

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA,
DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS, ESPÉCIES-
ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO e TITULARES DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NO ESTADO-
MEMBRO**

Estado Membro / EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via De Administração
Áustria	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
República Checa	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Estónia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Finlândia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
França	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Alemanha	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Grécia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida

Estado Membro / EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies alvo	Via De Administração
Itália	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Itália	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Letónia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Holanda	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Eslováquia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Espanha	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida
Reino Unido	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Holanda	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Pó para administração na água de bebida	500 mg/g	Suínos e galinhas	Oral: na água de bebida

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Resumo da avaliação científica do Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas e nomes associados (ver Anexo I) contém hiclato de doxiciclina como ingrediente ativo. Este medicamento é indicado para utilização em galinhas para reduzir a mortalidade, a morbilidade e os sinais clínicos, e para diminuir as lesões provocadas pela Pasteurelose por *Pasteurella multocida* ou para reduzir a morbilidade e lesões nas infeções respiratórias causadas por *Ornithobacterium rhinotracheale*. Existem duas dosagens autorizadas: 10 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos, com um intervalo de segurança de 3 dias, e 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos, com um intervalo de segurança de 12 dias.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM), Eurovet Animal Health BV, submeteu um pedido de alteração de tipo II relativo ao encurtamento do intervalo de segurança para a carne e vísceras das galinhas, numa taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos. A alteração de tipo II foi sujeita a um procedimento de partilha de trabalho (UK/V/xxxx/WS/006) pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso veterinário (CMD(v)), nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, que envolveu Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas (NL/V/0141/001/DC) e Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas (UK/V/0349/001/DC). O pedido foi apresentado ao Reino Unido como Estado-Membro de referência e à Alemanha, Áustria, Eslováquia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Itália, Letónia, Países Baixos e República Checa como Estados-Membros envolvidos. O procedimento de partilha de trabalho teve início em 6 de janeiro de 2012.

No decorrer do procedimento de partilha do trabalho, os Países Baixos identificaram um potencial risco grave para a saúde humana relativamente ao intervalo de segurança adequado para a carne e vísceras das galinhas, numa taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos.

Esta questão não foi resolvida e, por conseguinte, em 20 de agosto de 2012, teve início um procedimento do CMD(v) nos termos do n.º 2 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão. Na medida em que os Estados-Membros de referência e envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto à alteração, em 30 de outubro de 2012, o Reino Unido iniciou um procedimento de consulta previsto no n.º 2 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão.

2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações manifestadas pelos Países Baixos, solicitou-se ao titular da AIM que fornecesse todos os dados de resíduos disponíveis para utilização do medicamento em galinhas na dose de 20 mg/kg de peso corporal, juntamente com o comentário de um perito relativamente aos dados e uma justificação para o intervalo de segurança para a carne em galinhas. Era necessário ter em conta a atual diretiva do CVMP relativa ao estabelecimento dos intervalos de segurança.

Estudos de depleção de resíduos

O titular da AIM forneceu dados obtidos em três estudos de depleção de resíduos.

Foram fornecidos os dados de depleção de resíduos de um estudo realizado em 1993. Utilizou-se o número correto de animais e todos os outros detalhes do estudo estavam em conformidade com os

requisitos atuais. Com base nos resultados do estudo, foi fundamentado um intervalo de segurança para a carne de galinhas de 5 dias através da utilização da abordagem alternativa aceite pelo CVMP. A principal lacuna do estudo foi a utilização de um ensaio microbiológico. Quando se empregam métodos microbiológicos de análise, os dados que estes geram podem ser utilizados em suporte de uma proposta, dependendo de quão bem o método foi validado. Além disso, estes estudos mais antigos são considerados obsoletos se existirem disponíveis dados derivados de métodos analíticos mais atualizados e precisos com base em cromatografia e espectroscopia de massa. Além disso, o medicamento experimental e Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas apresentam uma composição diferente.

