

Bijlage I

Lijst met de naam, farmaceutische vorm, sterkte van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en aanvrager in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
België	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Tsjechische Republiek	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Denemarken	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Frankrijk	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair

Lidstaat EU/EER	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Duitsland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Hongarije	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Ierland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Italië	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Nederland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair

Lidstaat EU/EER	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Polen	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Spanje	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair
Verenigd Koninkrijk	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Duitsland	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Oplossing voor injectie	40 mg/ml	Rundvee, varkens en paarden	Rundvee en paarden – intraveneus Varkens – intramusculair

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering van het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie

1. Inleiding

Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee, varkens en paarden bevat het werkzame bestanddeel meloxicam. Meloxicam is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) uit de oxicamgroep waarvan de werking berust op de remming van de prostaglandinesynthese, zodat een anti-inflammatoir (ontstekingsremmend), anti-exsudatief (tegen het uittreden van ontstekingsvocht), analgetisch (pijnstillend) en antipyretisch (koortsremmend) effect wordt bewerkstelligd. Het middel heeft ook anti-endotoxische eigenschappen die de productie van tromboxaan B₂ remmen die wordt geïnduceerd door de toediening van *E. coli*-endotoxine bij kalveren, melkgevende koeien en varkens. De werkzame stof wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die momenteel in de Europese Unie via de gecentraliseerde toelatingsprocedure en ook nationaal zijn goedgekeurd voor gebruik bij rundvee, varkens, paarden, honden en katten. De voorgestelde indicaties voor rundvee, varkens en paarden voor Melosolute 40 mg/ml zijn identiek aan de goedgekeurde indicaties voor het referentiemiddel, Metacam 20 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee, varkens en paarden. Melosolute verschilt van het referentiemiddel wat betreft de sterkte van de werkzame stof meloxicam (40 mg/ml *versus* 20 mg/ml) en de concentratie van een van de excipientia.

De aanvrager heeft een aanvraag ingediend voor een gedecentraliseerde procedure voor Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee, varkens en paarden. Dit betreft een 'hybride' aanvraag krachtens artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, en verwijst naar het centraal goedgekeurde referentiemiddel Metacam 20 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee, varkens en paarden (EU/2/97/004). De rapporterende lidstaat is Nederland en de 12 betrokken lidstaten zijn België, Denemarken, Duitsland, Frankrijk, Hongarije, Ierland, Italië, Oostenrijk, Polen, Spanje, Tsjechië en het Verenigd Koninkrijk.

Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie wordt bij varkens intramusculair toegediend, terwijl het bij rundvee en paarden intraveneus wordt toegediend. Tijdens de gedecentraliseerde procedure werd overeenstemming bereikt ten aanzien van gegevens die werden ingediend ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid voor de doeldiersoorten rundvee en paarden. Er dient te worden opgemerkt dat de aanvrager voor rundvee en paarden is vrijgesteld van overlegging van een *in-vivobio*-equivalentieonderzoek krachtens vrijstelling 7.1.a van de richtlijn van het CVMP over de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken voor diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (bio-equivalentierichtlijn).

Er werden tijdens de gedecentraliseerde procedure mogelijke ernstige risico's vastgesteld door Ierland en het Verenigd Koninkrijk aangezien zij van oordeel waren dat de bio-equivalentie van Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie met het referentiemiddel, Metacam 20 mg/ml oplossing voor injectie, niet voldoende was aangetoond voor de doeldiersoort varkens en er geen andere toereikende gegevens waren overgelegd om veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van het referentiemiddel te kunnen extrapoleren voor deze diersoort. Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG ingeleid door de CMD(v). De betrokken lidstaten wisten geen overeenstemming te bereiken over het geneesmiddel en daarom werd de zaak op 29 juni 2012 verwezen naar het CVMP.

