

Anexo I

Relación de los nombres del medicamento, formas farmacéuticas, dosis del medicamento veterinario, especies animales, vías de administración, solicitante en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Potencia	Especie destinataria	Vía de administración
Austria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Bélgica	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
República Checa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Dinamarca	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Francia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Potencia	Especie destinataria	Vía de administración
Alemania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Hungría	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Irlanda	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Italia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Países Bajos	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Potencia	Especie destinataria	Vía de administración
Polonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
España	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular
Reino Unido	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solución inyectable	40 mg/ml	Bóvidos, cerdos y caballos	Bóvidos y caballos - intravenosa Cerdos - intramuscular

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la denegación de la concesión de la autorización de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de Melosolute 40 mg/ml solución inyectable

1. Introducción

Melosolute 40 mg/ml solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos contiene meloxicam como principio activo. El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la clase del oxicam que, al inhibir la síntesis de las prostaglandinas, ejerce una acción antiinflamatoria, antiexudativa, analgésica y antipirética. También posee propiedades antiendotóxicas que inhiben la producción del tromboxano B₂ inducida por la administración de endotoxina de *E. coli* en terneros, vacas lecheras en lactancia y cerdos. El principio activo forma parte de medicamentos veterinarios actualmente autorizados en la Unión Europea por el procedimiento de autorización centralizado y además por el procedimiento nacional para su uso en bóvidos, cerdos, caballos, perros y gatos. Las indicaciones propuestas en bóvidos, cerdos y caballos para Melosolute 40 mg/ml son idénticas a las indicaciones autorizadas para el producto de referencia, Metacam 20 mg/ml solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos. Melosolute se diferencia del producto de referencia en la dosis del principio activo meloxicam (40 mg/ml frente a 20 mg/ml) y en la concentración de uno de los excipientes.

El solicitante presentó una solicitud para un procedimiento descentralizado de Melosolute 40 mg/ml solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos. Se trata de una «solicitud híbrida» conforme al Artículo 13(3) de la Directiva 2001/82/CE modificada, relativa al producto de referencia autorizado por el procedimiento centralizado Metacam 20 mg/ml solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos (EU/2/97/004). El Estado miembro de referencia (EMR) es Países Bajos y los 12 Estados miembros interesados (EMI) afectados son: Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Irlanda, Italia, Polonia, España y Reino Unido.

Melosolute 40 mg/ml solución inyectable se administra por vía intramuscular a cerdos y por vía intravenosa a bóvidos y caballos. Durante el procedimiento descentralizado se alcanzó un acuerdo sobre los datos presentados para respaldar la seguridad y la eficacia de las especies destinatarias bóvidos y caballos. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de bóvidos y caballos, el solicitante está exento de presentar un estudio de bioequivalencia *in vivo* según la exención 7.1.a de la Directriz del CVMP sobre la realización de estudios de bioequivalencia para los medicamentos veterinarios (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (Directriz sobre bioequivalencia).

Durante el procedimiento descentralizado Irlanda y Reino Unido identificaron posibles riesgos graves, pues consideraron que no se había demostrado suficientemente la bioequivalencia entre Melosolute 40 mg/ml solución inyectable y el producto de referencia, Metacam 20 mg/ml solución inyectable, en la especie destinataria cerdos, y que no se habían presentado otros datos satisfactorios que permitieran extrapolar los datos sobre seguridad y eficacia del producto de referencia a esta especie. Estos problemas no se habían resuelto y, por tanto, se inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 33(1) de la Directiva 2001/82/CE en el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Veterinarios (CMD(v)). Los Estados miembros interesados no alcanzaron un acuerdo sobre el producto, por lo que el 29 de junio de 2011 se remitió la cuestión al CVMP.

Según el artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE este procedimiento de arbitraje se debió a la reserva de que el solicitante no había demostrado satisfactoriamente la bioequivalencia entre Melosolute 40 mg/ml solución inyectable y el producto de referencia, Metacam 20 mg/ml solución inyectable en la

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

especie destinataria cerdos, ni había aportado otra justificación adecuada para extrapolar los datos del producto de referencia.

