

ANEXA I

**LISTA DENUMIRILOR, FORMELOR FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIILOR PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE,
SPECIILOR DE ANIMALE, CĂII DE ADMINISTRARE,
TITULARILOR AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ
DIN STATELE MEMBRE**

Statul membru	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea atribuită	INN	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Căii De Administrare
Austria	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Republica Cehă	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Estonia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Finlanda	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Franța	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Germania	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Grecia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut

Statul membru	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea atribuită	INN	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Căii De Administrare
Italia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Italia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Letonia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Olanda	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Slovacia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Spania	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut
Regatul Unit al Marii Britanii	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Olanda	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	500 mg/g	Porci și pui de găină	Orală: în apa de băut

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină și denumirile asociate (vezi Anexa I) conține substanța activă doxiciclină hclat. Aceasta este indicată la puii de găină pentru reducerea mortalității, morbidității și semnelor clinice și pentru reducerea leziunilor datorate pasteurelozei cauzate de *Pasteurella multocida* sau pentru reducerea morbidității și leziunilor în infecțiile respiratorii cauzate de *Ornithobacterium rhinotracheale*. Există două doze autorizate: 10 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive, pentru care perioada de așteptare este de 3 zile, și 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive, pentru care perioada de așteptare este de 12 zile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP), Eurovet Animal Health BV, a înaintat o cerere privind o modificare de tip II pentru a reduce perioada de așteptare pentru carnea și organele de la puii de găină după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive. Modificarea de tip II a fost supusă unei proceduri de repartizare a sarcinilor (UK/V/xxxx/WS/006) de către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz veterinar [CMD(v)] în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, care a implicat Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină (NL/V/0141/001/DC) și Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină (UK/V/0349/001/DC). Cererea a fost transmisă Regatului Unit, ca stat membru de referință, și către Austria, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Țările de Jos, Slovacia și Spania, ca state membre interesate. Procedura de repartizare a sarcinilor a fost inițiată la 6 ianuarie 2012.

Pe parcursul procedurii de repartizare a sarcinilor, Țările de Jos au identificat un risc potențial serios pentru sănătatea oamenilor cu privire la perioada de așteptare adecvată pentru carnea și organele de la puii de găină după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive.

Acest aspect a rămas nerezolvat și, prin urmare, la 20 august 2012 a fost inițiată o procedură CMD(v) în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei. Deoarece statul membru de referință și statele membre interesate nu au reușit să ajungă la un acord privind această modificare, la 30 octombrie 2012, Regatul Unit a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei.

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare semnalate de Țările de Jos, DAPP i s-a solicitat să prezinte toate datele disponibile privind reziduurile pentru utilizarea produsului la puii de găină la doza de 20 mg/kg greutate corporală, însoțite de comentariile unui expert privind datele și o justificare pentru perioada de așteptare pentru carne la puii de găină. Trebuie avut în vedere ghidul actual al CVMP privind stabilirea perioadelor de așteptare.

Studii privind depleția reziduurilor

DAPP a prezentat date din trei studii privind depleția reziduurilor.

Au fost furnizate datele dintr-un studiu efectuat în 1993 privind depleția reziduurilor. A fost utilizat numărul corect de animale și toate celelalte detalii ale studiului au fost în conformitate cu cerințele

actuale. Pe baza rezultatelor studiului, perioada de așteptare de 5 zile pentru carne la puii de găină a fost susținută prin utilizarea abordării alternative acceptate de CVMP. Principala deficiență a studiului a fost utilizarea unui test microbiologic. Atunci când se folosesc metode microbiologice de analiză, datele generate prin acestea se pot utiliza în susținerea unei propuneri, în funcție de cât de bine este validată metoda. Mai mult, aceste studii mai vechi sunt depășite dacă există date disponibile obținute prin utilizarea unor metode analitice mai actuale și mai exacte, pe baza cromatografiei și spectroscopiei de masă. În plus, produsul testat și Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și găini au o compoziție diferită.

Au fost furnizate datele dintr-un studiu efectuat în 1999 privind depleția reziduurilor. A fost utilizat numărul corect de animale și toate celelalte detalii ale studiului au fost în conformitate cu cerințele actuale. Animalele au primit doza corectă și produsul a fost administrat în mod adecvat. Pe baza rezultatelor, perioada de așteptare de 12 zile pentru carne la puii de găină a fost susținută prin utilizarea abordării statistice acceptate de CVMP.

