

Anexa I

Lista cu denumirea comercială, forma farmaceutică, concentrația produsului medicamentos de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare, solicitantul autorizației de introducere pe piață din statele membre

Stat membru UE/SEE	Solicitant	Nume	DCI	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Calea de administrare
Austria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Belgia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Republica Cehă	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Danemarca	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Franța	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular

Stat membru UE/SEE	Solicitant	Nume	DCI	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Calea de administrare
Ungaria	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine ne și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Irlanda	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porci - intramuscular
Italia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Țările de Jos	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Polonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular
Spania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular

Stat membru UE/SEE	Solicitant	Nume	DCI	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Calea de administrare
Regatul Unit	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Germania	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Soluție injectabilă	40 mg/ml	Bovine, porcine și cabaline	Bovine și cabaline - intravenos Porcine - intramuscular

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuzul acordării autorizației de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă

1. Introducere

Melosolute 40 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, porcine și cabaline conține substanța activă meloxicam. Meloxicamul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) din clasa oxicamilor, care acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine, exercitând astfel efecte antiinflamatorii, antiexudative, analgezice și antipiretice. Acest medicament are, de asemenea, proprietăți antiendotoxice, întrucât inhibă producerea de tromboxan B₂ indusă prin administrarea de endotoxină de *E. coli* la viței, vaci în perioada de lactație și porci. Substanța activă este conținută de produse medicamentoase de uz veterinar autorizate în Uniunea Europeană, prin intermediul procedurii de autorizare centralizate, precum și la nivel național pentru a fi utilizată la bovine, porcine, cabaline, câini și pisici. Indicațiile propuse pentru Melosolute 40 mg/ml la bovine, porcine și cabaline sunt identice cu indicațiile aprobate pentru produsul de referință, Metacam 20 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și cabaline. Melosolute diferă față de produsul de referință prin concentrația diferită a substanței active, meloxicam (40 mg/ml față de 20 mg/ml) și printr-o concentrație diferită a unuia dintre excipienți.

Solicitantul a prezentat o cerere pentru Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și cabaline, în vederea unei proceduri descentralizate. Aceasta este o cerere „hibridă” în conformitate cu articolul 13 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, care face trimitere la produsul de referință, autorizat prin procedura centralizată, Metacam 20 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și cabaline (EU/2/97/004). Țările de Jos sunt statul membru de referință (SMR) iar cele 12 state membre interesate (SMI) sunt Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Ungaria, Irlanda, Italia, Polonia, Spania și Regatul Unit.

Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă se administrează intramuscular la porcine, iar la bovine și la cabaline se administrează intravenos. În cursul procedurii descentralizate s-a ajuns la un acord cu privire la datele prezentate în susținerea siguranței și a eficacității la speciile țintă bovine și cabaline. Trebuie reținut faptul că, pentru bovine și cabaline, în temeiul derogării de la punctul 7.1 litera a) din Ghidul CVMP privind realizarea studiilor de bioechivalență pentru produsele medicamentoase de uz veterinar (EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹ (Ghidul privind bioechivalența), solicitantul nu trebuie să furnizeze un studiu de bioechivalență *in vivo*.

În cursul procedurii descentralizate, Irlanda și Regatul Unit au identificat riscuri potențiale grave întrucât au considerat că bioechivalența Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă în raport cu produsul de referință, Metacam 20 mg/ml soluție injectabilă, nu a fost suficient demonstrată pentru specia țintă porcine și nu au fost furnizate alte date satisfăcătoare pentru a permite extrapolarea datelor referitoare la siguranță și eficacitate aferente produsului de referință la aceste specii. Aceste probleme au rămas nerezolvate și, prin urmare, a fost înaintată CMD(v) o sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. Statele membre interesate nu au putut ajunge la un acord cu privire la produs și, în consecință, CVMP a fost sesizat în acest sens la 29 iunie 2012.

Această sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE a fost inițiată din cauza motivelor de îngrijorare cu privire la faptul că solicitantul nu a demonstrat în mod satisfăcător bioechivalența Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă cu produsul de referință, Metacam 20 mg/ml soluție injectabilă, pentru specia țintă porcine, sau nu a furnizat alte justificări satisfăcătoare pentru a extrapola datele aferente produsului de referință la această specie.