Deze verwijzing krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG vond plaats vanwege bedenkingen bij het feit dat de aanvrager de bio-equivalentie van Melosolute 40 mg/ml oplossing voor

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

injectie met het referentiemiddel, Metacam 20 mg/ml voor injectie voor de doeldiersoort varkens, niet voldoende had aangetoond en ook geen andere toereikende rechtvaardiging had overgelegd om de gegevens van het referentiemiddel te extrapoleren.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

In verband met de door de verwijzing opgeworpen bedenkingen overlegde de aanvrager een rechtvaardiging voor het achterwege laten van een bio-equivalentieonderzoek voor Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie en het referentiemiddel, Metacam 20 mg/ml oplossing voor injectie. Rekening houdend met de ingediende gegevens, heeft het Comité het volgende besloten over de aangevoerde bedenkingen in de van Nederland ontvangen kennisgeving.

2.1. Bio-equivalentie tussen het onderzoeksgeneesmiddel en het oorspronkelijke middel

Het Comité heeft bestudeerd of de bio-equivalentie van het onderzoeksgeneesmiddel met het referentiemiddel in de doeldiersoort varkens was bewezen, op grond van de beschikbare gegevens.

Dit betreft een generieke 'hybride' aanvraag waarbij de aanvrager preklinische en klinische gegevens extrapoleert van het referentiemiddel Metacam 20 mg/ml. Hiertoe moet de aanvrager vaststellen of er een verband bestaat tussen het onderzoeksgeneesmiddel en het referentiemiddel, en aangezien het middel een systemische werking heeft, is dit op basis van de veronderstellingen achter het concept van bio-equivalentie mogelijk. Dit is de standaardaanpak die in het verleden is toegepast voor intramusculair of subcutaan toe te dienen injecties bij wijziging van de concentratie van de werkzame stof, en het zou voor de aanvrager mogelijk en wetenschappelijk valide zijn om een vergelijkend farmacokinetisch onderzoek uit te voeren om de Melosolute 40 mg/ml-formulering te vergelijken met de Metacam 20 mg/ml-formulering. In gevallen waarbij het niet mogelijk of wetenschappelijk relevant is om een bloedspiegelbio-equivalentie-/farmacokinetisch onderzoek uit te voeren, moet de therapeutische equivalentie op een alternatieve wijze (zoals met onderzoeken met klinische eindpunten) worden aangetoond.

De aanvrager was van oordeel dat aantonen van bio-equivalentie voor deze hybride aanvraag niet nodig is en dat een rechtvaardiging van de therapeutische equivalentie voldoende is. Deze rechtvaardiging is gebaseerd op de volgende argumenten:

- de farmaceutische overeenkomst van de Melosolute 40 mg/ml- en de Metacam 20 mg/ml-formulering. Het onderzoeksgeneesmiddel en het referentiemiddel zijn kwalitatief identieke waterige oplossingen, die alleen verschillen wat betreft de concentratie van meloxicam en een van de excipiëntia;
- residuonderzoeken zouden voldoen als substituut voor bio-equivalentie, gezien het feit dat, aangezien de meloxicamresiduen bij de monsternamen na 4 uur in vergelijkbare gehalten in de lever en de spieren aanwezig zijn en de klaringstijden voor Melosolute 40 mg/ml en Metacam 20 mg/ml hetzelfde zijn, de farmacokinetische parameters vergelijkbaar zullen zijn;
- zelfs al waren de formuleringen niet equivalent, dan zou het ontbreken van bio-equivalentie niet klinisch relevant zijn vanwege het grote therapeutische toepassingsgebied. Dit werd eerder door het Comité geaccepteerd voor de Metacam 5 mg/ml-formulering.

Het CVMP erkende dat de formuleringen van Melosolute 40 mg/ml en Metacam 20 mg/ml overeenkwamen wat betreft hun excipiëntia. Het verschil in concentratie van de werkzame stof dient echter ook in overweging te worden genomen. Rapporten uit de literatuur wijzen erop dat de absorptiesnelheid van een stof hoger kan zijn bij een lager injectievolume en een hogere concentratie.