Au fost furnizate datele dintr-un studiu efectuat în 2011 privind depleția reziduurilor. Studiul a fost efectuat și raportat în mod corespunzător. Animalele au primit doza corectă, produsul a fost administrat în mod adecvat, iar numărul de animale utilizate a fost suficient. Nivelurile reziduurilor de doxiciclină din mușchi s-au situat sub limita maximă de reziduuri (LMR) începând cu ziua a 5-a. Nivelurile de reziduuri din celelalte țesuturi s-au situat sub limitele maxime de reziduuri aferente începând cu ziua a 4-a. Pe baza rezultatelor obținute din acest studiu, care a fost evaluat în timpul perioadei de depunere a cererii de modificare și care a fost considerat un studiu efectuat în mod adecvat, perioada de așteptare de 6 zile pentru carne la puii de găină a fost susținută prin utilizarea abordării alternative acceptate de CVMP.

Stabilirea perioadei de așteptare pentru puii de găină după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive

Se consideră că efectuarea corespunzătoare a unui studiu privind depleția reziduurilor prin utilizarea produsului efectiv la doza maximă și pe perioada maximă de tratament este modalitatea cea mai adecvată pentru a furniza date în vederea stabilirii unei perioade de așteptare adecvate pentru un produs. În acest caz particular, au fost disponibile două studii privind depleția reziduurilor, din 1999 și 2011, care au utilizat forma farmaceutică efectivă la doza recomandată. CVMP a analizat dacă diferențele modalității de efectuare dintre ultimele două studii privind depleția reziduurilor ar putea fi folosite pentru a explica discrepanța observată în perioadele de așteptare rezultate. Singurele diferențe semnificative dintre modalitățile de efectuare ale celor două studii au fost vârsta și greutatea păsărilor utilizate. Cu toate acestea, nu se consideră că acest aspect poate fi utilizat pentru a susține faptul că DAPP nu a luat în considerare studiul din 1999, deoarece cu acest produs vor fi tratate păsări cu greutate diferită și din rase diferite. În special, nu există niciun motiv pentru neluarea în considerare a acestui studiu având în vedere că, în cadrul Uniunii Europene, puii de găină utilizați pentru producția alimentară pot să difere considerabil în funcție de rasă, mărime și vârstă. De fapt, utilizarea mai multor pui de găină având vârste și greutate diferite ar putea permite includerea raselor de reproducție mai rapidă sau mai lentă în stabilirea perioadei de așteptare pentru carne.

DAPP a susținut că rezultatele studiului din 2011 au fost în conformitate cu toate celelalte studii efectuate în ultimii ani în Europa cu produse similare și bioechivalente. În consecință, DAPP propune o perioadă de așteptare de 6 zile pentru carne, la puii de găină, pentru Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină, după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive. Pentru a susține acest fapt, a fost prezentat un argument privind armonizarea perioadei de așteptare pentru produsul aflat în discuție cu alte produse similare, pe motiv că bioechivalența poate fi dedusă deoarece acest produs este o soluție orală, iar substanța activă se dizolvă complet atunci când este sub formă de soluție apoasă. Cu toate acestea, datorită temeiului

juridic al cererii de modificare în cauză, DAPP furnizase datele sale proprii privind depleția reziduurilor pentru susținerea unei perioade de așteptare și trebuie avute în vedere doar aceste date.

În urma evaluării tuturor datelor furnizate, CVMP a considerat că trebuie să se țină cont doar de ultimele două studii privind depleția reziduurilor (din 1999 și 2011) pentru stabilirea unei perioade de așteptare pentru carnea și organele de la puii de găină după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive.

Prin urmare, au fost luate în considerare două opțiuni pentru stabilirea unei perioade de așteptare generale:

Opțiunea (1) - evaluarea fiecărui studiu în mod independent și selectarea perioadei de așteptare mai mari ca fiind perioada de așteptare generală pentru produs, deoarece acesta ar reprezenta scenariul cel mai pesimist. Întrucât în studiul din 2011 nu s-a putut utiliza metoda statistică, o perioadă de așteptare de 6 zile ar putea fi calculată prin utilizarea unei abordări alternative. Datele studiului din 1999 ar putea fi analizate prin utilizarea abordării statistice, ducând la o perioadă de așteptare de 12 zile. Această abordare ar putea conduce la o perioadă de așteptare generală de 12 zile.