Foram fornecidos os dados de depleção de resíduos de um estudo realizado em 1999. Utilizou-se o número correto de animais e todos os outros detalhes do estudo estavam em conformidade com os requisitos atuais. Os animais receberam a dose correta e o medicamento foi administrado de forma adequada. Com base nos resultados, foi fundamentado um intervalo de segurança para a carne de galinhas de 12 dias através da utilização da abordagem estatística aceite pelo CVMP.

Foram fornecidos os dados de depleção de resíduos de um estudo realizado em 2011. O estudo foi devidamente realizado e notificado. Os animais receberam a dose correta e o medicamento foi administrado de forma adequada, tendo sido utilizado um número suficiente de animais. Os níveis de resíduos de doxiciclina nos músculos foram inferiores aos LMR nos músculos a partir do dia 5. Os níveis residuais nos outros tecidos foram inferiores aos respetivos LMR a partir do dia 4. Com base nos resultados deste estudo, que foi avaliado durante o pedido de alteração e que foi considerado adequadamente realizado, foi fundamentado um intervalo de segurança para a carne de galinhas de 6 dias utilizando a abordagem alternativa aceite pelo CVMP.

Determinação do intervalo de segurança para galinhas para a dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos

Um estudo de depleção de resíduos adequadamente realizado, com o uso do medicamento real na dose máxima e pela duração máxima de tratamento, é considerado a forma mais apropriada de gerar dados para determinar um intervalo de segurança adequado para um medicamento específico. Neste caso particular, existiam dois estudos de resíduos de 1999 e 2011 com o uso da formulação real na dose recomendada. O CVMP ponderou se as diferenças na realização entre os dois últimos estudos de depleção de resíduos poderiam ser utilizadas para explicar a disparidade observada nos resultantes intervalos de segurança. As únicas diferenças significativas entre a realização dos dois estudos restringiam-se à idade e ao peso das aves utilizadas. Contudo, não se considera que este argumento possa ser utilizado para fundamentar a opção do titular da AIM de ignorar o estudo de 1999, dado que este medicamento irá tratar aves de diversos pesos e de diferentes raças. Mais especificamente, não existe qualquer motivo para ignorar este estudo, considerando-se que, na União Europeia, as galinhas utilizadas para a produção de alimentos podem diferir substancialmente em termos de raça, tamanho e idade. De facto, a utilização de uma diversidade de galinhas com diferentes idades e pesos permitiria a inclusão de raças de frangos de crescimento mais rápido e mais lento para a obtenção do intervalo de segurança para a carne.

O titular da AIM afirmou que as observações extraídas do estudo de 2011 estavam em consonância com todos os outros estudos com medicamentos similares e bioequivalentes realizados nos últimos anos, na Europa. Como resultado, o titular da AIM propõe um intervalo de segurança para a carne de 6 dias nas galinhas tratadas com Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas, quando medicados numa dose de 20 mg/kg durante 4 dias consecutivos. Em suporte desta opção, foi fornecido um argumento relativo ao alinhamento do intervalo de segurança do medicamento sob discussão com os intervalos de segurança de outros medicamentos similares com base no fundamento da pressuposta bioequivalência, dado que se trata de uma solução oral e que a substância

ativa é totalmente solubilizada quando em solução aquosa. Contudo, devido à base jurídica do pedido de alteração a ser considerado, o titular da AIM forneceu os seus próprios dados de depleção de resíduos para suportar um intervalo de segurança, sendo que só estes dados devem ser considerados.

Após a revisão de todos os dados fornecidos, o CVMP considerou que só devem ser tomados em linha de conta os dois últimos estudos de depleção de resíduos (de 1999 e de 2011) para o estabelecimento de um intervalo de segurança para a carne e vísceras das galinhas, numa taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos.

Por conseguinte, foram consideradas duas opções para se obter um intervalo de segurança geral:

Opção (1) – avaliar cada estudo de forma independente e escolher o intervalo de segurança mais longo como o intervalo de segurança geral para o medicamento, na medida em que representaria o pior cenário. Dado não ter sido possível utilizar o método estatístico no estudo de 2011, calculou-se um intervalo de segurança de 6 dias através da abordagem alternativa. Foi possível analisar os dados do estudo de 1999 através da análise estatística, tendo levado a um intervalo de segurança de 12 dias. Esta abordagem resultaria, então, num intervalo de segurança geral de 12 dias.

