

BILAG I

**LISTE OVER VETERINÆRLÆGEMIDLERNES NAVNE,
LÆGEMIDDELFORM, STYRKER, DYREART, INDGIVELSESVej
OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATEN**

Medlemsstat / EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN	Lægemiddel-form	Styrke	Dyrearter	Indgivelsesvej
Østrig	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Tjekkiet	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Estland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Finland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Frankrig	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Tyskland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Grækenland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand

Medlemsstat / EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN	Lægemiddel-form	Styrke	Dyrearter	Indgivelsesvej
Italien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Italien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Letland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Nederlandene	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Slovakia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošipané	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Spanien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand
Det Forenede Kongerige	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Pulver til brug i drikkevand	500 mg/g	Svin og kyllinger	Oral: I drikkevand

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger, og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger, og relaterede navne (se bilag I) indeholder doxycyclinhyclat som aktivt indholdsstof. Det er indiceret til kyllinger til nedsættelse af mortalitet, morbiditet, kliniske symptomer og læsioner ved pasteurellose forårsaget af *Pasteurella multocida* samt til reduktion af morbiditet og læsioner ved luftvejsinfektioner forårsaget af *Ornithobacterium rhinotracheale*. Der er to godkendte doseringer: 10 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage, ved hvilken tilbageholdelsestiden er 3 dage, og 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage, ved hvilken tilbageholdelsestiden er 12 dage.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Eurovet Animal Health BV, indgav en type II-ændringsansøgning om nedsættelse af tilbageholdelsestiden for kød og indmad fra kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage. Denne type II-ændring har været genstand for en arbejdsdelingsprocedure (UK/V/xxxx/WS/006) i koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – veterinær (CMD(v)) i overensstemmelse med artikel 20 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 vedrørende Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger (NL/V/0141/001/DC) og Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger (UK/V/0349/001/DC). Ansøgningen blev indgivet med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat og med Østrig, Tjekkiet, Estland, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Italien, Letland, Nederlandene, Slovakiet og Spanien som berørte medlemsstater. Arbejdsdelingsproceduren blev indledt den 6. januar 2012.

Under arbejdsdelingsproceduren påpegede Nederlandene en potentiel alvorlig risiko for menneskers sundhed vedrørende den korrekte tilbageholdelsestid for kød og indmad fra kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage.

Dette spørgsmål forblev uafklaret, hvorfor der den 20. august 2012 blev indledt en CMD(v)-procedure i medfør af artikel 13, stk. 2, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008. Da referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater ikke var i stand til at nå til enighed vedrørende ændringen, indledte Det Forenede Kongerige den 30. oktober 2012 en indbringelsesprocedure i medfør af artikel 13, stk. 2, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008.

2. Vurdering af de forelagte data

Til imødekomme af de af Nederlandene rejste betænkeligheder blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at fremlægge alle foreliggende restkoncentrationsdata for anvendelse af produktet hos kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt samt en ekspertudtalelse om dataene og en begrundelse for tilbageholdelsestiden for kød fra kyllinger. CVMP's gældende vejledning om fastsættelse af tilbageholdelsestider blev lagt til grund.

Restkoncentrationsundersøgelser

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt data fra tre restkoncentrationsundersøgelser.

Der er forelagt restkoncentrationsdata fra en undersøgelse, der blev udført i 1993. Der blev anvendt det korrekte antal dyr, og undersøgelsen var i alle øvrige henseender i overensstemmelse med de nugældende krav. Undersøgelsens resultater gav grundlag for en tilbageholdelsestid på 5 dage for kød fra kyllinger ved anvendelse af den af CVMP accepterede alternative tilgang. Undersøgelsens

hovedmangel var anvendelsen af et mikrobiologisk assay. Data genereret med mikrobiologiske analysemetoder kan anvendes som dokumentation til en ansøgning alt efter, hvor velvalideret metoden er. Data fra sådanne ældre undersøgelser må vige, når der foreligger data afledt af mere tidssvarende og nøjagtige analysemetoder baseret på kromatografi og massespektroskopi. Sammensætningen af det testede produkt er desuden forskellig fra Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger.