Opțiunea (2) - combinarea datelor din cele două studii deoarece, dacă studiile sunt de calitate acceptabilă, două experimente ar putea oferi o estimare mai bună a perioadei de așteptare „reale”.

Din datele combinate privind reziduurile din mușchi, prin utilizarea valorilor efective, inclusiv a celor situate sub limita de cuantificare, se obține o perioadă de așteptare stabilită statistic pentru carne de 9 zile (testul F: $<0,025$; Cochran: $>0,05$; Bartlett: $>0,05$; Shapiro: $>0,10$). Nu a fost posibil să se calculeze perioada de așteptare pentru carne prin utilizarea abordării alternative, deoarece o probă conținea niveluri de reziduuri situate la nivelul LMR la ultima determinare (8 zile).

Comitetul a considerat că, în acest caz, a doua abordare a fost cea mai adecvată.

3. Evaluarea beneficiu-risc

CVMP consideră că DAPP nu a furnizat o justificare solidă privind motivul pentru care trebuie ignorate rezultatele studiului din 1999 privind depleția reziduurilor. Singurele diferențe semnificative dintre modalitățile de efectuare ale studiilor din 1999 și 2011 au fost vârsta și greutatea păsărilor utilizate. Nu se consideră că acest aspect poate fi utilizat pentru a susține faptul că DAPP nu a luat în considerare studiul din 1999, deoarece cu acest produs vor fi tratate păsări din rase diferite, cu greutate și vârstă diferite. De fapt, utilizarea mai multor pui de găină având vârste și greutate diferite ar permite includerea raselor de reproducție mai rapidă sau mai lentă în stabilirea perioadei de așteptare pentru carne. Prin urmare, s-a concluzionat că datele din toate studiile disponibile trebuie considerate relevante și, în consecință, trebuie avute în vedere. Așadar, perioada de așteptare de 6 zile, astfel cum a fost propusă de DAPP, este considerată neadecvată pentru garantarea siguranței consumatorului. În schimb, se recomandă o perioadă de așteptare de 9 zile pentru carnea și organele de la puii de găină, după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive. Această perioadă de așteptare ține cont de toate datele disponibile și este determinată prin utilizarea abordării statistice. Această perioadă de așteptare revizuită de 9 zile este considerată adecvată pentru a garanta siguranța consumatorului.

4. Procedura de reexaminare

În urma avizului CVMP din data de 7 martie 2013, în care se recomandă o perioadă de așteptare de 9 zile pentru carnea și organele de la puii de găină, după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive, la 22 martie 2013, Eurovet Animal Health BV a notificat agenția

privind intenția sa de a solicita o reexaminare a avizului CVMP. Motivele detaliate pentru reexaminare au fost depuse la 26 aprilie 2013.

Motivele prezentate de DAPP pentru reexaminare s-au axat pe faptul că, sub formă de pulbere pentru administrare orală în apa de băut, Soludox poate fi considerat bioechivalent cu toate celelalte produse care conțin doxiciclină și care se administrează în apa de băut și că, prin urmare, perioadele de așteptare mai scurte, aprobate pentru acest produs, ar putea fi adecvate și în cazul Soludox. DAPP a argumentat că, în pofida faptului că Soludox conține acid tartric ca stabilizator, în timp ce toate celelalte pulberi cu doxiciclină conțin acid citric, solubilitatea tuturor produselor este similară și, prin urmare, concentrația de substanță activă din țesuturile puilor de găină va fi similară. În opinia DAPP, valoarea pH a soluțiilor de medicament în apa de băut depinde în principal de calitatea apei utilizate, în timp ce formula pulberii, adică tipul de acid utilizat ca stabilizator, are doar un efect limitat.

