

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Κράτος μέλος	Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	INN	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Είδη ζώων	Την Οδο Χορηγησης
Αυστρία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Τσεχική Δημοκρατία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Εσθονία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Φινλανδία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Γαλλία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Γερμανία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Ελλάδα	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό

Κράτος μέλος	Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	INN	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Είδη ζώων	Την Οδο Χορηγησης
Ιταλία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Ιταλία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Acquadox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Λεττονία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Κάτω Χώρες	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
σλοβακία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Ισπανία	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό
Ηνωμένο Βασίλειο	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Κάτω Χώρες	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό	500 mg/g	Χοίροι και κοτόπουλα	Το στόμα: σε πόσιμο νερό

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Το Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) περιέχει ως δραστική ουσία δοξυκυκλίνη υπό μορφή άλατος υκλάτης. Ενδείκνυται για χρήση σε ορνίθια για τη μείωση της θνησιμότητας, της νοσηρότητας και των κλινικών ενδείξεων, καθώς και για τη μείωση βλαβών λόγω παστεριδίωσης που προκαλείται από *Pasteurella multocida* ή για τη μείωση της νοσηρότητας και βλαβών λόγω αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Ornithobacterium rhinotracheale*. Υπάρχουν δύο εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα: 10 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες, με χρόνο αναμονής 3 ημέρες, και 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες με χρόνο αναμονής 12 ημέρες.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), η Eurovet Animal Health BV, υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου II για τη συντόμευση του χρόνου αναμονής για το κρέας και τα εντόσθια των ορνιθίων στη δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους για 4 διαδοχικές ημέρες. Η τροποποίηση τύπου II αποτέλεσε αντικείμενο της διαδικασίας συνεργασίας (UK/V/xxxx/WS/006) της Συντονιστικής Ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για κτηνιατρική χρήση (CMD(v)) δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής σχετικά με το Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια (NL/V/0141/001/DC) και Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια (UK/V/0349/001/DC). Η αίτηση υποβλήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο ως κράτος μέλος αναφοράς, καθώς και στην Αυστρία, στην Τσεχική Δημοκρατία, στην Εσθονία, στη Φινλανδία, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στην Ελλάδα, στην Ιταλία, στη Λεττονία, στις Κάτω Χώρες, στη Σλοβακία και στην Ισπανία ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Η διαδικασία συνεργασίας ξεκίνησε στις 6 Ιανουαρίου 2012.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συνεργασίας οι Κάτω Χώρες διαπίστωσαν δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία σε ό,τι αφορά τον κατάλληλο χρόνο αναμονής για το κρέας και τα εντόσθια των ορνιθίων στη δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες.

Το ζήτημα δεν επιλύθηκε και, ως εκ τούτου, στις 20 Αυγούστου 2012 κινήθηκε η διαδικασία της CMD(v) δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής. Καθώς τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και το κράτος μέλος αναφοράς δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε συμφωνία σχετικά με την τροποποίηση, στις 30 Οκτωβρίου 2012, το Ηνωμένο Βασίλειο ξεκίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Για τη διευθέτηση των ανησυχιών που διατυπώθηκαν από τις Κάτω Χώρες, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να παράσχει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα καταλοίπων από τη χρήση του προϊόντος σε ορνίθια στη δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους, μαζί με σχόλια εμπειρογνώμονα σχετικά με τα δεδομένα και τεκμηρίωση του χρόνου αναμονής για το κρέας ορνιθίων. Επίσης, για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής έπρεπε να ληφθεί υπόψη η ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή της CVMP.

Μελέτες μείωσης καταλοίπων

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα από τρεις μελέτες μείωσης καταλοίπων.

Υποβλήθηκαν δεδομένα μείωσης καταλοίπων από μια μελέτη που διενεργήθηκε το 1993. Ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκε ήταν ορθός, οι δε λοιπές λεπτομέρειες του σχεδιασμού της μελέτης ήταν σύμφωνες προς τις ισχύουσες απαιτήσεις. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, η αποδεκτή από την CVMP εναλλακτική προσέγγιση που εφαρμόστηκε υποστηρίζει ως χρόνο αναμονής για το κρέας των ορνιθίων τις 5 ημέρες. Η βασική ανεπάρκεια της μελέτης ήταν η χρήση μικροβιολογικής ανάλυσης. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται μικροβιολογικές μέθοδοι ανάλυσης, τα δεδομένα που παράγονται μπορούν να χρησιμοποιηθούν προς στήριξη μιας πρότασης, ανάλογα με το πόσο καλά τεκμηριωμένη είναι η μέθοδος. Επιπλέον, όταν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία παράγονται με πιο σύγχρονες και ακριβείς αναλυτικές μεθόδους βάσει χρωματογραφίας και φασματομετρίας μάζας, τα δεδομένα από τις παλαιότερες μελέτες αντικαθίστανται. Εξάλλου, το υπό δοκιμή προϊόν και το Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια έχουν διαφορετική σύσταση.

