

Anexo I

Relación de nombres, formas farmacéuticas, concentración de los medicamentos veterinarios, especies animales, vía de administración, titulares de la autorización de comercialización en los estados miembros

Estado Miembro UE/EEA	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
Austria	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
República Checa	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Estonia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Finlandia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Francia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Alemania	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Grecia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida

Estado Miembro UE/EEA	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especies de destino	Vía de administración
Italia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Italia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Letonia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Países Bajos	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Eslovaquia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošpané	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
España	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida
Reino Unido	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Polvo para administración en agua de bebida	500 mg/g	Porcino y pollos	Oral: con el agua de bebida

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos y denominaciones asociadas (ver Anexo I) contiene como principio activo doxiciclina hclato. Está indicado en pollos para reducir la mortalidad, la morbilidad y los signos clínicos, así como para disminuir las lesiones debidas a la pasteurelisis causada por *Pasteurella multocida*, o para reducir la morbilidad y las lesiones de las infecciones respiratorias causadas por *Ornithobacterium rhinotracheale*. Se han autorizado dos dosis: 10 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos, para la que el tiempo de espera es de 3 días, y 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos, para la que el tiempo de espera es de 12 días.

El titular de la autorización de comercialización (TAC), Eurovet Animal Health BV, presentó una solicitud para una modificación de tipo II con objeto de acortar el tiempo de espera para la carne y vísceras de pollo a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos. La modificación de tipo II ha sido sometida a un procedimiento de división del trabajo (UK/V/xxxx/WS/006) por el Grupo de Coordinación Veterinario para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados (CMD(v)) de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento de la Comisión (CE) N° 1234/2008 para Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos (NL/V/0141/001/DC) y Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos (UK/V/0349/001/DC). La solicitud se presentó al Reino Unido como Estado miembro de referencia y a Austria, República Checa, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Letonia, Países Bajos, Eslovaquia y España como estados miembros concernidos. El procedimiento de división del trabajo se inició el 6 de enero de 2012.

Durante el procedimiento de división del trabajo, los Países Bajos identificaron un riesgo potencial grave para la salud humana concerniente al tiempo de espera adecuado para la carne y las vísceras de pollo con la dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos.

Este problema no se resolvió y, por consiguiente, el 20 de agosto de 2012 se inició un procedimiento en el CMD(v) en virtud del artículo 13 (2) del Reglamento de la Comisión (CE) N.º 1234/2008. Dado que los Estados miembros de referencia y concernidos no lograron alcanzar un acuerdo con respecto a la modificación, el 30 de octubre de 2012 el Reino Unido inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 13(2) del Reglamento de la Comisión (CE) n.º 1234/2008.

2. Evaluación de los datos presentados

Con objeto de abordar las reservas suscitadas por los Países Bajos, se solicitó al TAC que aportara todos los datos disponibles para el uso del producto en pollos con una dosis de 20 mg/kg de peso vivo, junto con el comentario de un experto en los datos y una justificación del tiempo de espera para la carne de pollo. Es preciso tener en cuenta la directriz actual del CVMP sobre la fijación de los tiempos de espera.

Estudios de depleción de residuos

El TAC facilitó datos procedentes de tres estudios de depleción de residuos.

Se han aportado datos sobre depleción de residuos de un estudio realizado en 1993. Se usó el número correcto de animales y los demás detalles del estudio cumplían los requisitos actuales. De acuerdo con

los resultados del estudio, se avaló un tiempo de espera para la carne de pollo de 5 días usando la estrategia alternativa aceptada por el CVMP. El principal inconveniente del estudio fue el uso de un análisis microbiológico. Cuando se utilizan métodos de análisis microbiológicos, es posible emplear los datos que generan para respaldar una propuesta si la validación del método ha sido adecuada. Además, estos estudios más antiguos se sustituyen si se dispone de datos derivados de métodos analíticos más actualizados y más precisos basados en técnicas cromatográficas y de espectroscopia de masas. Por otra parte, el producto experimental y Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos tienen composiciones diferentes.

