# Příloha I

# Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

| Členský stát/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci | Název | INN | Léková forma | Síla | Cílový druh | Způsob podání |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rakousko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Česká republika | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Estonsko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Finsko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Francie | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Německo | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Řecko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |

| Členský stát/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci | Název | INN | Léková forma | Síla | Cílový druh | Způsob podání |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Itálie | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Itálie | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Acquadox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Lotyšsko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Nizozemí | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Slovensko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Španělsko | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |
| Velká Británie | Eurovet Animal Health BV<br>Handelsweg 25<br>5531 AE Bladel<br>Nizozemí | Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens | doxycycline hyclate | Prášek pro podání v pitné vodě | 500 mg/g | Prasata a kur domácí | Perorální: v pitné vodě |

# Příloha II

# Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

# Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat a přípravků souvisejících názvů *(viz příloha I)*

## 1. Úvod

Přípravek Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat a přípravky souvisejících názvů (viz příloha I) obsahují léčivou látku doxycyklin hyklát. Je určen k léčbě kuřat, ke snížení jejich mortality, morbidity a klinických projevů a ke zmenšení lézí způsobených pasterelózou vyvolanou bakterií *Pasteurella multocida* nebo ke snížení morbidity a lézí u respiračních infekcí vyvolaných bakterií *Ornithobacterium rhinotracheale*. Jsou schválena dvě dávkování: 10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů s ochrannou lhůtou 3 dny a 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dní s ochrannou lhůtou 12 dní.

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Eurovet Animal Health BV, předložil žádost o změnu typu II spočívající ve zkrácení ochranné lhůty u kuřecího masa a drobů při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů. Změna typu II byla předmětem postupu dělby práce (UK/V/xxxx/WS/006) koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy u veterinárních léčivých přípravků (CMD(v)) podle článku 20 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 zahrnující přípravek Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat (NL/V/0141/001/DC) a přípravek Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat (UK/V/0349/001/DC). Žádost byla podána Spojenému království jako referenčnímu členskému státu a České republice, Estonsku, Finsku, Francii, Itálii, Lotyšsku, Německu, Nizozemsku, Rakousku, Řecku, Slovensku a Španělsku jako dotčeným členským státům. Postup dělby práce byl zahájen 6. ledna 2012.

Během postupu dělby práce zjistilo Nizozemsko možné závažné riziko pro lidské zdraví související s vhodnou ochrannou lhůtou pro kuřecí maso a droby u dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů.

Tato otázka zůstala nevyřešena, a proto byl dne 20. srpna 2012 zahájen postup skupiny CMD(v) podle čl. 13 odst. 2 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008. Protože referenční a dotčené členské státy nebyly schopny dosáhnout shody ohledně požadované změny, zahájilo dne 30. října 2012 Spojené království postup přezkoumání podle čl. 13 odst. 2 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008.

## 2. Posouzení předložených údajů

Aby byly vyřešeny obavy, které vyjádřilo Nizozemsko, byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby poskytl veškeré dostupné údaje o reziduích při podávání přípravku kuřatům v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti společně s odborným vyjádřením k těmto údajům a odůvodněním ochranné lhůty u kuřecího masa. Zohledněn byl rovněž současný pokyn Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) pro stanovení ochranných lhůt.

**Studie snižování obsahu reziduí**

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje ze tří studií snižování obsahu reziduí.

Byly předloženy údaje ze studie snižování obsahu reziduí provedené v roce 1993. Byl použit správný počet zvířat a všechny ostatní náležitosti ve studii splňovaly současné požadavky. Na základě výsledků studie byla podle alternativního přístupu přijatého výborem CVMP podpořena ochranná lhůta u kuřecího masa v délce 5 dnů. Hlavním nedostatkem studie bylo použití mikrobiologického testu. Při použití mikrobiologických metod analýzy mohou být získané údaje použity na podporu návrhu

v závislosti na tom, jak dobře byla metoda validována. Tyto starší studie navíc ztrácejí na aktuálnosti a jsou nahrazovány novějšími, pokud jsou k dispozici údaje získané modernějšími a přesnějšími analytickými metodami založenými na chromatografii a hmotnostní spektrometrii. Testovaný produkt má navíc jiné složení než přípravek Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat.

