

## **Anexo I**

**Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento veterinário, espécies alvo, vias de administração e requerentes nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Bélgica	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
República Checa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Dinamarca	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
França	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Alemanha	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Hungria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Irlanda	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Itália	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Países Baixos	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Polónia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular
Espanha	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Espécies alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Reino Unido	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Alemanha	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Solução injetável	40 mg/ml	Bovinos, suínos e equinos	Bovinos e equinos – intravenosa  Suínos - intramuscular

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado**

# Resumo da avaliação científica do Melosolute 40 mg/ml solução injetável

## 1. Introdução

Melosolute 40 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e equinos contém meloxicam como ingrediente ativo. O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) do grupo oxicam, cujo modo de funcionamento consiste em inibir a síntese das prostaglandinas, exercendo dessa forma efeitos anti-inflamatórios, antiexsudativos, analgésicos e antipiréticos. Possui também propriedades antiendotóxicas que inibem a produção do tromboxano B<sub>2</sub> induzida por administração da endotoxina da *E. coli* em vitelos, vacas lactantes e suínos. A substância ativa está incluída em medicamentos veterinários atualmente autorizados na União Europeia através do procedimento centralizado, bem como a nível nacional, para utilização em bovinos, suínos, equinos, cães e gatos. As indicações propostas em bovinos, suínos e equinos para Melosolute 40 mg/ml são idênticas às indicações aprovadas para o medicamento de referência, Metacam 20 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e equinos. O Melosolute difere do medicamento de referência através da diferente dosagem da substância ativa, meloxicam (40 mg/ml *versus* 20 mg/ml) e de uma concentração diferente de um dos excipientes.

O requerente submeteu um pedido para um procedimento descentralizado para Melosolute 40 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e equinos. Trata-se de um pedido "híbrido" nos termos do n.º 3 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativamente ao medicamento de referência autorizado por procedimento centralizado, Metacam 20 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e equinos (EU/2/97/004). O Estado-Membro de referência (EMR) é os Países Baixos e os 12 Estados-Membros envolvidos (EME) são os seguintes: Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, França, Hungria, Irlanda, Itália, Polónia, Reino Unido e República Checa.

Melosolute 40 mg/ml solução injetável é administrado por via intramuscular a suínos, sendo administrado por via intravenosa a bovinos e equinos. Chegou-se a acordo durante o procedimento descentralizado relativamente aos dados submetidos para suportar a segurança e eficácia nas espécies alvo, bovinos e equinos. É de notar que, no caso dos bovinos e equinos, o requerente está isento do fornecimento de um estudo de bioequivalência *in vivo* ao abrigo da isenção nos termos do artigo 7.1.a da norma orientadora do CVMP relativa à realização de estudos de bioequivalência para medicamentos veterinários (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)<sup>1</sup> (NO Bioequivalência).

Foram identificados potenciais riscos graves durante o procedimento descentralizado pela Irlanda e pelo Reino Unido, dado que estes países consideraram que a bioequivalência de Melosolute 40 mg/ml solução injetável com o medicamento de referência, Metacam 20 mg/ml solução injetável não fora demonstrada de forma suficiente para a espécie alvo suínos, não tendo sido fornecidos outros dados satisfatórios que permitissem a extrapolação dos dados de segurança e eficácia a partir do medicamento de referência para essa espécie. Estas questões não foram resolvidas e, por conseguinte, foram remetidas para o CMD(v), o qual deu início a um procedimento de consulta nos termos do n.º 1 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE. Os Estados-Membros envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto ao medicamento e, por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP a 29 de junho de 2012.

Este procedimento de consulta, nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE, foi efetuado devido a preocupações de que o requerente não demonstrara de forma satisfatória a bioequivalência de Melosolute 40 mg/ml solução injetável com o medicamento de referência, Metacam

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf)

20 mg/ml solução injetável para a espécie alvo suínos, nem fornecera outra justificção satisfatória para a extrapolação dos dados do medicamento de referência.

## 2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações levantadas pelo procedimento de consulta, o requerente apresentou uma justificção para a omissão de um estudo de bioequivalência para Melosolute 40 mg/ml solução injetável e o medicamento de referência, Metacam 20 mg/ml solução injetável. Tendo em conta os dados apresentados, o Comitê chegou às conclusões que se seguem quanto às questões referidas na notificação recebida da parte dos Países Baixos.