Υποβλήθηκαν δεδομένα μείωσης καταλοίπων από μια μελέτη που διενεργήθηκε το 1999. Ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκε ήταν ορθός, οι δε λοιπές λεπτομέρειες του σχεδιασμού της μελέτης ήταν σύμφωνες προς τις ισχύουσες απαιτήσεις. Τα ζώα έλαβαν τις σωστές δόσεις και το προϊόν χορηγήθηκε δεόντως. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, η αποδεκτή από την CVMP στατιστική προσέγγιση που εφαρμόστηκε υποστηρίζει ως χρόνο αναμονής για το κρέας των ορνιθίων τις 12 ημέρες.

Υποβλήθηκαν δεδομένα μείωσης καταλοίπων από μια μελέτη που διενεργήθηκε το 2011. Ο τρόπος διεξαγωγής της μελέτης και τα πορίσματα που διατυπώθηκαν ήταν αξιόπιστα. Τα ζώα έλαβαν τις σωστές δόσεις και το προϊόν χορηγήθηκε δεόντως. Ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν επαρκής. Τα επίπεδα καταλοίπων της δοξυκυκλίνης στους μυς ήταν κάτω από το ΑΟΚ για τους μυς από την 5η ημέρα και έπειτα. Τα επίπεδα καταλοίπων σε άλλους ιστούς ήταν κάτω από τα αντίστοιχα ΑΟΚ για τους συγκεκριμένους ιστούς από την 4η ημέρα και έπειτα. Με βάση τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, η οποία αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της εξέτασης της αίτησης τροποποίησης και κρίθηκε αξιόπιστη, η αποδεκτή από την CVMP εναλλακτική προσέγγιση που εφαρμόστηκε υποστηρίζει ως χρόνο αναμονής για το κρέας των ορνιθίων τις 6 ημέρες.

Προσδιορισμός του χρόνου αναμονής για τα ορνίθια στα οποία χορηγείται η δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες

Για τον προσδιορισμό του κατάλληλου χρόνου αναμονής για τα ορνίθια στα οποία χορηγείται το προϊόν, ο πλέον κατάλληλος τρόπος εξαγωγής δεδομένων θεωρείται μια δεόντως διενεργηθείσα μελέτη μείωσης καταλοίπων με τη χρήση του πραγματικού φαρμάκου στη μέγιστη δόση για το μέγιστο χρονικό διάστημα της θεραπείας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση υπήρχαν δύο μελέτες καταλοίπων που διενεργήθηκαν το 1999 και το 2011 με τη χρήση του πραγματικού σκευάσματος στη συνιστώμενη δόση. Η CVMP εξέτασε το κατά πόσον οι διαφορές στη διεξαγωγή των δύο τελευταίων μελετών μείωσης καταλοίπων θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία της ασυμφωνίας που παρατηρείται στους χρόνους αναμονής. Οι μοναδικές σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο μελέτες ως προς τον τρόπο διενέργειάς τους ήταν η ηλικία και το βάρος των πτηνών που χρησιμοποιήθηκαν. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να δικαιολογήσει ο ΚΑΚ την παράβλεψη της μελέτης του 1999, καθώς το εν λόγω προϊόν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πτηνών με διαφορετικά βάρη και από διαφορετικές φυλές. Ειδικότερα, δεν υπάρχει κανένας λόγος παράβλεψης της εν λόγω μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη ότι, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τα ορνίθια που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τροφίμων ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τη φυλή, το μέγεθος και την ηλικία. Πράγματι, στη μελέτη καθορισμού του χρόνου αναμονής για το κρέας η χρήση ποικίλων ορνιθίων διαφορετικής ηλικίας και βάρους επιτρέπει τη συμπερίληψη ορνιθίων κρεατοπαραγωγής τα οποία έχουν ταχύτερο ή βραδύτερο ρυθμό ανάπτυξης.

Ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι τα ευρήματα από τη μελέτη του 2011 συνάδουν με αυτά όλων των άλλων μελετών για παρόμοια και βιοϊσοδύναμα προϊόντα που διενεργήθηκαν στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια. Κατά συνέπεια, ο ΚΑΚ προτείνει χρόνο αναμονής για το κρέας ορνιθίων διάρκειας 6 ημερών για

το Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια στη δόση των 20 mg/kg επί 4 διαδοχικές ημέρες. Το επιχείρημα προς στήριξη αυτού του χρόνου αναμονής συνίστατο στο ότι για την εναρμόνιση του χρόνου αναμονής, για το υπό συζήτηση προϊόν, προς τους χρόνους που ισχύουν για άλλα παρόμοια προϊόντα μπορεί να εφαρμοσθεί η παραδοχή της βιοϊσοδυναμίας καθώς πρόκειται για πόσιμο διάλυμα και η δραστική ουσία είναι πλήρως διαλυτή σε υδατικό διάλυμα. Όμως, λόγω της νομικής βάσης της υπό εξέταση αίτησης τροποποίησης, ο ΚΑΚ υπέβαλε τα δικά του δεδομένα μείωσης καταλοίπων προς στήριξη του χρόνου αναμονής και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη μόνο τα εν λόγω δεδομένα.

Μετά από την επισκόπηση όλων των υποβληθέντων δεδομένων, η CVMP έκρινε ότι μόνο οι δύο τελευταίες μελέτες μείωσης καταλοίπων (του 1999 και του 2011) πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής για το κρέας και τα εντόσθια ορνιθίων στη δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες.

Κατά συνέπεια, εξετάστηκαν δύο επιλογές για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής:

Επιλογή (1) – Αξιολόγηση κάθε μελέτης ξεχωριστά και επιλογή της μεγαλύτερης διάρκειας ως συνολικού χρόνου αναμονής για ορνίθια στα οποία χορηγείται το προϊόν, ο οποίος αντιπροσωπεύει και το χειριστό δυνατό σενάριο. Καθώς η στατιστική μέθοδος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μελέτη του 2011, ο χρόνος αναμονής 6 ημερών μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση της εναλλακτικής προσέγγισης. Τα δεδομένα από τη μελέτη του 1999 θα μπορούσαν να αναλυθούν με τη χρήση της στατιστικής προσέγγισης, από την οποία προκύπτει χρόνος αναμονής 12 ημερών. Άρα, με τη συγκεκριμένη προσέγγιση θα προέκυπτε συνολικός χρόνος αναμονής 12 ημερών.

Επιλογή (2) – Συνδυασμός των δεδομένων από τις δύο μελέτες, υπό την προϋπόθεση ότι οι μελέτες είναι αποδεκτής ποιότητας, καθώς δύο πειράματα μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερη εκτίμηση του «πραγματικού» χρόνου αναμονής.

Με βάση τα συνδυαστικά δεδομένα για τους μύς με τη χρήση των πραγματικών τιμών, περιλαμβανομένων αυτών κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, ο χρόνος αναμονής που προκύπτει με στατιστικό υπολογισμό για το κρέας είναι 9 ημέρες (F-τεστ: <0,025, Cochran: >0,05, Bartlett: >0,05, Shapiro: >0,10). Ο χρόνος αναμονής για το κρέας δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί με τη χρήση της εναλλακτικής προσέγγισης, καθώς κατά το τελευταίο χρονικό σημείο (8 ημέρες) το ένα δείγμα περιείχε κατάλοιπα στα επίπεδα του ΑΟΚ.

Η επιτροπή έκρινε ότι, για τη συγκεκριμένη περίπτωση, η δεύτερη προσέγγιση είναι η πλέον κατάλληλη.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Η CVMP κρίνει ότι ο ΚΑΚ δεν παρέσχε βάσιμη αιτιολόγηση σχετικά με τον λόγο για τον οποίο τα ευρήματα της μελέτης μείωσης καταλοίπων του 1999 πρέπει να αγνοηθούν. Οι μοναδικές σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη μελέτη του 1999 και στη μελέτη του 2011 ήταν η ηλικία και το βάρος των πτηνών που χρησιμοποιήθηκαν. Το γεγονός αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να δικαιολογήσει ο ΚΑΚ την παράβλεψη της μελέτης του 1999 καθώς το εν λόγω προϊόν προορίζεται για τη θεραπεία πτηνών από διαφορετικές φυλές, με διαφορετικά βάρη και ηλικίες. Πράγματι, στη μελέτη καθορισμού του χρόνου αναμονής για το κρέας, η χρήση ποικίλων ορνιθίων διαφορετικής ηλικίας και βάρους επιτρέπει τη συμπερίληψη ορνιθίων κρεατοπαραγωγής τα οποία έχουν ταχύτερο ή βραδύτερο ρυθμό ανάπτυξης. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι όλα τα διαθέσιμα δεδομένα των μελετών είναι συναφή και, άρα, πρέπει να ληφθούν υπόψη. Κατά συνέπεια, ο χρόνος αναμονής των 6 ημερών, όπως προτείνεται από τον ΚΑΚ, κρίνεται ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών. Αντ' αυτού, συνιστάται χρόνος αναμονής 9 ημερών για το κρέας και τα εντόσθια ορνιθίων μετά από τη χορήγηση δόσης 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες. Για τον προσδιορισμό του εν λόγω χρόνου αναμονής λαμβάνονται υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και χρησιμοποιείται η στατιστική προσέγγιση.