Byly předloženy údaje ze studie snižování obsahu reziduí provedené v roce 1999. Byl použit správný počet zvířat a všechny ostatní náležitosti ve studii splňovaly současné požadavky. Zvířatům byla podávána správná dávka přípravku a přípravek byl podáván odpovídajícím způsobem. Na základě výsledků byla podle statistického přístupu přijatého výborem CVMP podpořena ochranná lhůta u kuřecího masa v délce 12 dní.

Byly předloženy údaje ze studie snižování obsahu reziduí provedené v roce 2011. Provedení i uvedení výsledků studie bylo správné. Zvířatům byla podávána správná dávka, přípravek byl podáván odpovídajícím způsobem a byl použit dostatečný počet zvířat. Hladiny reziduí doxycyklinu ve svalech se od 5. dne i v dalších dnech pohybovaly pod maximálním limitem reziduí ve svalech. Hladiny reziduí v ostatních tkáních setrvaly od 4. dne a rovněž v následujících dnech pod odpovídajícím maximálním limitem reziduí. Na základě výsledků této studie, která byla hodnocena během žádosti o změnu a byla považována za řádně provedenou, byla pomocí alternativního přístupu přijatého výborem CVMP potvrzena ochranná lhůta u kuřecího masa v délce 6 dní.

**Stanovení ochranné lhůty pro kuřata při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů**

Za nejvhodnější způsob získání údajů ke stanovení vhodné ochranné lhůty pro daný přípravek je považována dobře provedená studie snižování obsahu reziduí s použitím současného přípravku v maximální dávce po maximální dobu trvání léčby. V tomto konkrétním případě byly k dispozici dvě studie snižování obsahu reziduí z let 1999 a 2011 s použitím přípravku současného složení v doporučené dávce. Výbor CVMP zvážil, zda lze použít rozdíly v provedení u dvou posledně uvedených studií snižování obsahu reziduí k objasnění rozdílnosti výsledných ochranných lhůt. Jedinými významnými rozdíly v provedení těchto dvou studií byly věk a hmotnost použitých ptáků. Nicméně se nedomníváme, že tuto skutečnost může držitel rozhodnutí o registraci použít na podporu nezohlednění studie z roku 1999, protože tímto přípravkem budou léčeni ptáci s různou hmotností a různých plemen. Není důvod tuto studii nezohlednit zejména s ohledem na skutečnost, že kuřata používaná v rámci Evropské unie pro výrobu potravin se mohou výrazně lišit z hlediska plemene, velikosti a věku. Použití řady kuřat různého věku a hmotnosti by umožnilo zahrnout při stanovení ochranné lhůty u masa jak rychleji, tak i pomaleji rostoucí plemena brojlerů.

Držitel rozhodnutí o registraci tvrdil, že výsledky studie z roku 2011 jsou v souladu se všemi ostatními studiemi zkoumajícími podobné a bioekvivalentní přípravky, které byly v Evropě v posledních letech provedeny. Proto držitel rozhodnutí o registraci navrhuje u kuřecího masa ochrannou lhůtu v délce 6 dní při podávání přípravku Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat v dávce 20 mg/kg po dobu 4 po sobě následujících dnů. Na podporu tohoto návrhu byl předložen argument ohledně sjednocení ochranné lhůty posuzovaného přípravku s ochrannou lhůtou ostatních podobných přípravků na základě předpokladu bioekvivalence, protože se jedná o perorální roztok a léčivá látka je ve vodním roztoku zcela rozpustná. Držitel rozhodnutí o registraci však předložil na podporu ochranné lhůty vlastní údaje o snižování obsahu reziduí a z právního hlediska posuzování žádosti o změnu je nutno brát v úvahu pouze tyto údaje.

Po přezkoumání všech předložených údajů se výbor CVMP domnívá, že pro stanovení ochranné lhůty u kuřecího masa a drobů při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů je třeba vzít v úvahu pouze dvě novější studie snižování obsahu reziduí (z let 1999 a 2011).

Posouzeny tudíž byly dvě možnosti stanovení celkové ochranné lhůty:

Možnost 1. – posoudit každou studii nezávisle a zvolit delší ochrannou lhůtu jako všeobecnou ochrannou lhůtu přípravku, protože ta představuje nejhorší možný scénář. Vzhledem k tomu, že ve studii z roku 2011 nebylo možné použít statistickou metodu, byla ochranná lhůta 6 dní vypočtena s využitím alternativního přístupu. Údaje ze studie z roku 1999 bylo možné analyzovat s využitím statistického přístupu s výsledným stanovením ochranné lhůty v délce 12 dní. Výsledkem tohoto přístupu bylo stanovení celkové ochranné lhůty na 12 dní.