Dit wordt ondersteund door de informatie uit het bio-equivalentieonderzoek tussen Metacam 5 mg/ml en Metacam 20 mg/ml, waaruit bleek dat C_{max} en AUC hoger waren voor de hoger geconcentreerde formulering, alsook door de bevindingen in residuonderzoeken, die wijzen op een snellere absorptie bij het 40 mg/ml-middel. Er wordt ook opgemerkt dat de bio-equivalentierichtlijn geen vrijstelling geeft van *in-vivo*-onderzoeken voor oplossingen die zijn bestemd voor parenterale injectie indien er sprake is van een verschil in concentratie van de werkzame stof.

De aanvrager heeft een residuepletieonderzoek met Melosolute 40 mg/ml ingediend als bewijs voor het vergelijkbare farmacokinetische profiel tussen zijn middel en Metacam 20 mg/ml. Het CVMP accepteert niet dat op basis van de vergelijking van residuen van twee verschillende geneesmiddelen op één tijdstip conclusies over het bloedconcentratie-tijdprofiel kunnen worden getrokken of dat de onderzoeken een nauwkeurige schatting van de relatieve biologische beschikbaarheid geven.

Er is geen verhoging in de snelheid/mate van absorptie gekwantificeerd voor Melosolute 40 mg/ml in een vergelijkend farmacokinetisch onderzoek met het referentiemiddel, en dit zou gevolgen kunnen hebben met betrekking tot de veiligheid voor het doeldier.

Samenvattend kan worden gesteld dat de argumenten van de aanvrager niet goed uiteengezet zijn. Dit betreft een 'hybride' aanvraag, waarvoor andere eisen gelden dan voor een generiek middel vanwege het feit dat de onderzoeksformulering een hogere concentratie van de werkzame stof bevat vergeleken met de referentieformulering. In dit geval zouden de principes van bio-equivalentie moeten worden toegepast om de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van het referentiemiddel te kunnen extrapoleren. Het betreffende richtsnoer geeft geen vrijstelling van de eis *in vivo* bio-equivalentieonderzoeken uit te voeren voor parenteraal toe te dienen oplossingen wanneer de sterkte van de werkzame stof verschilt van die van het referentiemiddel en er zijn aanwijzingen dat dit verschil inderdaad van invloed kan zijn op de snelheid en mogelijk ook op de mate van absorptie. De aanvrager had een vergelijkend farmacokinetisch bloedspiegelonderzoek tussen Melosolute 40 mg/ml en het referentiemiddel moeten overleggen. Dit wordt doorgaans standaard verlangd van aanvragers die de sterkte van een injecteerbare formulering (niet bestemd voor intraveneuze toediening) wensen te wijzigen. Aangezien een dergelijk onderzoek ontbreekt, geven de residuepletiegegevens geen robuuste informatie om verschillen in de snelheid en mate van absorptie van meloxicam tussen Melosolute 40 mg/ml en Metacam 20 mg/ml te kunnen kwantificeren, en is het dientengevolge niet mogelijk de invloed ervan op de klinische veiligheid en werkzaamheid vast te stellen. De aanvrager heeft daarom geen toereikende gegevens voor varkens overgelegd om de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van het Metacam 20 mg/ml-middel te kunnen extrapoleren en deze diersoort in de productinformatie te kunnen vermelden.

2.2. Relevantie van de resultaten van een residuepletieonderzoek als bewijs voor bio-equivalentie

Het Comité heeft bestudeerd of de resultaten van een residuepletieonderzoek kunnen worden gebruikt als substituuut voor gegevens van een bio-equivalentieonderzoek.

