

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA(E) FORMA(E) ARMACEUTICA(CHE),
DEI DOSAGGI DEI MEDICINALI VETERINARI, DELLE SPECIE
ANIMALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie di destinazione	Vie di somministrazione
Austria	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Repubblica Ceca	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Estonia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Finlandia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Francia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Germania	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Grecia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN	Forma farmaceutica	Concentrazione	Specie di destinazione	Vie di somministrazione
Italia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Italia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Acquadox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Lettonia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Paesi Bassi	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Slovacchia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Spagna	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere
Regno Unito	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Paesi Bassi	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	polvere per uso in acqua da bere	500 mg/g	Suini e polli	Orale: con l'acqua da bere

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sintesi generale della valutazione scientifica di Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli e denominazioni associate (vedere allegato I)

1. Introduzione

Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli e denominazioni associate (vedere allegato I) contiene il principio attivo doxiciclina iclato. È indicato nei polli per ridurre mortalità, morbosità, segni clinici e lesioni in caso di pasteurellosi provocata da *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbosità e le lesioni nelle infezioni respiratorie provocate da *Ornithobacterium rhinotracheale*. Sono autorizzati due dosaggi: 10 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi, per il quale il tempo di attesa è di 3 giorni, e 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi, per il quale il tempo di attesa è di 12 giorni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Eurovet Animal Health BV ha presentato una richiesta di autorizzazione per una variazione di tipo II intesa ad abbreviare il tempo di attesa per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi. La variazione di tipo II è stata sottoposta a procedura di condivisione del lavoro (UK/V/xxxx/WS/006) dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali veterinari (CMD(v)) in conformità all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione relativa a Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli (NL/V/0141/001/DC) e Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli (UK/V/0349/001/DC). La richiesta di autorizzazione è stata presentata al Regno Unito come Stato membro di riferimento e ad Austria, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Paesi Bassi, Repubblica ceca, Slovacchia e Spagna come Stati membri interessati. La procedura di condivisione del lavoro è stata avviata il 6 gennaio 2012.

Durante la procedura di condivisione del lavoro i Paesi Bassi hanno identificato un potenziale rischio grave per la salute umana relativo al tempo di attesa adeguato per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi.

Il problema è rimasto irrisolto e il 20 agosto 2012 è stata pertanto avviata una procedura del CMD(v) ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione. Poiché lo Stato membro di riferimento e quelli interessati non sono riusciti a trovare un accordo per quanto riguarda la variazione, il 30 ottobre 2012 il Regno Unito ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento n. 1234/2008 della Commissione.

2. Valutazione dei dati presentati

Per affrontare i timori sollevati dai Paesi Bassi è stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire tutti i dati residui disponibili sull'uso del prodotto nei polli al dosaggio di 20 mg/kg di peso corporeo, insieme al commento di un esperto su tali dati e a una giustificazione per il tempo di attesa della carne nei polli. Dovevano essere tenute presenti le indicazioni attuali del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa.

Studi di deplezione dei residui

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati derivati da tre studi di deplezione dei residui.

Sono stati forniti i dati sulla deplezione dei residui derivati da uno studio condotto nel 1993. È stato usato il numero corretto di animali e tutti gli ulteriori dettagli dello studio erano conformi ai requisiti in

vigore. In base ai risultati dello studio, è stato ritenuto giustificato un tempo di attesa di 5 giorni per la carne di pollo in base all'approccio alternativo accettato dal CVMP. Il principale difetto dello studio era l'uso di un saggio microbiologico. Quando sono usati metodi analitici microbiologici, i dati generati possono essere usati a sostegno di una richiesta a seconda di quanto correttamente è stato convalidato il metodo. Inoltre, questi studi risultano superati quando è possibile utilizzare dati derivati da metodi analitici più moderni e accurati basati su cromatografia e spettrometria di massa. Per di più, il prodotto oggetto di sperimentazione e Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli hanno una composizione diversa.