2. Evaluación de los datos presentados

Para responder a la reserva encontrada en el procedimiento de arbitraje, el solicitante presentó una justificación de la omisión de un estudio de bioequivalencia entre Melosolute 40 mg/ml solución inyectable y el producto de referencia, Metacam 20 mg/ml solución inyectable. Considerando los datos presentados, el Comité llegó a las siguientes conclusiones sobre los problemas apuntados en la notificación recibida de Países Bajos.

2.1. Bioequivalencia entre el producto de prueba y el producto original

El Comité evaluó si se había probado la bioequivalencia del producto de prueba y el producto de referencia en la especie destinataria cerdos, basándose en los datos existentes.

Se trata de una «solicitud híbrida» para un medicamento genérico en la que el solicitante extrapola los datos preclínicos y clínicos del producto de referencia Metacam 20 mg/ml. Para ello, el solicitante debe establecer una relación entre los productos de prueba y de referencia y que, dado que el producto actúa a nivel sistémico, sería posible a partir de las hipótesis subyacentes al concepto de bioequivalencia. Esta es la estrategia habitual que se ha aplicado en el pasado a las inyecciones que se administran por vía intramuscular o subcutánea cuando se modifica la concentración del principio activo; y sería posible y científicamente válido que el solicitante realizara un estudio farmacocinético comparativo que contrastara la formulación de Melosolute 40 mg/ml y la de Metacam 20 mg/ml. En los casos en los que no es posible o científicamente pertinente realizar un estudio de bioequivalencia/ farmacocinético a nivel sanguíneo, deben emplearse medios alternativos (como estudios clínicos con criterios de valoración) para demostrar la equivalencia terapéutica.

El solicitante consideró que no era necesario demostrar la bioequivalencia para esta solicitud híbrida sino que bastaba con justificar la equivalencia terapéutica. Esta justificación se basa en los siguientes razonamientos:

- La similitud farmacéutica de las formulaciones de Melosolute 40 mg/ml y Metacam 20 mg/ml. Los productos de prueba y de referencia son soluciones acuosas cualitativamente idénticas, que difieren solo en la concentración de meloxicam y de uno de los excipientes.
- Los estudios de residuos serían suficientes como sustituto de la bioequivalencia, si se tiene en cuenta que, como los residuos de meloxicam en hígado y músculo fueron comparables en el muestreo de 4 horas y los tiempos de espera de Melosolute 40 mg/ml y Metacam 20 mg/ml son iguales, los parámetros farmacocinéticos serán comparables.
- Incluso aunque las formulaciones no sean equivalentes, la falta de bioequivalencia no sería clínicamente relevante debido al amplio margen terapéutico. Esto fue aceptado previamente por el Comité para la formulación de Metacam 5 mg/ml.

El CVMP reconoció la similitud de las formulaciones de Melosolute 40 mg/ml y Metacam 20 mg/ml en cuanto a sus excipientes. Sin embargo, también debe considerarse la diferencia en la concentración del principio activo. Los informes publicados en la bibliografía indican que la velocidad de absorción de una sustancia puede aumentar reduciendo el volumen de la inyección y aumentando la concentración. Los datos del estudio de bioequivalencia entre Metacam 5 mg/ml y Metacam 20 mg/ml, que demostró que la $C_{máx}$ y el ABC eran superiores con la formulación de mayor concentración, y las observaciones de los estudios de residuos, que indican una absorción más rápida con el producto de 40 mg/ml, respaldan esta tesis. Debe indicarse también que la Directriz sobre bioequivalencia no contempla excepciones en

los estudios *in vivo* con las soluciones destinadas a la inyección parenteral cuando existe una diferencia en la concentración del principio activo.

El solicitante ha presentado un estudio de eliminación de residuos realizado con Melosolute 40 mg/ml como demostración del perfil farmacocinético comparativo entre su producto y Metacam 20 mg/ml. El CVMP no acepta que la comparación de los residuos de dos productos distintos en un único tiempo de muestreo permita establecer conclusiones sobre el perfil de concentración en sangre en función del tiempo, ni que los estudios ofrezcan una estimación exacta de la biodisponibilidad relativa.

No se ha cuantificado un incremento de la velocidad/magnitud de la absorción de Melosolute 40 mg/ml en ningún estudio farmacocinético de comparación con el producto de referencia y ello podría afectar a la seguridad de los animales destinatarios.