In de lijst met vragen van het CVMP werd de aanvrager verzocht het volgende te bespreken: (i) het effect van vergelijking van resultaten van afzonderlijk uitgevoerde onderzoeken, (ii) het effect dat het aantal onderzochte dieren heeft op de betrouwbaarheid van de resultaten (daarbij rekening houdend met het feit dat voor een standaardbio-equivalentieonderzoek de verhouding tussen de centrale parameters van onderzoeks- en referentiemiddel binnen vooraf gedefinieerde statistische grenzen moet vallen), (iii) de tijdstippen en het aantal van de monsternamenpunten en hoe dit in verband staat tot de bepaling van de snelheid en mate van absorptie, en (iv) hoe de meloxicamconcentraties in de weefselmonsters (lever, nieren, spieren en injectieplaats) in verband staan met de plasmafarmacokinetiek.

I. Het effect van vergelijking van resultaten van afzonderlijk uitgevoerde onderzoeken

De aanvrager heeft referenties overgelegd die globaal gezien vergelijkbaarheid tonen van farmacokinetische gegevens uit op verschillende tijdstippen uitgevoerde onderzoeken. Sommige verschillen in farmacokinetische parameters worden toegeschreven aan de variatie in grootte/leeftijd van de dieren. Voor de wettelijke goedkeuring van een generiek/hybride middel waarbij het doel van het onderzoek is de werking van de formulering aan te tonen, wordt echter verwacht dat vergelijkende farmacokinetische gegevens worden verkregen uit één enkel onderzoek met gecontroleerde onderzoeksomstandigheden (bijv. monsternamemethoden, analytische methoden, homogene diergroep) om het effect van andere variabelen te minimaliseren. De overgelegde gegevens zijn niet voldoende om te waarborgen dat de onderzoeksomstandigheden volgens de eisen voor dit type wettelijke indiening een verwaarloosbare invloed hebben op de gegevens.

II. Het effect dat het aantal onderzochte dieren heeft op de betrouwbaarheid van de resultaten (daarbij rekening houdend met het feit dat voor een standaardbio-equivalentieonderzoek de verhouding tussen de centrale parameters van onderzoeks- en referentiemiddel binnen vooraf gedefinieerde statistische grenzen moet vallen)

De aanvrager ging niet in op de mate van betrouwbaarheid die kan worden verkregen met de resultaten van het residuonderzoek. Voor de vereiste nauwkeurigheid werd een ontoereikend aantal dieren gebruikt in elk van de residuonderzoeken. Dit bleek uit de variabiliteit die de gegevens vertonen en waarnaar door de aanvrager wordt verwezen.

III. De tijdstippen en het aantal van de monsternamapunten en hoe dit in verband staat tot de bepaling van de snelheid en mate van absorptie, en IV. De meloxicamconcentraties in de weefselmonsters (lever, nieren, spieren en injectieplaats) en hoe deze in verband staan met de plasmafarmacokinetiek

Deze punten werden gezamenlijk besproken. De aanvrager accepteerde dat de tijdstippen en het aantal van de monsternamapunten die zijn vereist voor bio-equivalentie- en residudepletieonderzoeken erg van elkaar verschillen volgens de betreffende richtlijnen. De aanvrager stelt echter dat meloxicam zich erg snel van de plaats van de intramusculaire injectie in de bloedsomloop verspreidt en vervolgens erg snel uit weefsels zoals de lever, de nieren en de spieren wordt geëlimineerd, rekening houdend met de identieke eliminatiehalfwaardetijd bij varkens na intraveneuze of intramusculaire toediening, wat de claim voor vrijstelling van een bio-equivalentieonderzoek bij varkens rechtvaardigt op grond van de resultaten van het residudepletieonderzoek in vergelijking met die van het Metacam 20 mg/ml-middel.

