

Allegato 1

Elenco del nome, della forma farmaceutica, del dosaggio del medicinale veterinario, delle specie animali, della via di somministrazione, del richiedente negli Stati membri

Stato Membro UE/SEE	Richiedente	Nome	Denominazione comune internazionale	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Belgio	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Repubblica ceca	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Danimarca	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Francia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare

Stato Membro UE/SEE	Richiedente	Nome	Denominazione comune internazionale	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Ungheria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Irlanda	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Italia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Paesi Bassi	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Polonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare
Spagna	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare

Stato Membro UE/SEE	Richiedente	Nome	Denominazione comune internazionale	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluzione iniettabile	40 mg/ml	Bovini, suini e cavalli	Bovini e cavalli - per via endovenosa Suini - per via intramuscolare

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sintesi generale e valutazione scientifica di Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile

1. Introduzione

Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e cavalli contiene il principio attivo meloxicam. Il meloxicam è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) della classe degli oxicam che agisce inibendo la sintesi delle prostaglandine, producendo quindi effetti antinfiammatori, antiessudativi, analgesici e antipiretici. Il meloxicam ha anche proprietà antiendotossiche in quanto inibisce la produzione di trombossano B₂ indotta dalla somministrazione dell'endotossina di *E. coli* nei vitelli, nelle bovine in lattazione e nei suini. Il principio attivo è compreso tra i medicinali veterinari attualmente autorizzati nell'Unione europea mediante procedura di autorizzazione centralizzata e a livello nazionale, per l'utilizzo in bovini, suini, cavalli, cani e gatti. Le indicazioni proposte per bovini, suini e cavalli per Melosolute 40 mg/ml sono identiche alle indicazioni approvate per il prodotto di riferimento, Metacam 20 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e cavalli. Melosolute si distingue dal prodotto di riferimento, per la diversa concentrazione del principio attivo, meloxicam (40 mg/ml contro 20 mg/ml) e una diversa concentrazione di uno degli eccipienti.

Il richiedente ha presentato una domanda per una procedura decentrata per Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e cavalli. Si tratta di una domanda per un "ibrido" in conformità all'articolo 13, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE, e successivi emendamenti, riguardante il prodotto di riferimento autorizzato con procedura centralizzata, Metacam 20 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e cavalli (EU/2/97/004). Lo Stato membro di riferimento (RMS, Reference Member State) sono i Paesi Bassi e sono coinvolti 12 Stati membri interessati (CMS, Concerned Member States): Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Polonia, Regno Unito, Repubblica ceca, Spagna e Ungheria.

Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile è somministrato per via intramuscolare nei suini, mentre nei bovini e nei cavalli è somministrato per via endovenosa. È stato raggiunto un accordo durante la procedura decentrata riguardo ai dati presentati per sostenere la sicurezza e l'efficacia in merito alle specie di destinazione bovini e cavalli. Si deve notare che per i bovini e i cavalli, il richiedente è esente dal fornire uno studio di bioequivalenza *in vivo* secondo la deroga 7.1.a delle linee guida del CVMP sullo svolgimento degli studi di bioequivalenza per i medicinali veterinari (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (Linee guida sulla bioequivalenza).

Durante la procedura decentrata sono stati identificati, da parte dell'Irlanda e del Regno Unito, potenziali gravi rischi poiché questi consideravano che la bioequivalenza di Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile con il prodotto di riferimento, Metacam 20 mg/ml soluzione iniettabile, non fosse stata sufficientemente dimostrata per la specie di destinazione suini, e non fossero stati forniti altri dati soddisfacenti per permettere l'estrapolazione dei dati di sicurezza ed efficacia dal prodotto di riferimento per questa specie. Questi punti sono rimasti irrisolti e pertanto è stato avviato un deferimento al CMD(v) ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE. Gli Stati membri interessati non hanno raggiunto un accordo riguardo al prodotto e, di conseguenza, la questione è stata deferita al CVMP il 29 giugno 2012.

Questo deferimento, ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE, è stato disposto a causa del timore che il richiedente non avesse dimostrato in modo soddisfacente la bioequivalenza di Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile con il prodotto di riferimento, Metacam 20 mg/ml soluzione

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

iniettabile per la specie di destinazione suini, o fornito altre giustificazioni soddisfacenti per estrapolare i dati del prodotto di riferimento.