Se han aportado datos sobre depleción de residuos de un estudio realizado en 1999. Se usó el número correcto de animales y los demás detalles del estudio cumplían los requisitos actuales. Los animales recibieron la dosis correcta y el producto se administró adecuadamente. De acuerdo con los resultados del estudio, se justificó un tiempo de espera de 12 días para la carne de pollo usando la estrategia estadística aceptada por el CVMP.

Se han aportado datos sobre depleción de residuos de un estudio realizado en 2011. El estudio se había ejecutado y notificado correctamente. Los animales recibieron la dosis correcta, el producto se administró adecuadamente y se utilizó un número suficiente de animales. Los niveles de residuos de doxiciclina en el tejido muscular fueron inferiores al LMR a partir de 5 días. Los niveles de residuos en los otros tejidos fueron inferiores a los LMR a partir de 4 días. De acuerdo con los resultados de este estudio, que se evaluó durante la solicitud de modificación y se consideró realizado adecuadamente, se justificó un tiempo de espera de 6 días para la carne de pollo usando la estrategia alternativa aceptada por el CVMP.

Determinación del tiempo de espera para pollos para la dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos

Un estudio de depleción de residuos ejecutado correctamente usando la dosis máxima del producto real y el periodo de tratamiento máximo se considera el modo más adecuado para generar datos y determinar un tiempo de espera adecuado para un producto. En este caso concreto se disponía de dos estudios de residuos realizados en 1999 y 2011 con la formulación real y la dosis recomendada. El CVMP ha considerado si las diferencias en la ejecución de estos dos últimos estudios de depleción de residuos podrían explicar la disparidad observada en los tiempos de espera resultantes. Las únicas diferencias significativas en la ejecución de los dos estudios fueron la edad y el peso de las aves empleadas. No obstante, se considera que esas diferencias no justifican que el TAC no haya tenido en cuenta el estudio de 1999, ya que con este producto se van a tratar aves de diversos pesos y de distintas razas. En concreto, no hay razón para descartar este estudio considerando que, en la Unión Europea, los pollos usados para producir alimentos pueden diferir considerablemente en cuanto a raza, tamaño y edad. De hecho, el uso de un grupo de pollos de diferentes edades y pesos permitiría incluir las razas de engorde de crecimiento más rápido y más lento en la derivación del tiempo de espera para la carne.

El TAC ha reivindicado que los hallazgos del estudio de 2011 eran coherentes con los observados en otros estudios con productos similares y bioequivalentes realizados en Europa en los últimos años. Como resultado, el TAC ha propuesto un tiempo de espera de 6 días para la carne de pollos tratados con Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos cuando la dosis es de 20 mg/kg durante 4 días consecutivos. Para respaldar esta propuesta, se ha argumentado que equipara el tiempo de espera del producto en cuestión con el de otros productos similares, partiendo de que es posible suponer una bioequivalencia porque se trata de una solución oral y el principio activo está completamente solubilizado cuando está en solución acuosa. Sin embargo, debido a la base legal de la solicitud de modificación en consideración, el TAC ha aportado sus propios datos de depleción de residuos para respaldar un tiempo de espera y solo se deben considerar estos datos.

Después de la revisión de todos los datos facilitados, el CVMP consideró que sólo se deben tener en cuenta los dos últimos estudios de depleción de residuos (de 1999 y 2011) con objeto de establecer el tiempo de espera para la carne y las vísceras de pollo a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos.

Por tanto, para obtener un tiempo de espera global se consideraron dos opciones:

Opción (1): evaluar cada estudio de forma independiente y elegir el tiempo de espera más prolongado como el tiempo de espera global para el producto, ya que este representa el peor de los casos. Dado que en el estudio de 2011 no es posible emplear el enfoque estadístico se puede calcular un tiempo de espera de 6 días utilizando la estrategia alternativa. Los datos del estudio de 1999 se pueden analizar con el enfoque estadístico que da como resultado un tiempo de espera de 12 días. Por lo tanto, esta estrategia daría lugar al tiempo de espera global de 12 días.