Sono stati forniti i dati sulla deplezione dei residui derivati da uno studio condotto nel 1999. È stato usato il numero corretto di animali e tutti gli altri dettagli dello studio erano conformi ai requisiti in vigore. Agli animali è stato dato il dosaggio corretto e il prodotto è stato somministrato in modo appropriato. In base ai risultati è stato ritenuto giustificato un tempo di attesa di 12 giorni per la carne di pollo in base all'approccio statistico accettato dal CVMP.

Sono stati forniti i dati sulla deplezione dei residui derivati da uno studio condotto nel 2011. Lo studio è stato condotto e riferito adeguatamente. Agli animali è stato dato il dosaggio corretto, il prodotto è stato somministrato in modo adeguato ed è stato usato un numero di animali sufficiente. I livelli dei residui di doxiciclina nei muscoli erano inferiori al LMR rispettivo dal 5° giorno in poi. I livelli di residui negli altri tessuti erano inferiori ai rispettivi LMR dal 4° giorno in poi. In base ai risultati di questo studio, che è stato valutato durante la richiesta di autorizzazione della variazione e ritenuto adeguatamente condotto, è stato ritenuto giustificato un tempo di attesa per la carne di pollo di 6 giorni in base all'approccio alternativo accettato dal CVMP.

Determinazione del tempo di attesa per il pollo trattato con il dosaggio di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi

Uno studio sulla deplezione dei residui condotto correttamente usando il prodotto reale al dosaggio massimo per la durata massima del trattamento è ritenuto il metodo più appropriato per generare dati al fine di determinare il tempo di attesa corretto per un prodotto. In questo caso particolare erano disponibili due studi sui residui del 1999 e del 2011 che hanno usato la formulazione reale al dosaggio raccomandato. Il CVMP ha valutato se le differenze di esecuzione tra questi due ultimi studi di deplezione dei residui potessero essere usate per spiegare la disparità osservata nei tempi di attesa risultanti. Le uniche differenze significative nell'esecuzione di questi due studi sono state l'età e il peso degli avicoli utilizzati. Non si ritiene però che ciò possa giustificare il fatto che il titolare dell'autorizzazione in commercio abbia trascurato tale studio del 1999 poiché con questo prodotto saranno trattati avicoli di peso diverso e di razze diverse. In particolare, non vi è alcun motivo per non prendere in considerazione questo studio considerato che, nell'Unione europea, i polli usati per la produzione alimentare possono differire considerevolmente in termini di razza, taglia ed età. Infatti, se si usano polli di età e pesi diversi è possibile includere razze di broiler a crescita più rapida e più lenta nella deduzione del tempo di attesa della carne.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha affermato che i risultati dello studio del 2011 erano coerenti con quelli di tutti gli altri studi con prodotti simili e bioequivalenti condotti in Europa negli ultimi anni. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propone un tempo di attesa di 6 giorni nei polli per Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli dopo somministrazione di 20 mg/kg per 4 giorni consecutivi. A sostegno di ciò è stata fornita un'argomentazione relativa all'allineamento del tempo di attesa del prodotto in questione con quello di altri prodotti simili sulla base del fatto che si può ipotizzarne la bioequivalenza poiché si tratta di una soluzione orale e il principio attivo è completamente solubilizzato in soluzione acquosa. Tuttavia, in ragione della base giuridica della richiesta di autorizzazione alla variazione oggetto di valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha comunque presentato i propri dati di

deplezione dei residui a sostegno del tempo di attesa e solo questi dati devono essere presi in considerazione.

A seguito del riesame di tutti i dati forniti, il CVMP ha ritenuto che solo i due studi più recenti di deplezione dei residui (del 1999 e del 2011) debbano essere presi in considerazione per determinare un tempo di attesa per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi.