En conclusión, los razonamientos del solicitante no están bien planteados. Esta es una «solicitud híbrida» y los requisitos son distintos a los de un producto genérico por el hecho de que la formulación de prueba contiene una concentración mayor de principio activo que la formulación de referencia. En este caso sería necesario aplicar los principios de bioequivalencia para poder extrapolar los datos sobre seguridad y eficacia del producto de referencia. La directriz aplicable no contempla excepciones al requisito de realizar un estudio de bioequivalencia *in vivo* con las soluciones administradas por vía parenteral cuando la potencia del principio activo sea distinta a la del producto de referencia y se demuestre que este cambio puede influir en la velocidad y posiblemente la magnitud de la absorción. El solicitante debería haber presentado un estudio farmacocinético comparativo entre Melosolute 40 mg/ml y el producto de referencia. Esta es la norma que se ha exigido generalmente a los solicitantes que desean modificar la potencia de una formulación inyectable (excepto en el caso de las inyecciones por vía intravenosa). En ausencia de este estudio, los datos sobre eliminación de residuos no son un elemento de prueba que permita cuantificar las diferencias entre la velocidad y la magnitud de la absorción de meloxicam de Melosolute 40 mg/ml y Metacam 20 mg/ml y, por consiguiente, no se puede valorar su repercusión sobre la seguridad y eficacia clínicas. Por lo tanto, el solicitante no ha aportado datos satisfactorios en cerdos que permitan extrapolar los datos de seguridad y eficacia del producto Metacam 20 mg/ml e incluir esta especie en la información sobre el producto.

2.2. Pertinencia de los resultados de un estudio de eliminación de residuos como demostración de la bioequivalencia

El Comité evaluó si los resultados de un estudio de eliminación de residuos pueden sustituir a los datos de un estudio de bioequivalencia.

En el listado de preguntas del CVMP se pidió al solicitante que explicara (I) el efecto de comparar los resultados de estudios realizados por separado, (II) el efecto que el número de animales incluidos en el muestreo tiene sobre la fiabilidad de los resultados (teniendo en cuenta que en un estudio de bioequivalencia convencional la relación entre los parámetros fundamentales del producto de prueba/referencia debe quedar entre límites estadísticos predefinidos), (III) tiempo y número de puntos de muestreo y cómo esto afecta a la caracterización de la velocidad y la magnitud de la absorción y (IV) la relación entre las concentraciones de meloxicam en los tejidos recogidos en la muestra (hígado, riñón, músculo y lugar de inyección) y la farmacocinética en plasma.

I. Efecto de comparar los resultados de estudios realizados por separado

El solicitante ha presentado referencias que muestran, de forma general, la comparabilidad entre los datos farmacocinéticos derivados de estudios realizados en tiempos diferentes. Algunas de las diferencias en los parámetros farmacocinéticos se atribuyen al distinto tamaño/edad del animal. Sin embargo, para que las autoridades reguladoras puedan autorizar un producto genérico/híbrido cuando el propósito del estudio es demostrar los efectos de la formulación, los datos farmacocinéticos de

comparación deberían obtenerse solo en un estudio con condiciones controladas (por ejemplo, métodos de muestreo, métodos analíticos, grupo homogéneo de animales) para reducir al mínimo el efecto de otras variables. Los datos presentados no son suficientes para garantizar que las condiciones del estudio influyan de forma inapreciable sobre los datos al nivel necesario para este tipo de presentación a las autoridades.

II. Efecto que el número de animales incluidos en el muestreo tiene sobre la fiabilidad de los resultados (teniendo en cuenta que en un estudio de bioequivalencia convencional la relación entre los parámetros fundamentales del producto de prueba/referencia debe quedar entre límites estadísticos predefinidos)

El solicitante no hizo comentarios sobre el nivel de confianza que puede obtenerse con los resultados del estudio sobre residuos. En cada uno de estos estudios el número de animales empleado fue insuficiente para conseguir la precisión necesaria. Esto quedó claro por la variabilidad que se observó en los datos y que indicó el solicitante.