### ***2.1. Bioequivalência entre o medicamento experimental e o medicamento original***

Com base nos dados disponíveis, o Comitê ponderou se a bioequivalência do medicamento experimental com o medicamento de referência na espécie alvo suínos fora comprovada.

Trata-se de um pedido "híbrido" genérico no qual o requeute extrapola dados pré-clínicos e clínicos a partir do medicamento de referência Metacam 20 mg/ml. Para tal, o requerente deve estabelecer uma ligação entre o medicamento experimental e o medicamento de referência e, na medida em que o medicamento se apresenta sistemicamente ativo, as suposições por detrás do conceito de bioequivalência permitiriam isto. Esta é a abordagem padrão que foi aplicada no passado para as injeções administradas por via intramuscular ou subcutânea quando a concentração da substância ativa era alterada, e seria possível e cientificamente válido para o requerente realizar um estudo farmacocinético comparativo destinado a comparar a formulação de Melosolute 40 mg/ml com a formulação de Metacam 20 mg/ml. Nos casos em que não é possível ou cientificamente relevante realizar um estudo de bioequivalência/farmacocinético a nível do sangue, devem ser utilizados meios alternativos (como estudos de parâmetros clínicos de avaliação final) para demonstrar a equivalência terapêutica.

O requerente considerou não ser necessário provar a bioequivalência para este pedido híbrido e que seria suficiente uma justificção da equivalência terapêutica. Esta justificção baseia-se nos seguintes argumentos:

- a semelhança farmacêutica das formulações de Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml. Os medicamentos experimental e de referência são soluções aquosas qualitativamente idênticas, que diferem apenas a nível da concentração de meloxicam e de um dos excipientes;
- os estudos de resíduos bastariam como um substituto da bioequivalência dado que, considerando que os resíduos de meloxicam no fígado e nos músculos foram comparáveis no ponto de amostragem às quatro horas e que os tempos de retirada para Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml são os mesmos, os parâmetros farmacocinéticos serão comparáveis;
- mesmo que as formulações não fossem equivalentes, a falta de bioequivalência não seria clinicamente relevante devido a uma ampla janela terapêutica. Isto foi previamente aceite pelo Comitê para a formulação de Metacam 5 mg/ml.

O CVMP reconheceu a semelhança das formulações de Melosolute 40 mg/ml e de Metacam 20 mg/ml em termos dos excipientes. Contudo, é também necessário ter em conta a diferença a nível da concentração da substância ativa. Relatos da literatura sugerem que a taxa de absorção de uma substância pode aumentar com o decréscimo do volume injetável e o crescimento da concentração. Isto é suportado tanto pela evidência do estudo de bioequivalência realizado entre Metacam 5 mg/ml e Metacam 20 mg/ml, que demonstrou que a  $C_{max}$  e a AUC foram mais elevadas na formulação de

concentração superior, como pelos achados em estudos de resíduos que sugerem uma absorção mais rápida do medicamento de 40 mg/ml. Constata-se também que a NO Bioequivalência não confere uma isenção dos estudos *in vivo* para as soluções destinadas a injeção parentérica, quando existe uma diferença a nível da concentração da substância ativa.

O requerente apresentou um estudo de depleção dos resíduos realizado com Melosolute 40 mg/ml como evidência do perfil farmacocinético comparativo entre o seu medicamento e Metacam 20 mg/ml. O CVMP não considera que a comparação de resíduos de dois medicamentos diferentes num único ponto temporal permita que se tirem conclusões quanto ao perfil concentração no sangue-tempo ou que os estudos forneçam uma estimativa precisa da biodisponibilidade relativa.

Não foi quantificado qualquer aumento da taxa/extensão da absorção para Melosolute 40 mg/ml num estudo farmacocinético comparativo com o medicamento de referência e poderia ter implicações em termos de segurança para o animal alvo.