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

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare semnalate în cadrul sesizării, solicitantul a prezentat o justificare pentru omiterea unui studiu de bioechivalență pentru Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă și produsul de referință, Metacam 20 mg/ml soluție injectabilă. Analizând datele prezentate, comitetul a tras următoarele concluzii cu privire la problemele semnalate în notificarea primită de la Țările de Jos.

2.1. Bioechivalența între produsul testat și produsul original

Comitetul a analizat, pe baza datelor disponibile, dacă a fost dovedită bioechivalența produsului testat cu produsul de referință la specia țintă porcine .

Aceasta este o cerere „hibridă” generică în care solicitantul extrapolează date preclinice și clinice aferente produsului de referință Metacam 20 mg/ml. În acest scop, solicitantul trebuie să stabilească o legătură între produsul testat și cel de referință și, întrucât produsul este activ sistemic, ipotezele care stau la baza conceptului bioechivalenței ar permite acest lucru. Aceasta este abordarea standard care a fost aplicată în trecut pentru injecțiile administrate intramuscular sau subcutanat când concentrațiile substanței active au fost modificate și ar fi posibil și valabil din punct de vedere științific ca solicitantul să realizeze un studiu farmacocinetic comparativ pentru a compara formularea Melosolute 40 mg/ml cu formularea Metacam 20 mg/ml. În cazurile în care nu este posibil sau relevant din punct de vedere științific să fie realizat un studiu de bioechivalență/farmacocinetic privind concentrația din sânge, atunci trebuie utilizate metode alternative pentru demonstrarea echivalenței terapeutice (cum ar fi studiile clinice).

Solicitantul a considerat că nu este necesar să dovedească bioechivalența pentru această cerere hibridă, considerând că este suficientă o justificare a echivalenței terapeutice. Justificarea se bazează pe următoarele argumente:

- Similaritatea farmaceutică a formulărilor Melosolute 40 mg/ml și Metacam 20 mg/ml. Produsul testat și cel de referință sunt soluții apoase identice din punct de vedere calitativ, diferind numai în privința concentrației de meloxicam și a unuia dintre excipienți.
- Studiile cu privire la reziduuri ar fi suficiente pentru a înlocui studiile de bioechivalență, deoarece, având în vedere că reziduurile de meloxicam în ficat și mușchi au fost comparabile în momentul de eșantionare la 4 ore și că perioadele de așteptare pentru Melosolute 40 mg/ml și Metacam 20 mg/ml sunt identice, parametrii farmacocinetici vor fi comparabili.
- Chiar dacă formulările nu ar fi echivalente, lipsa bioechivalenței nu ar fi relevantă din punct de vedere clinic, datorită ferestrei terapeutice largi. Comitetul a acceptat anterior acest fapt pentru formularea Metacam 5 mg/ml.

CVMP a recunoscut similaritatea formulărilor Melosolute 40 mg/ml și Metacam 20 mg/ml în ceea ce privește excipienții acestor medicamente. Cu toate acestea, trebuie avută în vedere și diferența în ceea ce privește concentrațiile de substanță activă. Rapoartele din literatura de specialitate sugerează că gradul de absorbție a unei substanțe poate crește odată cu scăderea volumului injecției și creșterea concentrației. Acest fapt este susținut de dovezi din studiul de bioechivalență dintre Metacam 5 mg/ml și Metacam 20 mg/ml, care a demonstrat că C_{max} și ASC au avut valori mai mari pentru formularea cu concentrația mai mare, precum și de constatările din studiile privind reziduurile care sugerează o absorbție mai rapidă pentru produsul cu 40 mg/ml. S-a reținut, de asemenea, faptul că Ghidul privind bioechivalența nu indică nicio excepție de la studiile *in vivo* pentru soluții destinate injectării parenterale în cazul în care există o diferență a concentrației de substanță activă.

Solicitantul a prezentat un studiu de depleție a reziduurilor realizat cu Melosolute 40 mg/ml drept dovadă a profilului farmacocinetic comparativ între produsul său și Metacam 20 mg/ml. CVMP nu acceptă faptul că o comparare a reziduurilor provenite de la cele două produse la un singur moment permite o concluzie cu privire la profilul concentrație în sânge-timp sau că studiile furnizează o estimare corectă a biodisponibilității relative.

Nu a fost cuantificată nicio creștere a vitezei/gradului de absorbție pentru Melosolute 40 mg/ml într-un studiu farmacocinetic comparativ cu produsul de referință, ceea ce ar putea avea implicații pentru siguranța animalelor țintă.