Sono state quindi prese in considerazione due opzioni per ottenere un tempo di attesa globale:

Opzione 1: valutare ciascuno studio in modo indipendente e scegliere il tempo di attesa più lungo come tempo di attesa globale per il prodotto, in quanto esso rappresenterebbe lo scenario peggiore. Poiché nello studio del 2011 non è stato possibile utilizzare il metodo statistico, si è calcolato un tempo di attesa di 6 giorni ricorrendo all'approccio alternativo. È stato invece possibile analizzare i dati dello studio del 1999 con l'approccio statistico, determinando un tempo di attesa di 12 giorni. Questo approccio porterebbe quindi a un tempo di attesa globale di 12 giorni.

Opzione 2: combinare i dati dei due studi in quanto, a condizione che questi siano di qualità accettabile, due esperimenti potrebbero fornire una stima migliore del tempo di attesa "reale".

I dati combinati sui muscoli usando i valori reali, inclusi quelli sotto il limite di quantificazione, forniscono un tempo di attesa per la carne derivato statisticamente pari a 9 giorni (test F: $<0,025$; Cochran: $>0,05$; Bartlett: $>0,05$; Shapiro: $>0,10$). Non è stato possibile calcolare il tempo di attesa per la carne ricorrendo all'approccio alternativo in quanto un campione conteneva livelli di residui pari al LMR all'ultimo punto temporale (8 giorni).

Il Comitato ha ritenuto che questo secondo approccio fosse in questo caso il più appropriato.

3. Valutazione del rapporto rischi / benefici

Il CVMP ritiene che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non abbia fornito una giustificazione valida sul motivo per cui i risultati dello studio di deplezione dei residui del 1999 non dovrebbero essere presi in considerazione. Le uniche differenze significative in termini di esecuzione tra gli studi del 1999 e del 2011 sono state l'età e il peso degli avicoli utilizzati. Non si ritiene che questo possa giustificare il fatto che il titolare dell'autorizzazione in commercio abbia trascurato lo studio del 1999 poiché con questo prodotto saranno trattati avicoli di razze, pesi ed età diversi. Infatti, se si usano polli di età e pesi diversi è possibile includere razze di broiler a crescita più rapida e più lenta nella deduzione del tempo di attesa della carne. Si conclude perciò che i dati di tutti gli studi disponibili debbano essere considerati rilevanti e quindi presi in considerazione. Di conseguenza, il tempo di attesa di 6 giorni, proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è ritenuto inadeguato a garantire la sicurezza del consumatore. Viene invece raccomandato un tempo di attesa di 9 giorni per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi. Questo tempo di attesa tiene conto di tutti i dati disponibili ed è stato determinato ricorrendo all'approccio statistico. Il tempo di attesa rivisto di 9 giorni è considerato appropriato a garantire la sicurezza del consumatore.

4. Procedura di riesame

A seguito del parere del CVMP del 7 marzo 2013 che raccomandava un tempo di attesa di 9 giorni per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi, il 22 marzo 2013 Eurovet Animal Health BV ha notificato all'Agenzia la propria intenzione di chiedere il riesame del parere del CVMP. I motivi dettagliati per il riesame sono stati presentati il 26 aprile 2013.

I motivi presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il riesame si incentravano sul fatto che, in quanto polvere per somministrazione orale attraverso l'acqua da bere, Soludox può essere considerato bioequivalente a tutti gli altri prodotti contenenti doxiciclina per uso in acqua da bere e che quindi i tempi di attesa approvati per questi prodotti sarebbero appropriati anche per Soludox. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che, sebbene Soludox contenga acido tartarico come stabilizzante mentre tutte le altre polveri a base di doxiciclina contengono acido citrico, la solubilità di tutti i prodotti è la stessa e quindi la quantità di principio attivo nei tessuti del pollo sarebbe la stessa. Secondo il parere del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il pH delle soluzioni medicate di acqua da bere dipende principalmente dalla qualità dell'acqua utilizzata, mentre la formulazione della polvere, cioè quale acido viene utilizzato come stabilizzante, ha solo un effetto limitato.