III. Tiempo y número de puntos de muestreo y cómo esto afecta a la caracterización de la velocidad y la magnitud de la absorción y (IV). Relación entre las concentraciones de meloxicam en los tejidos recogidos en la muestra (hígado, riñón, músculo y lugar de inyección) y la farmacocinética en plasma

Estos dos puntos se respondieron a la vez. El solicitante aceptó que el tiempo y el número de los puntos de muestreo necesarios para los tiempos de bioequivalencia y de eliminación de residuos son muy distintos, según las respectivas directrices. No obstante, el solicitante afirma que la distribución de meloxicam desde el lugar de la inyección intramuscular a la circulación general es muy rápida y que posteriormente se produce una eliminación muy rápida de tejidos como el hígado, el riñón y el músculo, a tenor de la idéntica semivida de eliminación en cerdos tras la administración intravenosa o intramuscular, lo que justifica la petición de exención del estudio de bioequivalencia en cerdos basándose en los resultados del estudio de eliminación de residuos frente al producto Metacam 20 mg/ml.

El CVMP considera que el fin y el diseño de los estudios de bioequivalencia y de residuos son muy distintos. Los estudios presentados evalúan la eliminación de los residuos de los tejidos, tras la administración de los productos a las especies destinatarias, mediante la tasa de dosis y la vía de administración recomendadas o propuestas, con el fin de determinar cuándo estos quedan por debajo de los límites máximos de residuos (LMR). Ambos estudios demostraron que meloxicam se elimina rápidamente de los tejidos porcinos, quedando por debajo del MRL en la mayoría de los tejidos antes de un día después de la administración. No obstante, el principio de un estudio de bioequivalencia es que las concentraciones en sangre se determinan durante un cierto tiempo, que es importante que incluya la fase de absorción, para derivar una estimación de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC teniendo en cuenta que estas guardan relación con el efecto terapéutico. Se observa que la concentración plasmática máxima se alcanzó 1 hora después de la segunda administración en el estudio de eliminación de residuos usando ^{14}C -Meloxicam 20 mg/ml y cayó rápidamente desde una $C_{m\acute{a}x}$ de 1730 ng equivalente/ml una hora después de la administración y durante las siguientes 95 horas (no se indican los tiempos de muestreo). Los niveles de concentración en los tejidos se derivaron de muestras tomadas a las 4 horas y a los 2, 4 y 8 días (estudio con 20 mg/ml) o 1, 3 y 5 días después de la administración final (estudio con 40 mg/ml). El tiempo y la escasez de muestras tisulares no permiten emplear las concentraciones de residuos en ellos para sustituir los niveles en plasma que permitirían realizar una estimación de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC en sangre. Meloxicam pareció absorberse con mayor rapidez en el lugar de inyección con 40 mg/ml que con 20 mg/ml, como indican los datos de eliminación de residuos en el primer tiempo de toma de muestras (4 horas), cuando los niveles en el lugar de inyección eran menores y los niveles en el riñón mayores con la formulación de 40 mg/ml. Aunque los niveles de meloxicam en los tejidos hepático y muscular son similares en las muestras a las 4 horas para ambos productos, esto refleja un

tiempo únicamente y no indica si los niveles en plasma serían similares a lo largo de toda la curva de concentración en sangre en función del tiempo.

En conclusión, el solicitante no respondió adecuadamente a los siguientes puntos: (1) la repercusión de emplear estudios diferentes para comparar los efectos de la formulación, (2) la elección de tiempos que no son coherentes con la fase de absorción y no aportan datos sobre la velocidad y la magnitud de la absorción y (3) la solidez de los datos en cuanto a la precisión de las estimaciones necesarias para realizar una comparación exacta entre las formulaciones.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Melosolute 40 mg/ml solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos contiene meloxicam 40 mg/ml. La solicitud se presentó como solicitud híbrida de genérico de acuerdo con el Artículo 13(3), ya que actualmente no existe ningún producto autorizado con la misma concentración que meloxicam.

Beneficio terapéutico directo

Meloxicam es un AINE de la clase del oxicam que, al inhibir la síntesis de las prostaglandinas, ejerce una acción antiinflamatoria, antiexudativa, analgésica y antipirética. También posee propiedades antiendotóxicas que inhiben la producción del tromboxano B₂ inducida por la administración de endotoxina de *E. coli* en terneros, vacas lecheras en lactancia y cerdos.

