

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN, DIERSOORTEN,
TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN / AANVRAGERS**

Lidstaat/nummer van de vergunning voor het in de handel brengen	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN)	Diersoorten
Oostenrijk (8-00694)	Chevita Tierarzneimittel Ges.m.b.H.	Asprimax 850 mg/g	Poeder voor orale oplossing	Natriumsalicylaat	Varkens
Nederland (REG NL 8913)	Dopharma Research B.V.	NA-SALICYLAAT, 100%, poeder voor oplossing voor orale toediening	Poeder voor orale oplossing	Natriumsalicylaat	Kalveren en varkens
Nederland (REG NL 10411)	Dopharma Research B.V.	NA-SALICYLAAT, 80% WSP	Poeder voor orale oplossing	Natriumsalicylaat	Kalveren en varkens
Gedecentraliseerde procedure ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 33 (CD 17 april 2008)	Eurovet Animal Health B.V.	SOLACYL 100 %, poeder voor orale oplossing voor kalveren en varkens	Poeder voor orale oplossing		Kalveren en varkens

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Op 27 november 2007 diende Ierland bij het EMEA een verwijzing in krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, betreffende alle poeders voor orale oplossing die natriumsalicylaat bevatten en die geïndiceerd zijn voor kalveren en varkens.

Ierland was van mening dat er een mogelijk ernstig risico voor de diergezondheid kan optreden door het verlenen van een vergunning voor een potentieel onwerkzaam geneesmiddel voor massaal gebruik door boeren, terwijl er reeds diverse geregistreerde NSAID's beschikbaar zijn voor individueel gebruik bij dieren. Ierland dacht dat het gebruik van een dergelijk geneesmiddel voor massaal gebruik de klinische symptomen van een zich ontwikkelende infectieziekte zou kunnen maskeren; deze ziekte zou zich dan kunnen verspreiden naar andere dieren en daarmee een risico vormen voor de gezondheid van mens en dier.

De verwijzingsprocedure begon op 11 december 2007 en na vaststelling van een lijst met vragen werd de klok stilgezet op 15 januari 2008. Nadat de antwoorden op de vragen waren ingediend werd de klok op 14 maart 2008 weer gestart.

Het doel van de beoordeling was om vast te stellen of vergunningen voor het in de handel brengen en aanvragen die het onderwerp zijn van de verwijzingsprocedure, toegewezen, gehandhaafd, geschorst, gewijzigd of herroepen moesten worden op basis van de redenen voor de verwijzing. Omdat de procedure een scala van producten betreft, werd de beoordeling beperkt tot specifieke delen van de vergunningen voor het in de handel brengen, in overeenstemming met artikel 35, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de aanvrager dienden schriftelijk hun antwoorden in, waarna de klok op 14 maart 2008 weer werd gestart. Op 14 mei 2008 werd de klok opnieuw stilgezet en weer gestart op 6 juni, toen de antwoorden op de openstaande vragen ontvangen waren. Mondelinge uitleg werd gegeven op 15 juli 2008 en het CVMP-advies werd op 16 juli 2008 aangenomen.

2. Discussie

2.1 Vragen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

1. De vergunninghouders werd verzocht om uit het dossier voor ieder land van de EER waar de producten geregistreerd zijn, de volgende documenten te overleggen:
 - a) deel I, de samenvatting van het dossier, met inbegrip van samenvattingen van de productkenmerken (SPC's), deskundigenrapporten en de volledige samenstelling van de producten;
 - b) deel 4 van het aanvraagdossier, indien van toepassing;
 - c) een beoordeling van de periodieke veiligheidsrapporten (PSUR's –Periodic Safety Update Report) met betrekking tot de veiligheid voor de doeldiersoort en de mogelijk ontoreikende werkzaamheid.Belangrijke documenten, waaronder de SPC, moeten in het Engels gepresenteerd worden.
2. Het is bekend dat natriumsalicylaat, bij intraveneuze toediening aan kalveren voorafgaand aan de castratie, de cortisolrespons niet verzwakt¹. Gezien dit gegeven en de gepubliceerde gegevens over de farmacokinetiek van natriumsalicylaat bij kalveren en de significante

¹ Coetzee et al, 2007, Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 30, 4, 305-319.

variaties in de concentraties die na de behandeling optreden bij de individuele varkens², moeten de vergunninghouders aantonen dat na orale toediening van het geneesmiddel met water, therapeutische concentraties bereikt en gehandhaafd worden. Verder moeten zij alle beschikbare gegevens overleggen die de dosering en het doseringsschema van natriumsalicylaat voor orale toediening aan varkens en kalveren kunnen staven, samen met een uitvoerige discussie van deze gegevens.

3. De vergunninghouders moeten alle bestaande gegevens indienen die de werkzaamheid van natriumsalicylaat bij kalveren en varkens kunnen aantonen, samen met een uitvoerige bespreking van deze gegevens.
4. De vergunninghouders moeten de baten/risicoverhouding van het product bespreken, met speciale aandacht voor:
 - de voordelen van het gebruik van natriumsalicylaat als oraal geneesmiddel voor grootschalige toediening aan rundvee en varkens, terwijl individuele parenterale behandeling met NSAID's een meer gerichte behandeling kan zijn.
 - het gebruik voor analgetische en antipyretische doeleinden onder veldomstandigheden, rekening houdend met het feit dat het gebruik bij jonge dieren die lijden aan ziektestress, kan leiden tot potentiëring van de ongewenste, toxische effecten van salicylaat.

2.2 Ingediende documentatie

Asprimax 850 mg/g

Chevita Ges m.b.H. heeft alle gevraagde delen van het dossier ingediend (deel I en deel IV), evenals een studie voor het vaststellen van de dosering, die niet in deel IV van het aanvraagdossier was opgenomen.