2. Valutazione dei dati presentati

Per prendere in considerazione i problemi sollevati dal deferimento, il richiedente ha presentato una giustificazione per l'omissione di uno studio di bioequivalenza di Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile e il prodotto di riferimento, Metacam 20 mg/ml soluzione iniettabile. In considerazione dei dati presentati, il comitato ha tratto le seguenti conclusioni sulle problematiche sollevate nella notifica ricevuta dai Paesi Bassi.

2.1. Bioequivalenza tra il prodotto in esame e l'originator

Il comitato ha valutato se la bioequivalenza del prodotto in esame rispetto al prodotto di riferimento nella specie di destinazione suini fosse stata dimostrata, in base ai dati disponibili.

Si tratta di una domanda per un generico "ibrido" in cui il richiedente estrapola i dati preclinici e clinici dal prodotto di riferimento Metacam 20 mg/ml. A tal fine il richiedente deve stabilire un legame tra il prodotto in esame e quello di riferimento e, poiché il prodotto è sistemicamente attivo, le ipotesi alla base del concetto di bioequivalenza lo permettono. Questo è l'approccio standard che è stato applicato in passato per le iniezioni somministrate per via intramuscolare o sottocutanea quando la concentrazione del principio attivo è cambiata, e sarebbe possibile e scientificamente valido per il richiedente condurre uno studio di farmacocinetica comparativa per confrontare la formulazione di Melosolute 40 mg/ml con la formulazione di Metacam 20 mg/ml. In casi in cui non è possibile o scientificamente rilevante condurre uno studio a livello ematico di bioequivalenza/farmacocinetica, devono essere utilizzati metodi alternativi (quali studi clinici end point) per dimostrare l'equivalenza terapeutica.

Il richiedente non ha considerato necessario dimostrare la bioequivalenza per questa domanda per un ibrido ma ha ritenuto sufficiente una giustificazione di equivalenza terapeutica. Questa giustificazione è basata sui seguenti argomenti:

- La similitudine farmaceutica delle formulazioni di Melosolute 40 mg/ml e di Metacam 20 mg/ml. Il prodotto in esame e quello di riferimento sono soluzioni acquose qualitativamente identiche, che differiscono soltanto per la concentrazione di meloxicam e di uno degli eccipienti.
- Gli studi dei residui sarebbero sufficienti come sostituto per la bioequivalenza, considerando che i residui di meloxicam nel fegato e nei muscoli erano comparabili nel campionamento a 4 ore e, poiché i tempi di sospensione per Melosolute 40 mg/ml e per Metacam 20 mg/ml sono gli stessi, i parametri farmacocinetici saranno comparabili.
- Anche se le formulazioni non erano equivalenti, la mancanza di bioequivalenza non sarebbe clinicamente rilevante a causa di un'ampia finestra terapeutica. Questo era stato precedentemente accettato dal comitato per la formulazione di Metacam 5 mg/ml.

Il CVMP ha riconosciuto la similitudine delle formulazioni di Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml in termini dei loro eccipienti. Tuttavia, deve essere presa in considerazione anche la differenza nella concentrazione del principio attivo. Dati della letteratura suggeriscono che il tasso di assorbimento di una sostanza può essere aumentato dalla diminuzione del volume di iniezione e dall'aumento della concentrazione. Questo è sostenuto dall'evidenza dello studio di bioequivalenza tra Metacam 5 mg/ml e Metacam 20 mg/ml, che ha dimostrato che la C_{max} e l'AUC erano maggiori per la formulazione a più alta concentrazione, e dai dati derivanti dagli studi dei residui che suggeriscono un assorbimento più rapido da parte del prodotto da 40 mg/ml. Si nota anche che le linee guida sulla bioequivalenza non esigono

da studi *in vivo* per le soluzioni per iniezione per via parenterale dove esiste una differenza nella concentrazione del principio attivo.

Il richiedente ha presentato uno studio di deplezione residuale condotto con Melosolute 40 mg/ml come evidenza della comparabilità del profilo di farmacocinetica tra il suo prodotto e Metacam 20 mg/ml. Il CVMP non accetta che il confronto dei residui provenienti da due prodotti diversi con un unico tempo di campionamento permetta di trarre conclusioni circa il profilo ematico concentrazione-tempo, o che gli studi forniscano una stima precisa della biodisponibilità relativa.

Qualsiasi aumento del tasso/volume di assorbimento non è stato quantificato per Melosolute 40 mg/ml in uno studio di farmacocinetica comparativo con il prodotto di riferimento e potrebbe avere implicazioni in termini di sicurezza nell'animale di destinazione.