În concluzie, argumentele solicitantului nu sunt bine expuse. Aceasta este o cerere „hibridă”, iar cerințele diferă de cele ale unui produs generic din cauză că formularea testată conține o concentrație crescută a substanței active în comparație cu formularea de referință. În această situație, ar trebui aplicat principiul bioechivalenței pentru a permite extrapolarea datelor privind eficacitatea și siguranța aferente produsului de referință. Ghidul relevant nu indică nicio excepție de la necesitatea realizării studiilor de bioechivalență *in vivo* pentru soluțiile administrate parenteral când concentrația substanței active diferă de cea a produsului de referință și dovezile sugerează că această modificare nu are potențialul să influențeze viteza și, eventual, gradul de absorbție. Solicitantul ar fi trebuit să prezinte, de asemenea, un studiu farmacocinetic comparativ pentru concentrația din sânge între Melosolute 40 mg/ml și produsul de referință. Aceasta este procedura standard care a fost impusă în general tuturor solicitanților care urmăreau să modifice concentrația unei formulări injectabile (pe altă cale decât cea intravenoasă). În lipsa unui astfel de studiu, datele privind depleția reziduurilor nu furnizează dovezi solide care să permită cuantificarea vreunei diferențe în viteza sau gradul de absorbție a meloxicamului între Melosolute 40 mg/ml și Metacam 20 mg/ml și, prin urmare, nu este posibilă identificarea impactului acestuia asupra siguranței și a eficacității clinice. Prin urmare, solicitantul nu a furnizat date satisfăcătoare la porcine pentru a permite extrapolarea datelor privind siguranța și eficacitatea aferente produsului Metacam 20 mg/ml și pentru a permite includerea acestei specii în informațiile referitoare la produs.

2.2. Relevanța rezultatelor unui studiu de depleție a reziduurilor în demonstrarea bioechivalenței

Comitetul a analizat dacă rezultatele unui studiu de depleție a reziduurilor pot fi utilizate ca înlocuitor pentru datele unui studiu de bioechivalență.

În lista de întrebări a CVMP, s-a cerut solicitantului să abordeze (i) efectul comparării rezultatelor din studii realizate independent, (ii) efectul numărului de animale eșantionate asupra certitudinii rezultatelor (având în vedere că pentru un studiu de bioechivalență standard raportul test/referință al parametrilor pivot trebuie să se încadreze în limite statistice predefinite); (iii) momentul și numărul de puncte de eșantionare și modul în care acestea se asociază cu caracterizarea vitezei și gradului de absorbție; și (iv) modul în care concentrațiile de meloxicam din țesuturile prelevate (hepatice, renale, musculare și de la locul injectiei) se asociază parametrilor farmacocinetici plasmatici.

I. Efectul comparării rezultatelor din studii realizate independent

Solicitantul a furnizat trimiteri care prezintă în linii mari comparabilitatea datelor farmacocinetice din studii realizate la momente diferite. O serie de diferențe în parametrii farmacocinetici sunt atribuite dimensiunilor/vârstelor diferite ale animalelor. Pentru aprobarea emisă de autoritățile de reglementare a unui produs generic/hibrid, în care scopul studiului este de a demonstra orice efecte ale formulării, se așteaptă însă ca datele farmacocinetice comparative să fie colectate dintr-un studiu unic cu condiții controlate (de exemplu, metode de prelevare, metode analitice, grup omogen de animale) pentru a reduce efectul altor variabile. Datele furnizate nu sunt suficiente pentru a asigura că condițiile de studiu

au avut o influență neglijabilă asupra datelor la nivelul impus pentru acest tip de documentație obligatorie.

II. Efectul pe care numărul de animale eșantionate îl are asupra certitudinii rezultatelor (ținând cont de faptul că, pentru un studiu de bioechivalență standard, raportul de referință al parametrilor pivot trebuie să se încadreze în limite statistice predefinite).

Solicitantul nu a avut observații cu privire la nivelul de certitudine care poate fi obținut pentru rezultatele studiului privind reziduurile. În fiecare dintre studiile privind reziduurile, numărul de animale folosite a fost insuficient pentru a se putea obține precizia impusă. Acest lucru a reieșit clar din variabilitatea demonstrată de datele la care solicitantul a făcut trimitere.

III. Momentul și numărul de puncte de eșantionare și modul în care acestea se asociază cu caracterizarea vitezei și ratei de absorbție și IV. Concentrațiile de meloxicam din țesuturile eșantionate (hepatice, renale, musculare și de la locul injecției) și asocierea acestora cu parametrii farmacocinetici plasmatici.