Για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών ο αναθεωρημένος χρόνος αναμονής των 9 ημερών κρίνεται κατάλληλος.

4. Διαδικασία επανεξέτασης

Κατόπιν της γνωμοδότησης της CVMP στις 7 Μαρτίου 2013, με την οποία η CVMP εισηγείται χρόνο αναμονής 9 ημερών για το κρέας και τα εντόσθια ορνιθίων στα οποία χορηγείται η δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες, στις 22 Μαρτίου 2013, η Eurovet Animal Health BV κοινοποίησε στον Οργανισμό την πρόθεσή της να ζητήσει επανεξέταση της γνώμης της CVMP. Στις 26 Απριλίου 2013 υποβλήθηκε αναλυτική αιτιολόγηση του αιτήματος επανεξέτασης.

Οι λόγοι επανεξέτασης που προέβαλε ο ΚΑΚ επικεντρώνονται στο γεγονός ότι, ως κόνις για χορήγηση από το στόμα μέσω του πόσιμου νερού, το Soludox μπορεί να θεωρηθεί βιοϊσοδύναμο με όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δοξουκυκλίνη για χρήση σε πόσιμο νερό και, ως εκ τούτου, οι μικρότεροι χρόνοι αναμονής που έχουν εγκριθεί για τα εν λόγω προϊόντα είναι κατάλληλοι και για το Soludox. Ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι παρότι το Soludox περιέχει τρυγικό οξύ ως σταθεροποιητή, ενώ όλα τα άλλα προϊόντα δοξουκυκλίνης σε μορφή κόνεως περιέχουν κιτρικό οξύ, η διαλυτότητα όλων των προϊόντων είναι ίδια και, άρα, η ποσότητα της δραστικής ουσίας στους ιστούς των ορνιθίων παραμένει η ίδια. Σύμφωνα με την άποψη του ΚΑΚ, το pH του φαρμακούχου διαλύματος πόσιμου νερού εξαρτάται κυρίως από την ποιότητα του νερού που χρησιμοποιείται, ενώ το σκεύασμα της κόνεως, ήτοι το οξύ που χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητής, έχει περιορισμένη μόνο επίδραση.

Σε ό,τι αφορά τις μελέτες μείωσης καταλοίπων που υποβλήθηκαν, ο ΚΑΚ δεν μπόρεσε να εξηγήσει τους λόγους για τους οποίους οι μελέτες κατέληξαν σε διαφορετικούς χρόνους αναμονής. Ένα ενδεχόμενο, το οποίο θα μπορούσε να ερμηνεύσει εν μέρει την εν λόγω διαφορά, θεωρήθηκε το ότι στη μελέτη του 1999 τα περιπτώματα δεν απομακρύνθηκαν, γεγονός που οδήγησε στην ανακυκλοφορία της δοξουκυκλίνης μέσω της φυσικής διαδικασίας ραμφίσματος των ορνιθίων. Από τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει χρόνος αναμονής 12 ημερών, ενώ η μελέτη του 2011 και όλες οι άλλες μελέτες για τα προϊόντα που κρίθηκαν βιοϊσοδύναμα από τον ΚΑΚ είχαν μικρότερο χρόνο αναμονής. Ως εκ τούτου, ο ΚΑΚ απεφάνθη ότι για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής η μελέτη του 1999 πρέπει να παραβλεφθεί και να ληφθούν υπόψη μόνο τα αποτελέσματα της μελέτης του 2011, επειδή τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα πορίσματα που εξήχθησαν για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά.

Πορίσματα της CVMP μετά την επανεξέταση

Η CVMP αξιολόγησε τους λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης που παρουσιάστηκαν από την Eurovet Animal Health BV σχετικά με τις επιδράσεις του σκευάσματος και τον ισχυρισμό βιοϊσοδυναμίας, καθώς επίσης και τις διαθέσιμες μελέτες μείωσης καταλοίπων.