Opción (2): combinar los datos de los dos estudios, ya que su calidad es aceptable y dos experimentos podrían dar una estimación mejor del tiempo de espera «verdadero».

Con los datos combinados del tejido muscular, usando los valores reales, incluidos los inferiores al límite de cuantificación, se obtiene un tiempo de espera para la carne, derivado estadísticamente, de 9 días (prueba F: $< 0,025$; Cochran: $> 0,05$; Bartlett: $> 0,05$; Shapiro: $> 0,10$). No fue posible calcular el tiempo de espera para la carne usando la estrategia alternativa dado que una muestra contenía niveles de residuos dentro del LMR en el último punto temporal (8 días).

El Comité consideró que la segunda estrategia era la más adecuada en este caso.

3. Evaluación de los beneficios y los riesgos

El CVMP considera que el TAC no ha aportado una justificación sólida en cuanto la razón por la cual se deben ignorar los datos del estudio de depleción de residuos de 1999. Las únicas diferencias significativas entre la ejecución de los estudios de 1999 y 2011 fueron la edad y el peso de las aves empleadas. Se considera que esas diferencias no justifican que el TAC no haya tenido en cuenta el estudio de 1999, ya que con este producto se van a tratar aves de diversos pesos y de distintas razas. De hecho, el uso de un grupo de pollos de diferentes edades y pesos permitiría incluir las razas de engorde de crecimiento más rápido y más lento en la derivación del tiempo de espera para la carne. Por tanto, se ha concluido que deberán considerarse relevantes los datos de todos los estudios disponibles y, como tales, se deben tener en cuenta. Como resultado, el tiempo de espera de 6 días, propuesto por el TAC, se considera inadecuado para garantizar la seguridad del consumidor. En su lugar, se recomienda un tiempo de espera de 9 días para la carne y las vísceras de pollo después de administrar una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos. Este tiempo de espera tiene en cuenta todos los datos disponibles y se determina usando la estrategia estadística. Este tiempo de espera revisado de 9 días se considera adecuado para garantizar la seguridad del consumidor.

4. Procedimiento de revisión

Tras el dictamen del CVMP del 7 de marzo de 2013 en el que se recomendaba un tiempo de espera de 9 días para la carne y las vísceras de pollo después de una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos, el 22 de marzo de 2013 Eurovet Animal Health BV notificó a la Agencia su intención de solicitar una revisión del dictamen del CVMP. Los motivos detallados para la revisión se presentaron el 26 de abril de 2013.

Los motivos del TAC para la revisión se centraron en el hecho de que, como polvo para administración oral en el agua de bebida, se puede considerar que Soludox es bioequivalente a los demás

medicamentos que contienen doxiciclina para administrar en el agua de bebida y, por consiguiente, los tiempos de espera más breves aprobados para estos medicamentos también serían adecuados para Soludox. El TAC argumentó que aunque Soludox contiene ácido tartárico como estabilizante y los demás polvos de doxiciclina contienen ácido cítrico, la solubilidad de todos los medicamentos es la misma y, por consiguiente, la cantidad de principio activo en los tejidos del pollo sería la misma. Según el TAC, el pH de las soluciones del agua de bebida medicadas depende principalmente de la calidad del agua empleada, mientras que la formulación del polvo, es decir qué ácido se usa como estabilizante, solo tiene un efecto limitado.