Der er forelagt restkoncentrationsdata fra en undersøgelse, der blev udført i 1999. Der blev anvendt det korrekte antal dyr, og undersøgelsen var i alle øvrige henseender i overensstemmelse med de nugældende krav. Dyrene fik indgivet den korrekte dosis, og produktet blev administreret korrekt. Undersøgelsens resultater gav grundlag for en tilbageholdelsestid på 12 dage for kød fra kyllinger ved anvendelse af den af CVMP accepterede statistiske tilgang.

Der er forelagt restkoncentrationsdata fra en undersøgelse, der blev udført i 2011. Undersøgelsen var veludført og velbeskrevet. Dyrene fik indgivet den korrekte dosis, produktet blev administreret korrekt, og der blev anvendt et tilstrækkeligt antal dyr. Restkoncentrationerne af doxycyclin i muskel var under maksimalgrænseværdien for muskel efter 5 dage. Restkoncentrationerne i de øvrige væv var under de respektive maksimalgrænseværdier efter 4 dage. Denne undersøgelse, der blev vurderet under behandlingen af ændringsansøgningen og blev anset for at være tilfredsstillende udført, gav grundlag for en tilbageholdelsestid på 6 dage for kød fra kyllinger ved anvendelse af den af CVMP accepterede alternative tilgang.

Fastsættelse af tilbageholdelsestiden for kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage

En veludført restkoncentrationsundersøgelse, hvor der anvendes det faktiske produkt ved den maksimale dosis i den maksimale behandlingsperiode, anses for mest hensigtsmæssig til at generere data til fastsættelse af en passende tilbageholdelsestid for et produkt. I det konkrete tilfælde forelå der to restkoncentrationsundersøgelser fra 1999 og 2011, hvor der blev anvendt den faktiske formulering ved den anbefalede dosis. CVMP har overvejet, om forskelle i udførelsen af de to sidstnævnte restkoncentrationsundersøgelser kan forklare forskellen mellem de resulterende tilbageholdelsestider. De eneste nævneværdige forskelle i udførelsen af de to undersøgelser var alder og vægt af de anvendte fugle. Dette fandtes imidlertid ikke at begrunde tilsidesættelse af undersøgelsen fra 1999 som hævdet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, da produktet vil blive anvendt til behandling af fugle af forskellig vægt og race. Navnlig er der ingen grund til at tilsidesætte undersøgelsen i betragtning af, at kyllinger, der anvendes til konsum i EU, kan være af meget forskellig race, størrelse og alder. Ved at anvende kyllinger af forskellig alder og vægt ville det netop være muligt at lade både hurtigvoksende og mere langsomt voksende racer af slagtekyllinger indgå i fastsættelsen af tilbageholdelsestiden for kød.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har påberåbt sig, at resultaterne af undersøgelsen fra 2011 var på linje med alle andre undersøgelser med tilsvarende og bioækvivalente produkter, som er udført i Europa i de senere år. Indehaveren af markedsføringstilladelsen søger derfor godkendelse af en tilbageholdelsestid på 6 dage for kød fra kyllinger for Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger, ved en dosering på 20 mg/kg i 4 på hinanden følgende dage. Dette begrundes med, at tilbageholdelsestiden for det omhandlede produkt derved bringes på linje med tilbageholdelsestiderne for andre tilsvarende produkter, idet der antages at være bioækvivalens, fordi der er tale om en oral opløsning, hvori det aktive stof er bragt fuldstændig i opløsning i vandigt miljø. I konsekvens af det retlige grundlag for ændringsansøgningen har indehaveren af markedsføringstilladelsen imidlertid forelagt sine egne restkoncentrationsdata til fastsættelse af en tilbageholdelsestid, og kun disse data må tages i betragtning.

Efter gennemgang af alle de forelagte data fandt CVMP, at kun de to senere restkoncentrationsundersøgelser (fra 1999 og 2011) bør tages i betragtning til fastsættelse af en tilbageholdelsestid for kød og indmad fra kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage.