In conclusione, le argomentazioni del richiedente non sono ben esposte. Questa è una domanda per un ibrido e i requisiti differiscono da quelli di un prodotto generico a causa del fatto che la formulazione in esame contiene un aumento in concentrazione del principio attivo rispetto alla formulazione di riferimento. In questo caso, dovrebbero essere applicati i principi di bioequivalenza per permettere l'estrapolazione dei dati di sicurezza ed efficacia dal prodotto di riferimento. Le indicazioni rilevanti non esimono dalla necessità di condurre studi di bioequivalenza *in vivo* per le soluzioni somministrate per via parenterale, quando il dosaggio del principio attivo è diverso da quello del prodotto di riferimento e l'evidenza suggerisce che questo cambiamento non ha la capacità di influenzare il tasso ed eventualmente il volume di assorbimento. Il richiedente avrebbe dovuto fornire uno studio comparativo di farmacocinetica ematica tra Melosolute 40 mg/ml e il prodotto di riferimento. Questo è lo standard che è generalmente richiesto dai richiedenti che vogliono cambiare il dosaggio di una formulazione iniettabile (eccetto la via endovenosa). In assenza di tale studio, i dati sulla deplezione residuale non forniscono un'evidenza solida che permetta la quantificazione di qualsiasi differenza nel tasso e volume di assorbimento di meloxicam tra Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml e, di conseguenza, l'identificazione del suo impatto sulla sicurezza clinica e l'efficacia non è possibile. Pertanto il richiedente non ha fornito dati soddisfacenti nei suini da permettere l'estrapolazione dei dati di sicurezza ed efficacia dal prodotto Metacam 20 mg/ml e da permettere di includere questa specie nell'informazione del prodotto.

2.2. Rilevanza dei risultati provenienti da uno studio di deplezione residuale come dimostrazione di bioequivalenza

Il comitato ha valutato se i risultati provenienti da uno studio di deplezione residuale potessero essere usati come surrogato per i dati di uno studio di bioequivalenza.

Nell'elenco delle domande del CVMP, al richiedente era richiesto di replicare ai seguenti punti: (i) effetto della comparazione dei risultati da studi condotti separatamente, (ii) effetto del numero di animali oggetto di campionamento sull'attendibilità dei risultati (tenendo presente che per uno studio standard di bioequivalenza il rapporto prodotto in esame/prodotto di riferimento dei parametri fondamentali deve rientrare entro limiti statistici predefiniti); (iii) tempistica e numero di punti di campionamento e come questo sia in rapporto con la caratterizzazione del tasso e volume di assorbimento; e (iv) come le concentrazioni di meloxicam nei tessuti analizzati (fegato, rene, muscolo e sede dell'iniezione) siano correlate alla farmacocinetica plasmatica.

I. Effetto della comparazione dei risultati da studi condotti separatamente

Il richiedente ha fornito referenze che mostrano ampiamente la comparabilità dei dati farmacocinetici derivati da studi condotti in tempi diversi. Alcune differenze dei parametri farmacocinetici sono attribuite alle diverse dimensioni/età dell'animale. Tuttavia, per l'approvazione delle autorità di regolamentazione di un prodotto generico/ibrido in cui lo scopo dello studio sia di mostrare gli effetti di

qualsiasi formulazione, ci si aspetta che i dati comparativi di farmacocinetica siano raccolti da un unico studio con condizioni di studio controllate (ad es. metodi di campionamento, metodi analitici, gruppo omogeneo di animali) per ridurre al minimo l'effetto di altre variabili. I dati forniti non sono sufficienti ad assicurare che le condizioni dello studio abbiano un'influenza trascurabile sui dati al livello richiesto per questo tipo di documentazione da presentare alle autorità di regolamentazione.

II. Effetto del numero di animali oggetto di campionamento sull'attendibilità dei risultati (tenendo presente che per uno studio standard di bioequivalenza il rapporto prodotto in esame/prodotto di riferimento dei parametri fondamentali deve rientrare entro limiti statistici predefiniti)

Il richiedente non ha commentato sul livello di confidenza che può essere raggiunto con i risultati dello studio dei residui. In ciascuno studio dei residui è stato utilizzato un numero insufficiente di animali per ottenere la precisione richiesta. Questo era chiaro dalla variabilità mostrata nei dati trasmessi dal richiedente.

III. Tempistica e numero di punti di campionamento e come questo sia in rapporto alla caratterizzazione del tasso e del volume di assorbimento e IV. Concentrazioni di meloxicam nei tessuti oggetto di campionamento (fegato, reni, muscoli e sede dell'iniezione) e loro relazioni con la farmacocinetica plasmatica.