Opção (2) – combinar os dados dos dois estudos na medida em que, considerando que os estudos têm uma qualidade aceitável, duas experiências poderiam resultar numa melhor estimativa do “verdadeiro” intervalo de segurança.

Com os dados musculares combinados utilizando os valores reais, incluindo os inferiores ao limite de quantificação, obtém-se um intervalo de segurança para a carne estatisticamente derivado de 9 dias (teste de F: <0,025; Cochran: >0,05; Bartlett: >0,05; Shapiro: >0,10). Não foi possível calcular o intervalo de segurança para a carne utilizando a abordagem alternativa na medida em que uma amostra continha níveis residuais correspondentes ao nível dos LMR no último ponto temporal (8 dias).

O Comité considerou que, neste caso, a segunda abordagem era a mais adequada.

3. Avaliação risco-benefício

O CVMP considera que o titular da AIM não forneceu uma justificação sólida para o facto de as observações do estudo de depleção de resíduos de 1999 serem ignoradas. As únicas diferenças significativas entre a realização dos estudos de 1999 e 2011 restringiam-se à idade e ao peso das aves utilizadas. Não se considera que este argumento possa ser utilizado para fundamentar a opção do titular da AIM de ignorar o estudo de 1999 dado que este medicamento irá tratar aves de diversas raças, pesos e idades. De facto, a utilização de uma diversidade de galinhas com diferentes idades e pesos permitiria a inclusão de raças de frangos de crescimento mais rápido e mais lento para a obtenção do intervalo de segurança da carne. Por conseguinte, concluiu-se que os dados de todos os estudos disponíveis devem ser considerados relevantes e, como tal, devem ser tidos em conta. Como resultado, o intervalo de segurança de 6 dias, proposto pelo titular da AIM, é considerado inadequado para garantir a segurança do consumidor. Ao invés, recomenda-se um intervalo de segurança de 9 dias para a carne e vísceras das galinhas após uma taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos. Este intervalo de segurança toma em linha de conta todos os dados disponíveis e é determinado utilizando a abordagem estatística. Este intervalo de segurança revisto de 9 dias é considerado adequado para garantir a segurança do consumidor.

4. Procedimento de reexame

Na sequência do parecer do CVMP datado de 7 de março de 2013 que recomenda um intervalo de segurança de 9 dias para a carne e vísceras das galinhas após uma taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos, em 22 de março de 2013, a Eurovet Animal Health BV notificou

a Agência da sua intenção de solicitar um reexame do parecer do CVMP. Os fundamentos detalhados para o reexame foram submetidos em 26 de abril de 2013.

Os fundamentos do titular da AIM para o reexame centraram-se no facto de, enquanto pó para administração por via oral através da água de beber, o Soludox pode ser considerado bioequivalente a todos os outros medicamentos contendo doxiciclina para utilização na água de beber e que, por conseguinte, os intervalos de segurança mais curtos aprovados para esses medicamentos seriam igualmente adequados para o Soludox. O titular da AIM argumentou que, ainda que o Soludox contenha ácido tartárico como estabilizador, enquanto todos os outros pós de doxiciclina contêm ácido cítrico, a solubilidade de todos estes medicamentos é a mesma e, como tal, a quantidade da substância ativa nos tecidos das galinhas será a mesma. Segundo o titular da Autorização de Introdução no Mercado, o pH da água de beber medicada depende essencialmente da qualidade da água utilizada, ao passo que a formulação do pó, ou seja, que ácido é usado como estabilizador, tem apenas um efeito limitado.