Aceste puncte au fost abordate împreună. Solicitantul a acceptat că, în conformitate cu ghidul respectiv, momentele și numărul de puncte de eșantionare impuse pentru studiile de bioechivalență și cele privind depleția reziduurilor sunt foarte diferite. Solicitantul afirmă însă că există o distribuție foarte rapidă a meloxicamului de la locul injecției intramusculare în circulația generală și, ulterior, o eliminare foarte rapidă din țesuturi cum sunt cele hepatice, renale și musculare, având în vedere timpul de înjumătățire prin eliminare identic la porcine după administrarea intravenoasă sau intramusculară, ceea ce justifică cererea de derogare pentru un studiu de bioechivalență la porcine pe baza rezultatelor studiului de depleție a reziduurilor în comparație cu produsul Metacam 20 mg/ml.

CVMP consideră că scopul și concepția studiilor de bioechivalență și a celor privind reziduurile sunt diferite. Studiile prezentate evaluează depleția reziduurilor din țesuturi în urma administrării produselor la specia țintă folosind doza și calea de administrare recomandată sau propusă pentru a determina când scad sub LMR. Ambele studii au arătat că meloxicamul este eliminat rapid din țesuturile porcului, scăzând sub LMR în majoritatea țesuturilor la o zi de la administrare. Într-un studiu de bioechivalență în schimb, principiul este că valorile din sânge sunt determinate într-un anumit interval de timp, care include în mod critic faza de absorbție, pentru a obține o estimare a C_{max} și ASC, știut fiind că acestea sunt corelate cu efectul terapeutic. S-a reținut faptul că, în studiul de depleție a reziduurilor, concentrațiile plasmatice maxime s-au obținut la 1 oră după a doua administrare folosindu-se meloxicam 20 mg/ml marcat cu ^{14}C și a scăzut rapid de la o C_{max} de 1 730 echivalent ng/ml la 1 oră după administrare și după următoarele 95 de ore (nu au fost declarate momentele de eșantionare). Nivelurile concentrației în țesuturi au fost determinate din eșantioanele prelevate la 4 ore și la 2, 4 și 8 zile (studiul cu 20 mg/ml) sau la 1, 3 și 5 zile după ultima administrare (studiul cu 40 mg/ml). Momentul eșantionării și numărul redus de eșantioane de țesut nu permit utilizarea concentrațiilor reziduurilor din țesuturi ca înlocuitor pentru concentrațiile plasmatice care ar permite o estimare a C_{max} și ASC. Meloxicamul s-a dovedit a fi absorbit mult mai rapid la locul injecției în doza de 40 mg/ml comparativ cu cea de 20 mg/ml, potrivit datelor de depleție a reziduurilor la primul moment de eșantionare (4 ore), în care nivelurile la locul injecției au fost mai scăzute, iar la nivelul rinichilor au fost mai ridicate pentru formularea de 40 mg/ml. Deși nivelurile de meloxicam din țesuturile hepatice și musculare sunt similare la 4 ore pentru ambele produse, acest fapt reflectă un singur moment de eșantionare și nu indică în niciun fel dacă nivelurile plasmatice ar fi similare pe întreaga lungime a curbei concentrație-timp.

În concluzie, următoarele puncte nu au fost abordate în mod corespunzător de către solicitant: (i) efectul utilizării de studii diferite pentru compararea efectelor formulării, (ii) alegerea momentelor care nu sunt corelate cu faza de absorbție și care nu furnizează dovezi privind viteza și gradul de absorbție,

(iii) soliditatea datelor în legătură cu precizia estimărilor necesare pentru a furniza o comparație corectă între formulări.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și cabaline conține meloxicam 40 mg/ml. Cererea a fost prezentată ca o cerere hibridă generică în temeiul articolului 13 alineatul (3), întrucât în prezent nu există niciun produs autorizat cu aceeași concentrație de meloxicam.

Beneficiu terapeutic direct

Meloxicamul este un AINS din clasa oxicamilor, care acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine, exercitând în acest fel efecte antiinflamatorii, anti-exudative, analgezice și antipiretice. Acesta are, de asemenea, proprietăți antiendotoxinice, care inhibă producerea de tromboxan B₂ indusă prin administrarea de endotoxină de *E. coli* la viței, vaci în perioada de lactație și porcine .