Questi punti sono stati trattati insieme. Il richiedente ha ammesso che la tempistica e il numero di punti di campionamento richiesti per la bioequivalenza e gli studi di deplezione residuale sono molto diversi, in base alle rispettive linee guida. Tuttavia il richiedente dichiara che vi è una distribuzione di meloxicam molto veloce dalla sede dell'iniezione intramuscolare nella circolazione generale e, di conseguenza, un'eliminazione molto veloce dai tessuti quali fegato, reni e muscoli, tenendo conto l'identica emivita di eliminazione nei suini dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare, il che giustifica la rivendicazione della deroga per uno studio di bioequivalenza nei suini in base ai risultati di uno studio di deplezione residuale in confronto a Metacam 20 mg/ml.

Il CVMP ritiene che lo scopo e il disegno degli studi di bioequivalenza e di quelli dei residui siano molto diversi. Gli studi presentati valutano la deplezione residuale nei tessuti in seguito alla somministrazione di prodotti nelle specie di destinazione, usando il dosaggio e la via di somministrazione raccomandati o proposti, con lo scopo di determinare quando si trovano sotto gli MRL. Entrambi gli studi hanno mostrato che meloxicam viene rapidamente eliminato dai tessuti del suino, andando sotto l'MRL nella maggior parte dei tessuti entro un giorno dalla somministrazione. Tuttavia, in uno studio di bioequivalenza, il principio è che le concentrazioni ematiche siano determinate in un certo intervallo di tempo, includendo in modo critico la fase di assorbimento, per derivare una stima dei valori C_{max} e AUC sapendo che questi corrispondono all'effetto terapeutico. Si è notato che la concentrazione plasmatica massima è stata raggiunta 1 ora dopo la seconda somministrazione nello studio di deplezione residuale usando ^{14}C -Meloxicam 20 mg/ml ed è scesa rapidamente da una C_{max} di 1730 ng equivalenti/ml 1 ora dopo la somministrazione e nelle successive 95 ore (non è stato indicato alcun tempo di campionamento). I livelli di concentrazione tissutale sono stati derivati dai campioni presi a 4 ore e a 2, 4 e 8 giorni (studio 20 mg/ml) o 1, 3 e 5 giorni dopo la somministrazione finale (studio 40 mg/ml). La tempistica e l'irregolarità del campionamento dei tessuti non permette che le concentrazioni tissutali dei residui siano usate come surrogato per i livelli plasmatici che permetterebbero una stima della C_{max} e AUC ematiche. Meloxicam è apparso essere assorbito più rapidamente dalla sede di iniezione della dose da 40 mg/ml rispetto a 20 mg/ml, come suggerito dai dati di deplezione residuale al primo tempo di campionamento (4 ore), in cui i livelli della sede di iniezione erano inferiori e i livelli renali superiori per la formulazione 40 mg/ml. Sebbene i livelli di meloxicam nel fegato e nel tessuto muscolare siano simili al tempo di campionamento di 4 ore per entrambi i prodotti, questo riflette un unico tempo e non indica se i livelli plasmatici sarebbero simili attraverso la durata della curva concentrazione ematica-tempo.

In conclusione, il richiedente non ha replicato in modo adeguato ai seguenti punti: (i) l'impatto dell'utilizzo di studi diversi per confrontare gli effetti di formulazione, (ii) la scelta di tempi che non sono coerenti con la fase di assorbimento e non forniscono evidenze del tasso e del volume di assorbimento (iii) la validità dei dati in relazione alla precisione delle stime necessarie per fornire un confronto accurato tra le formulazioni.

3. Valutazione del rapporto rischi / benefici

Introduzione

Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e cavalli contiene meloxicam 40 mg/ml. La domanda era stata presentata come per un generico "ibrido" ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 3, poiché non vi è attualmente alcun prodotto autorizzato con la stessa concentrazione di meloxicam.

Beneficio terapeutico diretto

Il meloxicam è un FANS della classe degli oxicam che agisce inibendo la sintesi delle prostaglandine, producendo pertanto effetti antinfiammatori, antiessudativi, analgesici e antipiretici. Il meloxicam ha anche proprietà antiendotossiche in quanto inibisce la produzione di trombossano B₂ indotta dalla somministrazione dell'endotossina di *E. coli* nei vitelli, nelle bovine in lattazione e nei suini.