Em conclusão, os argumentos do requerente não estão devidamente estabelecidos. Este é um pedido “híbrido” e os requisitos diferem dos requisitos de um medicamento genérico devido ao facto de a formulação experimental conter um aumento da concentração da substância ativa em comparação com a formulação de referência. Nesta situação, os princípios da bioequivalência teriam de ser aplicados de modo a permitir a extrapolação dos dados de segurança e eficácia a partir do medicamento de referência. A diretriz relevante não confere isenção da necessidade de realizar estudos de bioequivalência *in vivo* para as soluções administradas por via parentérica quando a dosagem da substância ativa difere da dosagem do medicamento de referência e a evidência sugere que esta alteração tem potencial para influenciar a taxa e, possivelmente, a extensão da absorção. O requerente deveria ter fornecido um estudo farmacocinético comparativo a nível do sangue entre Melosolute 40 mg/ml e o medicamento de referência. Este é o padrão que tem sido geralmente solicitado aos requerentes que pretendem alterar a dosagem de uma formulação injetável (que não pela via intravenosa). Na ausência de um tal estudo, os dados de depleção dos resíduos não fornecem uma evidência sólida que permita a quantificação de qualquer diferença em termos de taxa e extensão da absorção do meloxicam entre Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml e, conseqüentemente, não é possível identificar o seu impacto na segurança e eficácia clínicas. Por conseguinte, o requerente não forneceu dados satisfatórios em suínos que permitam a extrapolação dos dados de segurança e eficácia do medicamento Metacam 20 mg/ml e que possibilitem a inclusão desta espécie na informação do medicamento.

## ***2.2. Relevância dos resultados de um estudo de depleção dos resíduos como uma demonstração da bioequivalência***

O Comité considerou se seria possível utilizar os resultados de um estudo de depleção dos resíduos como um substituto dos dados de um estudo de bioequivalência.

Na lista de perguntas do CVMP, foi solicitado ao requerente que abordasse (i) o efeito de comparação dos resultados de estudos realizados em separado, (ii) o efeito do número de animais sujeitos à colheita de amostras na fiabilidade dos resultados (tendo em conta que, no caso de um estudo de bioequivalência padrão, a relação medicamento experimental/referência dos parâmetros essenciais se deve situar dentro de limites estatísticos predefinidos); (iii) o momento e o número de pontos de amostragem e como estes se relacionam com a caracterização da taxa e extensão da absorção; e (iv) o modo como as concentrações de meloxicam nos tecidos colhidos para amostras (fígado, rim, músculo e local de injeção) se relacionam com a farmacocinética plasmática.

### I. Efeito da comparação de resultados de estudos realizados em separado



O requerente forneceu referências que demonstram amplamente a comparabilidade dos dados farmacocinéticos obtidos em estudos realizados em momentos diferentes. Algumas diferenças a nível dos parâmetros farmacocinéticos são atribuídas ao diferente tamanho/idade do animal. Contudo, no caso da aprovação regulamentar de um medicamento genérico/híbrido na qual a finalidade do estudo é demonstrar quaisquer efeitos de formulação, espera-se que os dados farmacocinéticos comparativos sejam recolhidos a partir de um único estudo com condições de estudo controladas (por exemplo, métodos de amostragem, métodos analíticos, grupo animal homogéneo) de modo a minimizar o efeito de outras variáveis. Os dados fornecidos não são suficientes para garantir que as condições do estudo têm uma influência negligenciável nos dados até ao nível necessário para este tipo de pedido de âmbito regulamentar.

II. Efeito do número de animais submetidos a colheita de amostras na fiabilidade dos resultados (tendo em conta que, no caso de um estudo de bioequivalência padrão, a relação medicamento experimental/referência dos parâmetros essenciais se deve situar dentro de limites estatísticos predefinidos).

O requerente não apresentou quaisquer comentários quanto ao nível de confiança que pode ser atingido com os resultados do estudo dos resíduos. O número de animais utilizado em cada um dos estudos de resíduos foi insuficiente para alcançar a precisão necessária. Isto tornou-se claro a partir da variabilidade demonstrada nos dados e referida pelo requerente.

III. Momento e número de pontos de amostragem e como estes se relacionam com a caracterização da taxa e extensão da absorção e IV. As concentrações de meloxicam nos tecidos colhidos para amostras (fígado, rim, músculo e local de injeção) e a sua relação com a farmacocinética plasmática.