- En bóvidos, las indicaciones propuestas son en infecciones respiratorias agudas con tratamiento antibiótico adecuado para reducir los signos clínicos; en diarrea combinado con rehidratación para reducir los signos clínicos en terneros de más de una semana de edad y en los bóvidos jóvenes, no lactantes y como tratamiento auxiliar en la mastitis aguda, combinado con tratamiento antibiótico.
- En cerdos, las indicaciones propuestas son en trastornos no infecciosos del aparato locomotor para reducir los síntomas de cojera e inflamación, y como tratamiento auxiliar de la septicemia y toxemia puerperales (síndrome de mastitis-metritis-agalactia) con el tratamiento antibiótico adecuado.
- En caballos, las indicaciones propuestas son para el alivio de la inflamación y el dolor en trastornos musculoesqueléticos agudos y crónicos y el alivio el dolor asociado a cólico en equinos.

Para esta «solicitud híbrida» de genérico los beneficios se extrapolan de los datos de seguridad y eficacia del producto de referencia, Metacam 20 mg/ml. En caballos y bóvidos, la solución acuosa se administra por vía intravenosa, por lo que la bioequivalencia puede aceptarse como obvia. Sin embargo, en el ganado porcino, en el que el producto se administra por vía intramuscular, el solicitante no ha aportado datos suficientes sobre la velocidad relativa y la magnitud de la absorción que permitan extrapolar los datos del producto de referencia.

Evaluación de los riesgos

Aunque existe un riesgo teórico de mayor inflamación en el lugar de inyección debido a la mayor tonicidad de la formulación de 40 mg/ml frente a la de menor concentración del producto de referencia, las observaciones clínicas en el lugar de inyección y la anatomopatología microscópica y macroscópica obtenidas durante el estudio de residuos indicaron que las respuestas locales de inflamación eran mínimas. El principal riesgo sin resolver proviene de la incertidumbre por la falta de datos sobre el perfil farmacocinético y la exposición a meloxicam tras la inyección intramuscular del producto de prueba de 40 mg/ml en cerdos. Por tanto, la seguridad y eficacia del producto en cerdos continúan siendo desconocidas.

Evaluación de la relación riesgo/beneficio

La relación riesgo/beneficio en cerdos sigue sin ser concluyente en ausencia de información adecuada sobre la seguridad y la eficacia del producto.

Conclusión

Basándose en los datos presentados y en las respuestas a las cuestiones, el CVMP concluyó que los datos sobre Melosolute 40 mg/ml solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos no eran acordes a los requisitos de la Directiva 2001/82/EC, y que la relación riesgo/beneficio actualmente no es favorable con respecto a las indicaciones propuestas en la especie destinataria «cerdos».

Motivos para la denegación de la concesión de las autorizaciones de comercialización para la especie destinataria cerdos

Habiendo considerado todos los datos presentados, el CVMP concluyó que:

- dado que esta es una «solicitud híbrida» de genérico, en ausencia de otros datos, sería necesario aplicar los principios de bioequivalencia para determinar la seguridad y eficacia esperadas del producto mediante la extrapolación de los datos preclínicos y clínicos del producto de referencia. La actual directriz sobre la realización de estudios de bioequivalencia (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) no contempla excepciones al requisito de realizar un estudio de bioequivalencia *in vivo* para las soluciones administradas por vía parenteral cuando la potencia del principio activo es distinta de la del producto de referencia y se demuestre que este cambio puede influir sobre la velocidad y posiblemente la magnitud de la absorción;
- los datos sobre eliminación de residuos no son una demostración fehaciente que permita cuantificar las diferencias entre la velocidad y la magnitud de la absorción de meloxicam entre Melosolute 40 mg/ml y Metacam 20 mg/ml y, por tanto, no se puede cuantificar su repercusión sobre la seguridad y eficacia clínicas;

los datos sobre la especie destinataria cerdos que se han presentado para respaldar la solicitud no son conformes al artículo 13 de la Directiva 2001/82/CE y, por consiguiente, no satisfacen los criterios para la autorización en cuanto a la seguridad y la eficacia en la especie destinataria cerdos. Por ello, el CVMP recomienda denegar la concesión de autorización de comercialización para Melosolute 40 mg/ml solución inyectable para la especie destinataria cerdos.

Anexo III

Modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto

Todas las referencias a la especie destinataria cerdos deben eliminarse de las versiones finales del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto acordadas durante el procedimiento del Grupo de coordinación.