- Nei bovini, le indicazioni proposte sono l'uso in infezione respiratoria acuta insieme a una terapia antibiotica appropriata per ridurre i segni clinici; l'uso nella diarrea in combinazione con terapia di re-idratazione orale per ridurre i segni clinici nei vitelli con più di una settimana o in bovini giovani che non allattano, e per la terapia aggiuntiva nel trattamento della mastite acuta, in combinazione con la terapia antibiotica.
- Nei suini, le indicazioni proposte sono l'uso in disturbi locomotori non infettivi per ridurre i sintomi di claudicazione e infiammazione, e come terapia aggiuntiva nel trattamento di setticemia e tossiemia puerperali (sindrome mastite-metrite-agalassia) con appropriata terapia antibiotica.
- Nei cavalli, le indicazioni proposte sono per alleviare l'infiammazione e il sollievo dal dolore in disturbi muscolo-scheletrici sia acuti sia cronici e per il sollievo del dolore associato alle coliche equine.

Per questa domanda per un generico "ibrido", i benefici sono stati estrapolati dai dati di sicurezza ed efficacia per il prodotto di riferimento Metacam 20 mg/ml. Per i cavalli e i bovini la soluzione acquosa è somministrata per via endovenosa, pertanto la bioequivalenza può essere accettata come lampante. Tuttavia per i suini, dove il prodotto è somministrato per via intramuscolare, il richiedente non ha fornito sufficiente evidenza del relativo tasso e volume di assorbimento da permettere l'estrapolazione dei dati dal prodotto di riferimento.

Valutazione del rischio

Mentre esiste un rischio teorico di aumento dell'infiammazione nella sede dell'iniezione a causa dell'aumentata tonicità della formulazione da 40 mg/ml rispetto alla concentrazione inferiore del prodotto di riferimento, le osservazioni cliniche nella sede dell'iniezione e le analisi patologiche macroscopiche e microscopiche condotte durante gli studi residui hanno indicato che le risposte infiammatorie locali erano minime. Il principale rischio rimanente deriva dall'incertezza dovuta a mancanza di dati sul profilo farmacocinetico e l'esposizione a meloxicam in seguito a iniezione intramuscolare nei suini del prodotto in esame da 40 mg/ml. Pertanto la sicurezza e l'efficacia del prodotto rimangono sconosciute per i suini.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Il rapporto rischi/benefici per i suini rimane inconcludente, in assenza di informazioni adeguate sulla sicurezza e l'efficacia del prodotto.

Conclusione

In base ai dati presentati e alle risposte alle domande, il CVMP ha concluso che i dati per Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e cavalli non erano in conformità ai requisiti della direttiva 2001/82/CE, e che il rapporto rischi/benefici non è al momento favorevole per le indicazioni proposte nella specie di destinazione suini.

Motivi per il rifiuto del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la specie di destinazione suini

Considerati tutti i dati presentati, il CVMP ha concluso quanto segue:

- poiché si tratta di una domanda per generico “ibrido”, in assenza di altri dati i principi di bioequivalenza devono essere applicati per determinare la sicurezza e l'efficacia attese del prodotto per estrapolazione dei dati preclinici e clinici dal prodotto di riferimento. Le linee guida attuali sulla conduzione di studi di bioequivalenza (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) non esimono dalla necessità di condurre studi di bioequivalenza *in vivo* per le soluzioni somministrate per via parenterale quando il dosaggio del principio attivo è diverso da quello del prodotto di riferimento e l'evidenza suggerisce che questo cambiamento non ha la capacità di influenzare il tasso ed eventualmente il volume di assorbimento;
- i dati sulla deplezione residuale non forniscono un'evidenza solida che permetta la quantificazione di qualsiasi differenza nel tasso e volume di assorbimento di meloxicam tra Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml, e pertanto l'identificazione del suo impatto sulla sicurezza clinica e l'efficacia;

i particolari riguardanti la specie di destinazione suini che erano stati presentati in supporto alla domanda non sono conformi all'articolo 13 della direttiva 2001/82/CE, e di conseguenza non soddisfano i criteri per l'autorizzazione riguardo alla sicurezza ed efficacia per la specie di destinazione suini.

Pertanto il CVMP raccomanda il rifiuto della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Melosolute 40 mg/ml soluzione iniettabile per la specie di destinazione suini.

Allegato III

Emendamenti nei paragrafi rilevanti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglio illustrativo

Tutti i riferimenti alla specie di destinazione suini devono essere eliminati dalle versioni finali del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo, concordati durante la procedura del gruppo di coordinamento.