Per quanto riguarda gli studi di deplezione dei residui presentati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha potuto spiegare perché gli studi abbiano portato a tempi di attesa differenti. Si è sostenuto che una possibilità che potrebbe parzialmente spiegare questa differenza potrebbe essere la mancata rimozione della lettiera nello studio del 1999, con conseguente ricircolo della doxiciclina attraverso il naturale istinto di beccare dei polli. Il risultato finale di quello studio è stato un tempo di attesa di 12 giorni, mentre lo studio del 2011 e tutti gli altri studi su prodotti che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto bioequivalenti hanno portato a un tempo di attesa più breve. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha quindi concluso che lo studio del 1999 debba essere trascurato e che debbano essere presi in considerazione solo i risultati dello studio del 2011 per determinare il tempo di attesa, in quanto essi corrispondono anche alle conclusioni tratte in relazione agli altri prodotti commercializzati.

Conclusioni del CVMP dopo il riesame

Il CVMP ha valutato i motivi dettagliati per il riesame presentati da Eurovet Animal Health BV relativi agli effetti della formulazione e alle affermazioni di bioequivalenza e anche agli studi disponibili sulla deplezione dei residui.

Il CVMP ha concordato che probabilmente non vi sono differenze significative nella solubilità dei prodotti sul mercato indipendentemente dal fatto che contengano acido tartarico o acido citrico. L'apparente somiglianza in termini di solubilità nell'acqua da bere non può però essere utilizzata come argomento per escludere completamente un effetto della formulazione dovuto alla presenza di acido tartarico. A causa della presenza di acido tartarico in questa formulazione, i risultati dei due studi sui residui sono ritenuti validi a fini di valutazione, fondamentali e necessari per la determinazione del tempo di attesa.

Per quanto riguarda il confronto con altre polveri per uso in acqua da bere contenenti doxiciclina, non è possibile estrapolare per Soludox la cinetica di doxiciclina dalle polveri per uso in acqua da bere contenenti doxiciclina e acido citrico. In questo caso, in cui viene effettuato un confronto tra un prodotto contenente acido tartarico e un altro contenente acido citrico e non può essere escluso un effetto della formulazione a causa del fatto che l'azione dell'acido tartarico sull'intestino non è conosciuta, la bioequivalenza dovrebbe essere stabilita attraverso studi *in vivo*.

Poiché le argomentazioni presentate riguardo alla mancanza di un effetto della formulazione e alla bioequivalenza non sono considerate conclusive, il tempo di attesa deve basarsi sulla valutazione degli studi di deplezione dei residui.

Il CVMP ha ritenuto che due studi di deplezione dei residui, uno del 1999 e l'altro del 2011, fornissero dati adeguati dai quali derivare il tempo di attesa. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha fornito una giustificazione scientifica valida per accantonare i risultati dello studio del 1999 e considerare solo lo studio più recente.

Dopo riesame della documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP ha concluso che non vi erano motivi scientifici sufficienti per rivedere le proprie conclusioni del 7 marzo 2013, che raccomandavano un tempo di attesa di 9 giorni per il pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi.

Motivi della variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando che il CVMP

- ha riesaminato tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno del tempo di attesa per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi;
- ha ritenuto, sulla base dei dati di deplezione dei residui disponibili, che debba essere stabilito un tempo di attesa di 9 giorni per la carne e i visceri di pollo dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni consecutivi;

il CVMP ha raccomandato la concessione della variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli (NL/V/0141/001/DC) e per Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli (UK/V/0349/001/DC) in conformità alle variazioni raccomandate nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto definite nell'Allegato III.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO ETICHETTA, FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO:

4.11 Tempi di attesa

.....

Polli:

.....

- Carne e visceri: 9 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

.....

ETICHETTA:

8. TEMPO DI ATTESA

.....

Polli:

.....

- Carne e visceri: 9 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

.....

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

10. TEMPO DI ATTESA

.....

Polli:

.....

- Carne e visceri: 9 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

.....