Referitor la studiile privind depleția reziduurilor care au fost prezentate, DAPP nu a putut să explice motivul pentru care studiile au dus la perioade de așteptare diferite. O posibilitate care ar putea explica parțial această diferență a fost argumentată prin faptul că, în studiul din 1999, deșeurile nu fuseseră înlăturate, ceea ce a condus la o reluare a circuitului doxiciclinei datorită comportamentului natural de ciugulire al puilor de găină. Rezultatul final al studiului respectiv a fost o perioadă de așteptare de 12 zile, în timp ce studiul din 2011 și toate celelalte studii efectuate pe produsele pe care DAPP le-a considerat bioechivalente au dus la o perioadă de așteptare mai scurtă. Prin urmare, DAPP a concluzionat că studiul din 1999 nu trebuie luat în considerare și că trebuie avute în vedere doar rezultatele studiului din 2011 în stabilirea unei perioade de așteptare, pentru că și acestea corespund cu concluziile la care s-a ajuns în raport cu alte produse comercializate.

Concluziile CVMP în urma reexaminării

CVMP a evaluat motivele detaliate pentru reexaminare prezentate de Eurovet Animal Health BV cu privire la efectele formulei și la afirmațiile legate de bioechivalență, precum și la studiile disponibile privind depleția reziduurilor.

CVMP a convenit că este posibil să nu existe nicio diferență semnificativă de solubilitate a produselor de pe piață, indiferent dacă acestea conțin acid tartric sau acid citric. Cu toate acestea, nu trebuie să se înțeleagă că similitudinea aparentă a solubilității în apa de băut oferă un argument pentru excluderea definitivă a efectului formulei datorat prezenței acidului tartric. Din cauza prezenței acidului tartric în această formulă, rezultatele celor două studii privind reziduurile sunt considerate valabile pentru evaluare, esențiale și necesare în stabilirea unei perioade de așteptare.

În ceea ce privește compararea cu alte pulberi pentru utilizare în apa de băut care conțin doxiciclină, nu este posibilă extrapolarea la Soludox a cineticii doxiciclinei din pulberile pentru utilizare în apa de băut care conțin doxiciclină și acid citric. În acest caz, în care comparația se realizează între un produs care conține acid tartric și un alt produs care conține acid citric și în care nu poate fi exclus un efect al formulei datorită impactului necunoscut al acidului tartric la nivelul intestinelor, bioechivalența ar trebui stabilită prin studii *in vivo*.

Întrucât argumentele prezentate în raport cu lipsa efectului formulei și a bioechivalenței nu sunt considerate concludente, perioada de așteptare trebuie să se stabilească pe baza evaluării studiilor privind depleția reziduurilor.

CVMP a considerat că două studii privind depleția reziduurilor, unul din 1999 și altul din 2011, furnizează date adecvate din care să se determine o perioadă de așteptare. DAPP nu a putut prezenta o justificare științifică solidă pentru ca rezultatele studiului din 1999 să fie respinse și pentru a se avea în vedere doar studiul cel mai recent.

În urma evaluării documentației depuse de DAPP, CVMP a concluzionat că nu existau suficiente motive științifice pentru a-și revizui concluziile din data de 7 martie 2013, în care se recomanda o perioadă de așteptare de 9 zile pentru puii de găină, după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive.

Motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- CVMP a evaluat toate datele disponibile prezentate de DAPP, în vederea susținerii perioadei de așteptare pentru carnea și organele de la puii de găină după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive;
- pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că trebuie stabilită o perioadă de așteptare de 9 zile pentru carnea și organele de la puii de găină după administrarea dozei de 20 mg/kg greutate corporală timp de 4 zile consecutive;

CVMP a recomandat acordarea modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină (NL/V/0141/001/DC) și Soludox 500 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui de găină (UK/V/0349/001/DC), în conformitate cu modificările recomandate în secțiunile relevante din Informațiile referitoare la produs, astfel cum sunt stabilite în Anexa III.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, TEXTUL DE PE ETICHETĂ, PROSPECT

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI:

4.11 Timp de așteptare

.....

Pui de găină:

.....

- Carne și organe: 9 zile, după o dozare de 20 mg/kg de greutate corporală timp de 4 zile.

.....

TEXTUL DE PE ETICHETĂ:

8. TIMP DE AȘTEPTARE

.....

Pui de găină:

.....

- Carne și organe: 9 zile, după o dozare de 20 mg/kg de greutate corporală timp de 4 zile.

.....

PROSPECT:

10. TIMP DE AȘTEPTARE

.....

Pui de găină:

.....

- Carne și organe: 9 zile, după o dozare de 20 mg/kg de greutate corporală timp de 4 zile.

.....