Možnost 2. – spojit údaje z obou studií, protože dva experimenty by za předpokladu přijatelné kvality těchto studií mohly vést k lepšímu odhadu „skutečné" ochranné lhůty.

Sloučením údajů o reziduích ve svalech za použití skutečných hodnot včetně hodnot pod limitem kvantitativního stanovení je stanovena statisticky odvozená ochranná lhůta masa v délce 9 dní (F-test: < 0,025; Cochran: > 0,05; Bartlett: > 0,05; Shapiro: > 0,10). Ochrannou lhůtu masa nebylo možno vypočítat za použití alternativního přístupu, protože jeden vzorek obsahoval v posledním časovém bodě hodnocení (8 dní) hladinu reziduí na úrovni jejich maximálního limitu.

Výbor usoudil, že v tomto případě je nejvhodnější druhý přístup.

# 3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Výbor CVMP zastává názor, že držitel rozhodnutí o registraci nepředložil přesvědčivé zdůvodnění, proč by neměly být zohledněny výsledky studie snižování obsahu reziduí z roku 1999. Jedinými významnými rozdíly v provedení studií z let 1999 a 2011 byl věk a hmotnost zkoumaných ptáků. Nicméně se nedomníváme, že tuto skutečnost může držitel rozhodnutí o registraci použít na podporu nezohlednění studie z roku 1999, protože tímto přípravkem budou léčeni ptáci různých plemen, různé hmotnosti a různého věku. Použití celé řady kuřat různého věku a hmotnosti by umožnilo využít pro stanovení ochranné lhůty u masa rychleji i pomaleji rostoucích plemen brojlerů. Výbor tedy dospěl k závěru, že údaje všech dostupných studií je třeba považovat za relevantní a jako takové musí být vzaty v úvahu. Proto je ochranná lhůta v délce 6 dní, kterou navrhuje držitel rozhodnutí o registraci, považována za nedostatečnou pro zajištění bezpečnosti spotřebitelů. Místo toho je pro kuřecí maso při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dní doporučena ochranná lhůta v délce 9 dní. Tato ochranná lhůta zohledňuje všechny dostupné údaje a je stanovena na základě statistického přístupu. Upravená ochranná lhůta v délce 9 dní je považována za dostačující k zajištění bezpečnosti spotřebitelů.

# 4. Postup přezkoumání

V návaznosti na stanovisko výboru CVMP ze dne 7. března 2013, které doporučuje ochrannou lhůtu v délce 9 dní u kuřecího masa a drobů při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů, oznámila společnost Eurovet Animal Health BV dne 22. března 2013 agentuře svůj záměr požádat o přezkoumání stanoviska výboru CVMP. Bližší důvody pro přezkoumání byly předloženy dne 26. dubna 2013.

Důvody žádosti držitele rozhodnutí o registraci o přezkoumání celé záležitosti vycházely ze skutečnosti, že přípravek Soludox může být jako prášek pro perorální podání v pitné vodě považován za bioekvivalentní se všemi ostatními přípravky obsahujícími doxycyklin pro použití v pitné vodě, a proto by měly být kratší ochranné lhůty schválené u těchto přípravků dostatečné také u přípravku Soludox. Držitel rozhodnutí o registraci argumentoval tím, že i když přípravek Soludox obsahuje jako stabilizátor kyselinu tartarovou, zatímco všechny ostatní přípravky s doxycyklinem v prášku obsahují kyselinu citrónovou, je rozpustnost všech přípravků stejná, a proto by mělo být stejné i množství léčivé látky

v tkáních kuřat. Podle názoru držitele rozhodnutí o registraci závisí pH pitné vody, v níž se přípravek rozpouští, zejména na kvalitě použité vody, kdežto složení prášku, konkrétně která kyselina byla použita jako stabilizátor, má vliv pouze omezený.

Ohledně studií snižování obsahu reziduí, které byly předloženy, není držitel rozhodnutí o registraci schopen vysvětlit, proč tyto studie vedly k různým ochranným lhůtám. Jako jednu možnost, která by mohla tento rozdíl částečně vysvětlit, uvedl skutečnost, že ve studii z roku 1999 nebylo odstraňováno stelivo, což vedlo k opakovanému příjmu doxycyklinu díky přirozenému zobání kuřat. Konečným výsledkem této studie byla ochranná lhůta v délce 12 dní, zatímco studie z roku 2011 a všechny další studie s přípravky, které držitel rozhodnutí o registraci považuje za bioekvivalentní, dospěly ke kratší ochranné lhůtě. Držitel rozhodnutí o registraci došel tudíž k závěru, že při stanovení ochranné lhůty nelze zohlednit studii z roku 1999 a je nutno vzít v úvahu pouze výsledky studie z roku 2011, protože ty odpovídají rovněž závěrům zjištěným u ostatních přípravků na trhu.