Der blev derfor overvejet to mulige tilgange til udledning af en overordnet tilbageholdelsestid:

Mulighed (1) – hver undersøgelse vurderes uafhængigt, og den længste tilbageholdelsestid vælges som overordnet tilbageholdelsestid for produktet, da denne repræsenterer det værst tænkelige scenarie. Eftersom den statistiske metode ikke kunne anvendes for 2011-undersøgelsen, blev tilbageholdelsestiden på 6 dage beregnet ved den alternative tilgang. Dataene fra 1999-undersøgelsen kunne analyseres ved hjælp af den statistiske metode, hvilket fører til en tilbageholdelsestid på 12 dage. Denne tilgang ville dermed resultere i en overordnet tilbageholdelsestid på 12 dage.

Mulighed (2) – dataene fra de to undersøgelser kombineres, idet de kombinerede resultater af to undersøgelser kan give et bedre estimat for den "sande" tilbageholdelsestid.

De kombinerede data fra muskel ved anvendelse af de faktiske værdier, herunder dem, der er under kvantificeringsgrænsen, fører til en statistisk afledt tilbageholdelsestid for kød på 9 dage (F-test: $<0,025$; Cochran: $>0,05$; Bartlett: $>0,05$; Shapiro: $>0,10$). Tilbageholdelsestiden for kød kunne ikke beregnes med den alternative tilgang, da én prøve ved sidste prøvetagningstidspunkt (8 dage) indeholdt restkoncentrationer svarende til maksimalgrænseværdien.

Udvalget fandt den anden tilgang mest hensigtsmæssig i dette tilfælde.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

CVMP finder, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har givet en velfunderet begrundelse for, at der ses bort fra resultaterne af restkoncentrationsundersøgelsen fra 1999. De eneste nævneværdige forskelle i udførelsen af de to undersøgelser fra henholdsvis 1999 og 2011 var alderen og vægten af de anvendte fugle. Dette findes ikke for at begrunde markedsføringstilladelsesindehaverens tilsidesættelse af undersøgelsen fra 1999, da produktet vil blive anvendt til fugle af forskellig race, vækst og alder. Ved at anvende kyllinger af forskellig alder og vægt ville det netop være muligt at lade både hurtigvoksende og mere langsomt voksende racer af slagtekyllinger indgå i fastsættelsen af tilbageholdelsestiden for kød. Det konkluderes derfor, at data fra alle foreliggende undersøgelser må anses for relevante og derfor bør tages i betragtning. En tilbageholdelsestid på 6 dage, som foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen, anses som følge heraf for utilstrækkelig til at garantere forbrugernes sikkerhed. I stedet anbefales en tilbageholdelsestid på 9 dage for kød og indmad fra kyllinger efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage. Denne tilbageholdelsesperiode tager hensyn til alle de foreliggende data og er fastsat ved den statistiske tilgang. Den reviderede tilbageholdelsestid på 9 dage anses for passende til at garantere forbrugernes sikkerhed.

4. Fornyet overvejelserprocedure

Efter CVMP's udtalelse af 7. marts 2013, der anbefaler en tilbageholdelsestid på 9 dage for kød og indmad fra kyllinger efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage, underrettede Eurovet Animal Health BV den 22. marts 2013 agenturet om, at virksomheden havde til hensigt at anmode om fornyet overvejelse af CVMP's udtalelse. Den detaljerede begrundelse for den fornyede overvejelse blev indsendt den 26. april 2013.

Markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse for fornyet overvejelse bestod i, at Soludox som et pulver til oral administration gennem drikkevandet kan anses for bioækvivalent med alle andre

doxycyclinholdige produkter til opløsning i drikkevandet, og at de kortere tilbageholdelsestider, der er godkendt for disse produkter, også vil være passende for Soludox. Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at selv om Soludox indeholder vinsyre som stabilisator, mens alle andre doxycyclinholdige pulvere indeholder citronsyre, er opløseligheden af alle produkterne den samme, hvorfor mængden af aktivt stof i kyllingens væv vil være den samme. Efter markedsføringstilladelsesindehaverens opfattelse afhænger pH af det medicinerede drikkevand hovedsagelig af kvaliteten af det anvendte vand, mens pulverets formulering, dvs. den som stabilisator anvendte syre, kun har begrænset virkning.