- La bovine, indicațiile propuse sunt pentru utilizarea în infecția respiratorie acută, în asociere cu tratamentul antibiotic corespunzător, pentru a reduce simptomatologia clinică; pentru utilizarea în diaree în combinație cu terapie de rehidratare orală, pentru a reduce simptomatologia clinică la vițeii cu vârste mai mari de o săptămână și la tineretul bovin nelactant și ca medicație adjuvantă în tratamentul mastitei acute, în combinație cu tratament antibiotic.
- La porcine, indicațiile propuse sunt pentru utilizarea în afecțiunile locomotorii neinfecțioase pentru a reduce simptomele de șchiopătare și inflamație și ca medicație adjuvantă în tratamentul septicemiei și toxemiei puerperale (sindromul de mastită-metrită-agalactie) în asociere cu tratament antibiotic corespunzător.
- La cabaline, indicațiile propuse sunt pentru ameliorarea inflamației și durerii în tulburările musculo-scheletice acute și cronice și pentru ameliorarea durerii asociate colicilor la cabaline.

Întrucât aceasta este o cerere „hibridă” generică, beneficiile sunt extrapolate din datele privind siguranța și eficacitatea aferente produsului de referință Metacam 20 mg/ml. Pentru cabaline și bovine, soluția apoasă se administrează pe cale intravenoasă și prin urmare, bioechivalența poate fi acceptată ca fiind evidentă. Pentru porcine însă, unde produsul se administrează intramuscular, solicitantul nu a furnizat suficiente dovezi privind viteza și gradul de absorbție relativă pentru a permite extrapolarea datelor aferente produsului de referință.

Evaluarea riscurilor

Deși există un risc teoretic de inflamare crescută la locul injectiei din cauza creșterii tonicității formulării de 40 mg/ml în comparație cu concentrațiile mai scăzute ale produsului de referință, observațiile clinice ale locului injectiei și examinările macroscopice și microscopice realizate în cursul studiului privind reziduurile au indicat că răspunsurile inflamatorii locale au fost minime. Principalul risc rămas provine din incertitudinea datorată lipsei de date privind profilul farmacocinetic și expunerea la meloxicam în urma injectării intramusculare a produsului testat de 40 mg/ml la porcine. Prin urmare, siguranța și eficacitatea produsului la porcine rămân necunoscute.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

În lipsa unor informații adecvate privind siguranța și eficacitatea produsului, raportul beneficiu-risc pentru porcine rămâne neconcludent.

Concluzie

Pe baza datelor prezentate și a răspunsurilor la întrebări, CVMP a concluzionat că datele pentru Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și cabaline nu erau conforme cu cerințele Directivei 2001/82/CE și că raportul beneficiu-risc este în prezent nefavorabil cu

Motivele pentru refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață pentru specia țintă porcine

După analizarea tuturor datelor prezentate, CVMP a concluzionat că:

- Întrucât aceasta este o cerere „hibrid” generică, în lipsa altor date ar trebui să se aplice principiile bioechivalenței pentru a se determina siguranța și eficacitatea preconizate pentru produs prin extrapolarea datelor preclinice și clinice aferente produsului de referință. Ghidul actual privind realizarea studiilor de bioechivalență (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) nu indică nicio excepție de la necesitatea realizării studiilor de bioechivalență *in vivo* pentru soluțiile administrate parenteral când concentrația substanței active diferă de cea a produsului de referință și dovezile sugerează că această modificare nu are potențialul să influențeze viteza și, eventual, gradul de absorbție.
- datele furnizate cu privire la depleția reziduurilor nu au furnizat dovezi solide care să permită cuantificarea vreunei diferențe în viteza sau gradul de absorbție a meloxicamului între Melosolute 40 mg/ml și Metacam 20 mg/ml și astfel să cuantifice impactul acestuia asupra siguranței și a eficacității clinice;

datele cu privire la specia țintă porcine care au fost prezentate în susținerea cererii nu sunt conforme cu articolul 13 din Directiva 2001/82/CE și, în consecință, nu satisfac criteriile de autorizare cu privire la siguranță și eficacitate pentru specia țintă porcine. Prin urmare, CVMP recomandă refuzul acordării autorizației de introducere pe piață pentru Melosolute 40 mg/ml soluție injectabilă pentru specia țintă porcine.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Toate referirile la specia țintă porcine trebuie eliminate din versiunile finale ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului convenite în cursul procedurii grupului de coordonare.