Estes pontos foram abordados em conjunto. O requerente aceitou que, de acordo com as respetivas normas orientadoras, o momento e o número dos pontos de amostragem necessários para os estudos de bioequivalência e para os de depleção dos resíduos são muito diferentes. Contudo, o requerente reivindica a ocorrência de uma distribuição muito rápida do meloxicam do local de injeção intramuscular para a circulação geral e, subseqüentemente, uma eliminação muito rápida de tecidos como fígado, rins e músculo, tomando em consideração a semivida de eliminação idêntica em suínos após a administração intravenosa ou intramuscular, o que justifica o pedido para a isenção de um estudo de bioequivalência em suínos baseado nos resultados do estudo de depleção dos resíduos, em comparação com o medicamento Metacam 20 mg/ml.

O CVMP considera que o propósito e o desenho dos estudos de bioequivalência e de resíduos são muito diferentes. Os estudos apresentados avaliam a depleção dos resíduos tecidulares após a administração dos medicamentos nas espécies alvo na taxa de dose e via de administração recomendadas ou propostas, com a finalidade de determinar quando é que esses atingem níveis inferiores aos limites máximos de resíduos (LMR). Ambos os estudos demonstraram que o meloxicam é rapidamente eliminado dos tecidos do suíno, situando-se abaixo dos LMR na maioria dos tecidos no espaço de um dia a contar da administração. Contudo, num estudo de bioequivalência, o princípio é que as concentrações no sangue são determinadas ao longo de um determinado quadro temporal, incluindo de forma crítica a fase de absorção, para obter uma estimativa da  $C_{max}$  e da AUC, com o conhecimento de que estas se correlacionam com o efeito terapêutico. Consta-se que a concentração plasmática de pico foi atingida 1 hora após a segunda administração no estudo de depleção dos resíduos utilizando  $^{14}C$ -Meloxicam 20 mg/ml, com um declínio rápido a partir de uma  $C_{max}$  de 1730 ng equivalente/ml, 1 hora após a administração e ao longo das 95 horas seguintes (sem pontos temporais de amostragem indicados). Os níveis de concentração tecidulares foram obtidos em amostras colhidas às 4 horas e aos 2, 4 e 8 dias (estudo de 20 mg/ml) ou 1, 3 e 5 dias após a administração final (estudo de 40 mg/ml). As horas e a escassez da amostragem dos tecidos não permitem utilizar as concentrações de resíduos tecidulares como um substituto dos níveis plasmáticos, os quais permitiriam uma estimativa da  $C_{max}$  e da AUC no

sangue. Aparentemente, o meloxicam foi mais rapidamente absorvido a partir do local de injeção de 40 mg/ml do que do local de injeção de 20 mg/ml, conforme sugerido pelos dados de depleção dos resíduos no primeiro ponto temporal de amostragem (4 horas), no qual os níveis no local de injeção foram mais baixos e os níveis no rim mais elevados com a formulação de 40 mg/ml. Apesar de os níveis do meloxicam no tecido do fígado e dos músculos serem semelhantes no ponto de amostragem às 4 horas no caso de ambos os medicamentos, isto reflete um único ponto temporal, não dando qualquer indicação sobre se os níveis plasmáticos seriam semelhantes ao longo de toda a duração da curva de concentração no sangue-tempo.

Em suma, os seguintes pontos não foram adequadamente abordados pelo requerente: (i) o impacto da utilização de diferentes estudos para comparação dos efeitos da formulação, (ii) a escolha de pontos temporais que não são consistentes com a fase de absorção e que não fornecem evidência da taxa e extensão da absorção, (iii) a solidez dos dados relativamente à precisão das estimativas necessárias para fornecer uma comparação adequada entre formulações.

### **3. Avaliação risco-benefício**

#### ***Introdução***

Melosolute 40 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e equinos contém meloxicam 40 mg/ml. Considerando que, atualmente, não existe um medicamento autorizado com a mesma concentração de meloxicam, o pedido foi submetido como um pedido híbrido genérico nos termos do n.º 3 do artigo 13.º.

#### ***Benefício terapêutico direto***

O meloxicam é um AINE do grupo oxicam, cujo modo de funcionamento consiste em inibir a síntese das prostaglandinas, exercendo dessa forma efeitos anti-inflamatórios, antiexsudativos, analgésicos e antipiréticos. Possui também propriedades antiendotóxicas que inibem a produção do tromboxano B<sub>2</sub> induzida por administração da endotoxina da *E. coli* em vitelos, vacas lactantes e suínos.