Vedrørende de forelagte restkoncentrationsundersøgelser kunne indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke forklare, hvorfor undersøgelserne fører til forskellige tilbageholdelsestider. En mulig delvis forklaring på denne forskel hævdedes at være det forhold, at afkommet i 1999-undersøgelsen ikke blev fjernet, hvilket medførte recirkulation af doxycyclin gennem kyllingernes naturlige pikken. Slutresultatet af den pågældende undersøgelse var en tilbageholdelsestid på 12 dage, hvorimod 2011-undersøgelsen og alle andre undersøgelser for produkter, som markedsføringstilladelsesindehaveren anså for bioækvivalente, fører til kortere tilbageholdelsestid. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede derfor, at der bør ses bort fra 1999-undersøgelsen, og at tilbageholdelsestiden kun bør baseres på resultaterne af 2011-undersøgelsen, da disse svarer til de dragne konklusioner for andre markedsførte produkter.

CVMP's konklusioner efter fornyet overvejelse

CVMP vurderede den detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse, der var fremlagt af Eurovet Animal Health BV vedrørende formuleringseffekter og påberåbelse af bioækvivalens og vedrørende de foreliggende restkoncentrationsundersøgelser.

CVMP tilsluttede sig, at der ikke forventes at være nævneværdig forskel i opløseligheden af produkter på markedet, uanset om de indeholder vinsyre eller citronsyre. Den åbenbare lighed i opløseligheden i drikkevand begrundes imidlertid ikke, at man definitivt udelukker en formuleringseffekt, der er betinget af tilstedeværelsen af vinsyre. På grund af tilstedeværelsen af vinsyre i denne formulering finder udvalget, at resultaterne fra de to restkoncentrationsundersøgelser er valide for vurderingen, at de må tillægges størst vægt, og at de er nødvendige til fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

Vedrørende sammenligningen med andre doxycyclinholdige pulvere til opløsning i drikkevandet kan de kinetiske data, der gør sig gældende for doxycyclin fra pulver til opløsning i drikkevand indeholdende doxycyclin og citronsyre, ikke ekstrapoleres til Soludox. I dette tilfælde sammenlignes der mellem et produkt indeholdende vinsyre og et andet indeholdende citronsyre, og det kan ikke udelukkes, at der er tale om en formuleringseffekt fra den ukendte virkning af vinsyre i tarmen. Der kræves derfor påvisning af bioækvivalens gennem *in vivo*-undersøgelser.

Den fremførte argumentation om fravær af formuleringseffekt og tilstedeværelse af bioækvivalens kan ikke anses for konklusiv, hvorfor tilbageholdelsestiden skal baseres på vurdering af restkoncentrationsundersøgelserne.

To restkoncentrationsundersøgelser, én fra 1999 og én fra 2011, blev af CVMP anset for at tilvejebringe fyldestgørende data til fastsættelse af en tilbageholdelsestid. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke forelagt en holdbar videnskabelig begrundelse for at tilsidesætte resultaterne af 1999-undersøgelsen og udelukkende tage den nyeste undersøgelse i betragtning.

Efter gennemgang af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede CVMP, at der ikke var tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag for en revidering af udvalgets konklusioner af 7. marts 2013, som anbefalede en tilbageholdelsestid på 9 dage for kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage.

Begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP gennemgik alle data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen til dokumentation af tilbageholdelsestiden for kød og indmad fra kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage
- CVMP fandt på grundlag af de foreliggende restkoncentrationsdata, at tilbageholdelsestiden bør sættes til 9 dage for kød og indmad fra kyllinger ved en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 på hinanden følgende dage

anbefalede CVMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger (NL/V/0141/001/DC) og Soludox, pulver til opløsning i drikkevand, 500 mg/g, til svin og kyllinger (UK/V/0349/001/DC) i overensstemmelse med de anbefalede ændringer i de pågældende afsnit i produktinformationen, som frem

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING, INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUMÉ:

4.11 Tilbageholdelsestid

.....

Kyllinger:

.....

- Kød og indvolde: 9 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

.....

ETIKETTERING:

8. TILBAGEHOLDELSESTID

.....

Kyllinger:

.....

- Kød og indvolde: 9 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

.....

INDLÆGSSEDDEL:

10. TILBAGEHOLDELSESTID

.....

Kyllinger:

.....

- Kød og indvolde: 9 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

.....