Het CVMP is van mening dat bio-equivalentie- en residuonderzoeken erg van elkaar verschillen wat betreft het doel en de opzet. In de overgelegde onderzoeken wordt de depletie beoordeeld van residuen in weefsel na de toediening van de middelen bij de doeldiersoort met de aanbevolen of voorgestelde dosis en toedieningsweg, met het doel te bepalen wanneer de gehaltes ervan minder dan de MRL's bedragen. Uit beide onderzoeken bleek dat meloxicam snel uit de weefsels van het varken wordt geëlimineerd en het gehalte ervan in de meeste weefsels binnen een dag na toediening minder dan de MRL bedraagt. Een bio-equivalentieonderzoek bestaat er in principe in dat in een bepaald tijdsbestek, waarbij het cruciaal is dat de absorptiefase wordt omvat, bloedconcentraties worden bepaald waaruit een schatting wordt gemaakt van $C_{\max}$ en AUC, die zoals bekend correleren met therapeutische werking. Er wordt opgemerkt dat de piekplasmaconcentratie 1 uur na de tweede toediening werd bereikt in het residudepletieonderzoek met ^{14}C -Meloxicam 20 mg/ml en 1 uur na toediening en gedurende de 95 uur daarna snel afnam vanaf een $C_{\max}$ van 1730 ng equivalent/ml (er werden geen monsternamapunten vermeld). De weefselconcentraties werden verkregen van monsters genomen na 4 uur en 2, 4 en 8 dagen (onderzoek met 20 mg/ml) of 1, 3 en 5 dagen na de laatste toediening (onderzoek met 40 mg/ml). Vanwege de tijdstippen en het geringe aantal van de weefselmonsters kunnen de weefselresiduconcentraties niet worden gebruikt als substituut voor plasmaspiegels waaruit

C_{max} en AUC in bloed kunnen worden geschat. Meloxicam bleek sneller te worden geabsorbeerd van de plaats van injectie van 40 mg/ml vergeleken met die van 20 mg/ml, zoals bleek uit de residudepletiegegevens bij het eerste monsternamepunt (na 4 uur), waarbij de injectieplaatsspiegels lager en de nierspiegels hoger waren voor de 40 mg/ml-formulering. Hoewel de meloxicamspiegels in lever- en spierweefsel voor beide middelen vergelijkbaar zijn bij de monsternamen na 4 uur, gaat het slechts om één enkel tijdstip en hieruit is niet op te maken of de plasmaspiegels gedurende de hele duur van de bloedconcentratie-tijdcurve vergelijkbaar zijn.

Samenvattend kan worden gesteld dat de volgende punten niet adequaat werden behandeld door de aanvrager: (i) de invloed van het gebruik van verschillende onderzoeken bij het vergelijken van de werking van formuleringen, (ii) de keuze van tijdstippen die niet in de absorptiefase vallen en geen informatie geven over de snelheid en mate van absorptie, (iii) de robuustheid van de gegevens in verhouding tot de nauwkeurigheid van de schattingen die nodig is voor een nauwkeurige vergelijking van de formuleringen.

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee, varkens en paarden bevat 40 mg/ml meloxicam. De aanvraag werd ingediend als een hybride aanvraag krachtens artikel 13, lid 3, aangezien er op dit moment geen toegelaten middel is met dezelfde concentratie meloxicam.

Direct therapeutisch voordeel

Meloxicam is een NSAID uit de oxicamgroep waarvan de werking berust op de remming van de prostaglandinesynthese, zodat een anti-inflammatoir, anti-exsudatief, analgetisch en antipyretisch effect wordt bewerkstelligd. Het middel heeft ook anti-endotoxische eigenschappen die de productie van tromboxaan B_2 remmen die geïnduceerd wordt door de toediening van *E. coli*-endotoxine bij kalveren, melkgevende koeien en varkens.

- Bij rundvee dienen de voorgestelde indicaties voor gebruik bij acute luchtweginfecties, in combinatie met een geschikte antibioticumtherapie, om de klinische verschijnselen te verminderen, voor gebruik bij diarree, in combinatie met een orale rehydratietherapie, om de klinische verschijnselen te verminderen bij kalveren ouder dan één week en niet-melkgevend jongvee, en voor aanvullende therapie bij de behandeling van acute mastitis, in combinatie met een antibioticumtherapie.
- Bij varkens dienen de voorgestelde indicaties voor gebruik bij niet-infectieuze aandoeningen van het bewegingsapparaat om de symptomen van kreupelheid en ontsteking te verminderen en voor aanvullende therapie bij de behandeling van puerperale septicemie en toxinemie (mastitis-metritis-agalactiesyndroom, MMA-syndroom), in combinatie met een geschikte antibioticumtherapie.
- Bij paarden dienen de voorgestelde indicaties voor het verlichten van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische aandoeningen van het bewegingsapparaat en voor het verlichten van pijn bij koliek.