- Em bovinos, as indicações propostas são para utilização nos casos de infecção respiratória aguda com antibioterapia adequada, para redução dos sintomas clínicos; para utilização na diarreia, em associação com a terapia de reidratação por via oral, para redução dos sintomas clínicos em vitelos com idade superior a uma semana e em bovinos jovens não lactentes e como terapêutica auxiliar no tratamento da mastite aguda, em associação com antibioterapia.
- Em suínos, as indicações propostas correspondem ao uso em doenças não infecciosas do aparelho locomotor, para reduzir os sintomas de claudicação e inflamação, e como terapia adjuvante para o tratamento de septicemia puerperal e toxemia (síndrome mastite-metrite-agalactia) com antibioterapia adequada.
- Em equinos, as indicações propostas incluem o alívio da inflamação e o alívio da dor nos distúrbios musculoesqueléticos agudos e crónicos e o alívio da dor associada às cólicas equinas.

Para este pedido "híbrido" genérico, os benefícios são extrapolados a partir dos dados de segurança e eficácia para o medicamento de referência, Metacam 20 mg/ml. No caso dos equinos e bovinos, a solução aquosa é administrada por via intravenosa. Por conseguinte, a bioequivalência pode ser aceite como autoevidente. Contudo, no caso dos suínos, nos quais o medicamento é administrado por via intramuscular, o requerente não forneceu evidência suficiente da taxa e extensão relativas da absorção que permitissem proceder a uma extrapolação dos dados a partir do medicamento de referência.

### ***Avaliação do risco***

Apesar do risco teórico existente de aumento da inflamação no local da injeção devido ao aumento da tonicidade da formulação de 40 mg/ml, em comparação com a concentração inferior do medicamento de referência, as observações clínicas do local da injeção e a patologia macroscópica e microscópica realizada durante o estudo dos resíduos indicaram ser mínimas as respostas inflamatórias locais. O principal risco restante deriva da incerteza causada pela ausência de dados relativamente ao perfil farmacocinético e exposição ao meloxicam após a injeção intramuscular da dose de 40 mg/ml do medicamento experimental em suínos. Por conseguinte, a segurança e eficácia do medicamento continuam a ser desconhecidas para os suínos.

### ***Avaliação da relação risco-benefício***

Na ausência de informações adequadas relativamente à segurança e eficácia do medicamento, a relação risco-benefício nos suínos continua a ser inconclusiva.

### ***Conclusão***

Com base nos dados apresentados e nas respostas dadas às perguntas, o CVMP concluiu que os dados relativos a Melosolute 40 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e equinos não estiveram em conformidade com os requisitos da Diretiva 2001/82/CE e que, atualmente, a relação risco-benefício não é favorável.

## Fundamentos para a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para a espécie alvo suínos

Depois de considerar todos os dados submetidos, o CVMP concluiu que:

- na medida em que este é um pedido “híbrido” genérico, na ausência de outros dados, os princípios da bioequivalência teriam de ser aplicados para determinar a segurança e eficácia esperadas do medicamento por extrapolação dos dados pré-clínicos e clínicos do medicamento de referência. A norma orientadora atual relativa à realização de estudos de bioequivalência (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) não confere isenção da necessidade de realizar estudos de bioequivalência *in vivo* para as soluções administradas por via parentérica quando a dosagem da substância ativa difere da dosagem do medicamento de referência e a evidência sugere que esta alteração tem potencial para influenciar a taxa e, possivelmente, a extensão da absorção;
- os dados de depleção dos resíduos não forneceram evidência sólida que permitisse quantificar qualquer diferença na taxa e extensão da absorção de meloxicam entre Melosolute 40 mg/ml e Metacam 20 mg/ml e, por conseguinte, quantificar o seu impacto na segurança e eficácia clínicas;

os pormenores relativos à espécie alvo suínos que foram submetidos em suporte do pedido não estão em conformidade com o artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE e, por conseguinte, não satisfazem os critérios de autorização em termos de segurança e eficácia para a espécie alvo suínos. Por conseguinte, o CVMP recomenda a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Melosolute 40 mg/ml solução injetável para a espécie alvo suínos.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

Todas as referências à espécie alvo suínos devem ser eliminadas nas versões finais do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo acordadas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.