Relativamente aos estudos de depleção de resíduos que foram apresentados, o titular da AIM não conseguiu explicar o motivo dos diferentes intervalos de segurança obtidos nos vários estudos. Uma possibilidade que talvez explicasse parcialmente esta diferença poderia ser o facto de que, no estudo de 1999, a palha não ter sido removida, tendo provocado uma recirculação da doxiciclina devido ao comportamento de debicagem natural das galinhas. O resultado final desse estudo foi um intervalo de segurança de 12 dias, ao passo que o estudo de 2011 e todos os outros estudos relativos a medicamentos que o titular da AIM considerou serem bioequivalentes levaram a um intervalo de segurança mais curto. Por conseguinte, o titular da AIM concluiu ser possível ignorar o estudo de 1999 e só tomar em linha de conta os resultados do estudo de 2011 para o estabelecimento de um intervalo de segurança, dado que estes também correspondem às conclusões a que se chegaram relativamente a outros medicamentos comercializados.

Conclusões do CVMP após o reexame

O CVMP avaliou os fundamentos detalhados para o reexame apresentados pela Eurovet Animal Health BV relacionados tanto com os efeitos da formulação e as reivindicações de bioequivalência como também com os estudos de depleção de resíduos disponíveis.

O CVMP concordou ser provável não existir uma diferença significativa em termos de solubilidade dos medicamentos no mercado, independentemente de incluírem ácido tartárico ou ácido cítrico. Contudo, a aparente semelhança a nível da solubilidade na água de beber não deve ser encarada como um argumento para excluir definitivamente um efeito da formulação devido à presença de ácido tartárico. Com base na presença de ácido tartárico nesta formulação, os resultados dos dois estudos de resíduos são considerados válidos para avaliação, essenciais e necessários para o estabelecimento de um intervalo de segurança.

Relativamente à comparação com outros pós para utilização na água de beber contendo doxiciclina, não é possível extrapolar a cinética da doxiciclina para o Soludox a partir dos pós para utilização na água de beber contendo doxiciclina e ácido cítrico. Neste caso, em que se procede a uma comparação entre um medicamento contendo ácido tartárico e um outro contendo ácido cítrico, e em que não é possível excluir um efeito de formulação devido ao impacto desconhecido do ácido tartárico no intestino, a bioequivalência terá de ser estabelecida através de estudos *in vivo*.

Na medida em que os argumentos apresentados relativamente à falta de efeito da formulação e bioequivalência não são conclusivos, o intervalo de segurança deve basear-se na avaliação dos estudos de depleção de resíduos.

O CVMP analisou dois estudos de depleção de resíduos, um de 1999 e outro de 2011, considerados como fornecendo dados adequados para se obter deles um intervalo de segurança. O titular da AIM

não conseguiu fornecer uma justificação científica sólida para ignorar os resultados do estudo de 1999 e considerar apenas o estudo mais recente.

Depois de rever a documentação submetida pelo titular da AIM, o CVMP concluiu não existirem fundamentos científicos suficientes para que as conclusões datadas de 7 de março de 2013 sejam revistas - as quais recomendavam um intervalo de segurança de 9 dias para as galinhas no caso da dose de 20 mg/kg pc durante 4 dias consecutivos.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- o CVMP reviu todos os dados disponíveis apresentados pelo titular da AIM para suportar o intervalo de segurança para a carne e vísceras das galinhas numa taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos;
- o CVMP, com base nos dados da depleção de resíduos disponíveis, considerou ser necessário estabelecer um intervalo de segurança de 9 dias relativamente à carne e vísceras das galinhas numa taxa de dose de 20 mg/kg de peso corporal, durante 4 dias consecutivos;

o CVMP recomendou a concessão da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas (NL/V/0141/001/DC) e Soludox 500 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e galinhas (UK/V/0349/001/DC) de acordo com as alterações recomendadas nas secções relevantes da informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, TEXTO DO RÓTULO E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

4.11 Intervalos de segurança

.....

Galinhas:

.....

- Carne e vísceras: 9 dias, para uma dose de 20 mg/kg de peso corporal durante 4 dias.

.....

TEXTO DO RÓTULO:

8. PRAZO DE VALIDADE

.....

Galinhas:

.....

- Carne e vísceras: 9 dias, para uma dose de 20 mg/kg de peso corporal durante 4 dias.

.....

FOLHETO INFORMATIVO:

10. PRAZO DE VALIDADE

.....

Galinhas:

.....

- Carne e vísceras: 9 dias, para uma dose de 20 mg/kg de peso corporal durante 4 dias.

.....