Voor deze generieke 'hybride' aanvraag worden de voordelen geëxtrapoleerd van de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor het referentiemiddel, Metacam 20 mg/ml. Voor paarden en rundvee wordt de waterige oplossing toegediend via intraveneuze weg, wat bio-equivalentie vanzelfsprekend maakt. Voor varkens, waarbij het geneesmiddel intramusculair wordt toegediend, heeft de aanvrager echter niet voldoende informatie overgelegd over de relatieve snelheid en mate van absorptie om extrapolatie van de gegevens van het referentiemiddel mogelijk te maken.

Beoordeling van de risico's

Hoewel er theoretisch gezien een verhoogd risico bestaat op ontsteking op de injectieplaats vanwege de hogere toniciteit van de 40 mg/ml-formulering vergeleken met de lagere concentratie van het referentiemiddel, wezen klinische waarnemingen ter hoogte van de injectieplaats en tijdens het residuonderzoek uitgevoerde macroscopische en microscopische pathologie erop dat er sprake was van minimale lokale ontstekingsresponsen. Het voornaamste resterende risico vloeit voort uit de onzekerheid door het ontbreken van gegevens over het farmacokinetische profiel en de blootstelling aan meloxicam na intramusculaire injectie van het 40 mg/ml-onderzoeksmiddel bij varkens. De veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel blijft dus onbekend voor varkens.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

De baten-risicoverhouding voor varkens blijft onduidelijk bij afwezigheid van adequate informatie over de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

Conclusie

Op grond van de overgelegde gegevens en de antwoorden op de vragen heeft het CVMP geconcludeerd dat de gegevens voor Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie voor rundvee, varkens en paarden niet in overeenstemming waren met de eisen van Richtlijn 2001/82/EG en dat de baten-risicoverhouding momenteel niet als positief kan worden beschouwd.

Redenen voor de weigering van het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen voor de doeldiersoort varkens

Na beoordeling van alle ingediende gegevens heeft het CVMP geconcludeerd dat:

- aangezien dit een generieke 'hybride' aanvraag betreft, bij het ontbreken van andere gegevens de principes van bio-equivalentie dienen te worden toegepast om de verwachte veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel te bepalen door extrapolatie van de preklinische en klinische gegevens van het referentiemiddel. De huidige richtlijn over de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) geeft geen vrijstelling van de eis *in-vivobio*-equivalentieonderzoeken uit te voeren voor parenteraal toe te dienen oplossingen wanneer de sterkte van de werkzame stof verschilt van die van het referentiemiddel en er zijn aanwijzingen dat dit verschil inderdaad van invloed kan zijn op de snelheid en mogelijk ook op de mate van absorptie;
- de overgelegde residuepleetgegevens geen robuuste informatie gaven waaruit verschillen in de snelheid en mate van absorptie van meloxicam tussen Melosolute 40 mg/ml en Metacam 20 mg/ml, en daardoor de invloed ervan op de klinische veiligheid en werkzaamheid, kunnen worden gekwantificeerd;

de gegevens over de doeldiersoort varkens die werden ingediend ter ondersteuning van de aanvraag niet voldoen aan artikel 13 van Richtlijn 2001/82/EG, en diensgevolge ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid voor de doeldiersoort varkens niet voldoen aan de criteria voor toelating. Het CVMP adviseert daarom de weigering van het verlenen van de handelsvergunning voor Melosolute 40 mg/ml oplossing voor injectie voor de doeldiersoort varkens.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Alle verwijzingen naar de doeldiersoort varkens dienen te worden verwijderd uit de eindversies van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.