Η CVMP συμφώνησε για την πιθανότητα να μην υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά τη διαλυτότητα των προϊόντων που κυκλοφορούν στην αγορά, ανεξαρτήτως του εάν περιέχουν τρυγικό οξύ ή κιτρικό οξύ. Ωστόσο, η φαινομενική ομοιότητα στη διαλυτότητα στο πόσιμο νερό δεν πρέπει να προβάλλεται ως επιχείρημα για τον οριστικό αποκλεισμό της επίδρασης ενός σκευάσματος που περιέχει τρυγικό οξύ. Η παρουσία τρυγικού οξέος στο εν λόγω σκεύασμα καθιστά τα αποτελέσματα των δύο μελετών καταλοίπων έγκυρα προς αξιολόγηση, ζωτικά και απαραίτητα για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής.

Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση με άλλα προϊόντα σε μορφή κόνεως που περιέχουν δοξουκυκλίνη για χρήση σε πόσιμο νερό, δεν είναι εφικτή η παρεκβολή των δεδομένων της κινητικής της δοξουκυκλίνης από προϊόντα σε μορφή κόνεως που περιέχουν δοξουκυκλίνη και κιτρικό οξύ για χρήση σε πόσιμο νερό στην κινητική του Soludox. Σε αυτή την περίπτωση, όπου γίνεται σύγκριση μεταξύ ενός προϊόντος που περιέχει τρυγικό οξύ και ενός άλλου προϊόντος που περιέχει κιτρικό οξύ, η δε επίδραση του

σκευάσματος δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω του μη γνωστού αντίκτυπου του τρυγικού οξέος στο έντερο, η βιοϊσοδυναμία πρέπει να καταδεικνύεται μέσω *in vivo* μελετών.

Καθώς τα επιχειρήματα που παρουσιάστηκαν σε ό,τι αφορά την έλλειψη επίδρασης του σκευάσματος και τη βιοϊσοδυναμία δεν κρίνονται αδιαμφισβήτητα, ο χρόνος αναμονής πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση των μελετών μείωσης καταλοίπων.

Η CVMP έλαβε υπόψη δύο μελέτες μείωσης καταλοίπων, μία του 1999 και μία του 2011, και έκρινε ότι παρέχουν επαρκή δεδομένα από τα οποία μπορεί να εξαχθεί ο χρόνος αναμονής. Ο ΚΑΚ δεν μπόρεσε να αιτιολογήσει επιστημονικά τους λόγους για τους οποίους πρέπει να απορριφθούν τα αποτελέσματα της μελέτης του 1999 και να εξετασθούν μόνο αυτά της πιο πρόσφατης μελέτης.

Κατόπιν εξέτασης της τεκμηρίωσης που υποβλήθηκε από τον ΚΑΚ, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν επαρκείς επιστημονικοί λόγοι για την αναθεώρηση των πορισμάτων που διατύπωσε στις 7 Μαρτίου 2013, σύμφωνα με τα οποία εισηγείται χρόνο αναμονής 9 ημερών για τα ορνίθια στα οποία χορηγείται η δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- η CVMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ προς στήριξη του χρόνου αναμονής για το κρέας και τα εντόσθια ορνιθίων στα οποία χορηγείται η δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες
- η CVMP, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων, έκρινε ότι ο χρόνος αναμονής που πρέπει να καθοριστεί για το κρέας και τα εντόσθια ορνιθίων στα οποία χορηγείται η δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους επί 4 διαδοχικές ημέρες είναι 9 ημέρες

η CVMP εισηγήθηκε την έγκριση της τροποποίησης των όρων των αδειών κυκλοφορίας για το Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια (NL/V/0141/001/DC) και Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια (UK/V/0349/001/DC) σύμφωνα με τις προτεινόμενες αλλαγές των σχετικών παραγράφων στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως αυτές ορίζονται στο Παράρτημα III.

ΠΑΠΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ, ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

4.11 Χρόνοι αναμονής

.....

Κοτόπουλα:

.....

- Κρέας και εντόσθια: 9 ημέρες, με δοσολογία των 20 mg/kg σωματικού βάρους για 4 ημέρες.

.....

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ:

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

.....

Κοτόπουλα:

.....

- Κρέας και εντόσθια: 9 ημέρες, με δοσολογία των 20 mg/kg σωματικού βάρους για 4 ημέρες.

.....

ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ:

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

.....

Κοτόπουλα:

.....

- Κρέας και εντόσθια: 9 ημέρες, με δοσολογία των 20 mg/kg σωματικού βάρους για 4 ημέρες.

.....