége eltér a referenciakészítményben használttól, és a bizonyítékok arra utalnak, hogy ez a változtatás befolyással lehet a felszívódás sebességére, és esetlegesen a felszívódás mértékére is;
- a maradékanyag-kiürülési vizsgálatok nem szolgáltak megalapozott bizonyítékkal, melynek segítségével meghatározható lett volna a meloxicám felszívódásának sebességében és mértékében mutatózó bármiféle különbség a Melosolute 40 mg/ml és a Metacam 20 mg/ml között, és ennél fogva nem mérhetők a klinikai biztonságosságra és hatásosságra kifejtett hatásai;

a sertés célfajra vonatkozóan benyújtott támogató adatok a 2001/82/EK irányelv 13. cikkelye értelmében nem tekinthetők megfelelőnek, és következésképpen a sertés célfajra vonatkozó biztonságosság és hatásosság tekintetében nem felelnek meg az engedélyezési kritériumoknak. Ezért a CVMP a sertés célfaj esetében a Melosolute 40 mg/ml oldatos injekcióra vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásának megtagadását javasolja.

### **III. MELLÉKLET**

#### **Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a használati utasítás adott pontjaiba beépítendő módosítások**

A sertés célfajra vonatkozó összes utalást törölni kell a koordinációs csoport eljárás során elfogadott alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató végleges változataiból.