**Závěry výboru CVMP po přezkoumání**

Výbor CVMP posoudil podrobné důvody pro přezkoumání, které předložila společnost Eurovet Animal Health BV a které se týkají tvrzení o vlivech složení a bioekvivalence, a dále posoudil dostupné studie snižování obsahu reziduí.

Výbor CVMP souhlasil s tím, že v rozpustnosti přípravků, které jsou na trhu, není zřejmě významný rozdíl bez ohledu na to, zda obsahují kyselinu tartarovou nebo citrónovou. Nicméně zjevnou podobnost v rozpustnosti v pitné vodě nelze chápat jako argument pro úplné vyloučení vlivu složení v důsledku přítomnosti kyseliny tartarové. Vzhledem k přítomnosti kyseliny tartarové v tomto složení jsou výsledky těchto dvou studií snižování obsahu reziduí považovány za platné pro posouzení a za zásadní a nezbytné pro stanovení ochranné lhůty.

Pokud se jedná o porovnání s ostatními prášky k použití v pitné vodě a obsahujícími doxycyklin, nelze extrapolovat kinetiku doxycyklinu z prášků k použití v pitné vodě obsahujících doxycyclin a kyselinu citrónovou na přípravek Soludox. V tomto případě, kdy se porovnává přípravek obsahující kyselinu tartarovou s jiným práškem obsahujícím kyselinu citrónovou a kdy nelze vyloučit vliv složení vzhledem k neznámému účinku kyseliny tartarové ve střevě, bude nutno stanovit bioekvivalenci ve studiích *in vivo*.

Jelikož předložené argumenty k absenci vlivu složení a k bioekvivalenci nejsou považovány za přesvědčivé, musí ochranná lhůta vycházet z posouzení studií snižování obsahu reziduí.

Údaje ze dvou studií snižování obsahu reziduí, jedné z roku 1999 a druhé z roku 2011, považuje výbor CVMP pro stanovení ochranné lhůty za dostatečné. Držiteli rozhodnutí o registraci se nepodařilo předložit přesvědčivé vědecké zdůvodnění pro nezahrnutí výsledků studie z roku 1999 a posouzení pouze nejnovější studie.

Po přezkoumání dokumentace předložené držitelem rozhodnutí o registraci dospěl výbor CVMP k závěru, že neexistují dostatečná vědecká zdůvodnění pro přehodnocení jeho závěrů ze dne 7. března 2013, které doporučují ochrannou lhůtu v délce 9 dní u kuřat při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů.

# Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP přezkoumal všechny dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu ochranné lhůty u kuřecího masa a drobů při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů;
- výbor CVMP na základě dostupných studií snižování obsahu reziduí dospěl k názoru, že je třeba stanovit u kuřecího masa a drobů ochrannou lhůtu v délce 9 dní při dávkování 20 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 po sobě následujících dnů;

výbor CVMP doporučil udělit změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat (NL/V/0141/001/DC) a přípravku Soludox 500 mg/g v prášku k použití v pitné vodě u prasat a kuřat (UK/V/0349/001/DC) v souladu s doporučenými změnami v odpovídajících bodech informace o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III.

# Příloha III

# Souhrn údajů o přípravku , označení na obalu, příbalová informace

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU:

**4.11 Ochranné lhůty**

…….

Kur domácí:

…….

- Maso: 9 dnů, po dávce 20 mg/kg živé hmotnosti po dobu 4 dnů.

…….

# OZNAČENÍ NA OBALU:

**8. OCHRANNÁ LHŮTA**

…….

Kur domácí:

…….

- Maso: 9 dnů, po dávce 20 mg/kg živé hmotnosti po dobu 4 dnů.

…….

# PŘÍBALOVÁ INFORMACE:

**10. OCHRANNÁ LHŮTA**

…….

Kur domácí:

…….

- Maso: 9 dnů, po dávce 20 mg/kg živé hmotnosti po dobu 4 dnů.

…….