Con respecto a los estudios de depleción de residuos presentados, el TAC no pudo explicar por qué conducen a tiempos de espera diferentes. Una posibilidad que podría explicar parcialmente esta diferencia fue el hecho de que en el estudio de 1999 la cama no se había retirado, lo que condujo a una recirculación de la doxiciclina por la conducta natural de picar de los pollos. El resultado final de ese estudio fue un tiempo de espera de 12 días, mientras que en el estudio de 2011 y en los demás estudios para productos que el TAC considera bioequivalentes se obtuvo un tiempo de espera más corto. Por consiguiente, el TAC concluyó que se debía descartar el estudio de 1999 y solo tener en cuenta los resultados del estudio de 2011 para establecer el tiempo de espera, ya que estos también concuerdan con las conclusiones extraídas en relación con otros productos comercializados.

Conclusiones del CVMP posteriores a la revisión

El CVMO evaluó los motivos detallados para la revisión presentados por Eurovet Animal Health BV en relación con los efectos de la formulación y las reivindicaciones de bioequivalencia, además de los estudios de depleción de residuos disponibles.

El CVMP aceptó que es probable que no haya diferencias significativas en la solubilidad de los productos comercializados con independencia de si contienen ácido tartárico o ácido cítrico. No obstante, la aparente similitud de la solubilidad en el agua de bebida no debe entenderse como argumento para descartar definitivamente un efecto de formulación debido a la presencia del ácido tartárico. Dada la presencia de ácido tartárico en esta formulación, los resultados de los dos estudios de residuos se consideran válidos para la evaluación, fundamentales y necesarios para establecer el tiempo de espera.

En lo que respecta a la comparación con otros polvos para administrar en el agua de bebida que contienen doxiciclina, no se puede extrapolar a Soludox la cinética de la doxiciclina de los polvos para administrar en el agua de bebida que contienen doxiciclina y ácido cítrico. En este caso, en que se realiza una comparación entre un producto que contiene ácido tartárico y otro que contiene ácido cítrico no es posible excluir un efecto de la formulación debido al impacto desconocido del ácido tartárico en el intestino, la bioequivalencia se tendría que haber establecido mediante estudios *in vivo*.

Dado que los argumentos presentados relativos a la ausencia de un efecto de la formulación y la bioequivalencia no se consideran concluyentes, el tiempo de espera se debe basar en la evaluación de los estudios de depleción de residuos.

El CVMP consideró que dos estudios de depleción de residuos, uno de 1999 y otro de 2011, aportan datos adecuados a partir de los cuales es posible obtener el tiempo de espera. El TAC no pudo proporcionar una justificación científica sólida para descartar los resultados del estudio de 1999 y considerar únicamente el estudio más reciente.

Después de revisar la documentación presentada por el TAC, el CVMP concluyó que no hay suficientes motivos científicos para revisar sus conclusiones del 7 de marzo de 2013, que recomendaban un tiempo de espera de 9 días para los pollos para la dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- el CVMP ha revisado todos los datos disponibles presentados por el TAC para respaldar el tiempo de espera para la carne y las vísceras de pollo a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos;
- el CVMP, basándose en los datos de depleción de residuos disponibles, ha considerado que se debía establecer un tiempo de espera de 9 días para la carne y las vísceras de pollo a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días consecutivos;

el CVMP recomendó que se concediera la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización para Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos (NL/V/0141/001/DC) y Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos (UK/V/0349/001/DC) de acuerdo con las modificaciones recomendadas en las secciones pertinentes de la información sobre el producto como se indica en el Anexo III.

Anexo III

**Ficha técnica o resumen de las características del producto,
etiquetado y prospecto**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

4.11 Tiempos de espera

.....

Pollos:

.....

- Carne: 9 días, tras administrar una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días.

.....

ETIQUETADO:

8. TIEMPO DE ESPERA

.....

Pollos:

.....

- Carne: 9 días, tras administrar una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días.

.....

PROSPECTO:

10. TIEMPO DE ESPERA

.....

Pollos:

.....

- Carne: 9 días, tras administrar una dosis de 20 mg/kg de peso vivo durante 4 días.

.....