NA-Salicylaat, 100%, poeder voor oplossing voor orale toediening en NA-Salicylaat, 80% WSP

Dopharma heeft alle gevraagde delen van het dossier ingediend (deel I, deel IV en de PSUR's). Daarnaast leverde Dopharma een beschrijving van de productgeschiedenis sinds 1987, het jaar van eerste registratie in Nederland.

Solacyl 100 %, poeder voor orale oplossing voor kalveren en varkens

Eurovet verwees naar het oorspronkelijke product van Dopharma, NA-Salicylaat 100%, REGL NL 8913. Omdat het gaat om generiek product werd alleen deel I en niet deel IV van het dossier ingediend. Er werden ook geen PSUR's ingediend omdat het product nog niet in de handel is.

Solacyl was het onderwerp van een verwijzing uit hoofde van artikel 33, als gevolg van de indiening van een gedecentraliseerde aanvraag. Volgens het CVMP was Solacyl 100% poeder voor orale oplossing in essentie gelijk aan het referentieproduct, Natriumsalicylaat 100%. Daarom gelden voor beide producten dezelfde conclusies betreffende werkzaamheid en veiligheid. Het CVMP adviseerde om voor Solacyl 100% poeder voor orale oplossing voor kalveren en varkens de uitkomst te volgen van de verwijzing krachtens artikel 35, lid 2, voor poeders voor orale oplossing die natriumsalicylaat bevatten. Het besluit van de Commissie aangaande de verwijzing krachtens artikel 33 werd op 17 april 2008 vastgesteld.

² Plasma concentrations of sodium salicylate in nursery pigs treated orally. Paterson AR et al, Journal of Swine Health and Production, 2007; 15(3):146-151

3. Conclusie

Na bestudering van de redenen voor verwijzing en de antwoorden van de vergunninghouder en de aanvrager, concludeerde het CVMP dat:

- er na orale toediening van natriumsalicylaat aan kalveren en varkens therapeutische concentraties worden bereikt en gehandhaafd. De vereiste dosering voor kalveren is echter 40 mg/kg lichaamsgewicht;
- de werkzaamheid van natriumsalicylaat als ondersteunende behandeling van luchtweginfecties bij kalveren en varkens was aangetoond en dat was gebleken dat deze stof, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie, duidelijk van nut was bij de behandeling van ontstekingen;
- de baten/risicoverhouding van het product positief was gebleken, hoewel de SPC zou moeten vermelden dat het product niet gebruikt mag worden bij pasgeboren dieren, zeer jonge kalveren van minder dan 2 weken oud of biggen die jonger zijn dan 4 weken.

De volgende indicaties werden goedgekeurd:

Asprimax 850 mg/g

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Varkens: voor stimulering van het herstel van de ademhaling en voor vermindering van de hoest bij luchtweginfecties, in combinatie met antibiotische therapie.

NA-Salicylaal, 100%, poeder voor oplossing voor orale toediening

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren: ondersteunende behandeling van koorts bij acute aandoening van de luchtwegen, zonodig in combinatie met gerichte therapie (bijvoorbeeld anti-infectieuze therapie).

Varkens: voor de behandeling van ontsteking, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie.

NA-Salicylaal, 80% WSP

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren: ondersteunende behandeling van koorts bij acute aandoening van de luchtwegen, zonodig in combinatie met gerichte therapie (bijvoorbeeld anti-infectieuze therapie).

Varkens: Voor de behandeling van ontsteking, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie.

SOLACYL 100 %, poeder voor orale oplossing voor kalveren en varkens

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren: ondersteunende behandeling van koorts bij acute aandoening van de luchtwegen, zonodig in combinatie met gerichte therapie (bijvoorbeeld anti-infectieuze therapie).

Varkens: voor de behandeling van ontsteking, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie.

BIJLAGE III

WIJZIGINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Wijzigingen die aangebracht moeten worden in de relevante rubrieken van de SPC:

Asprimax 850 mg/g

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij biggen jonger dan 4 weken.

NA-Salicylaat, 100%, poeder voor oplossing voor orale toediening

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren: ondersteunende behandeling van koorts bij acute aandoening van de luchtwegen, zonodig in combinatie met gerichte therapie (bijvoorbeeld anti-infectieuze therapie).

Varkens: voor de behandeling van ontsteking, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik geen natriumsalicylaten bij pasgeboren dieren of kalveren die jonger zijn dan 2 weken.
Niet gebruiken bij biggen die jonger zijn dan 4 weken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Bij kalveren moet de dosering gewijzigd worden in 40 mg/kg, eenmaal daags.

NA-Salicylaat, 80% WSP

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren: ondersteunende behandeling van koorts bij acute aandoening van de luchtwegen, zonodig in combinatie met gerichte therapie (bijvoorbeeld anti-infectieuze therapie).

Varkens: Voor de behandeling van ontsteking, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik geen natriumsalicylaten bij pasgeboren dieren of kalveren die jonger zijn dan 2 weken.
Niet gebruiken bij biggen die jonger zijn dan 4 weken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Bij kalveren moet de dosering gewijzigd worden in 40 mg/kg, eenmaal daags.

SOLACYL 100 %, poeder voor orale oplossing voor kalveren en varkens

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren: ondersteunende behandeling van koorts bij acute aandoening van de luchtwegen, zonodig in combinatie met gerichte therapie (bijvoorbeeld anti-infectieuze therapie).

Varkens: Voor de behandeling van ontsteking, in combinatie met een gelijktijdige antibioticum therapie.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik geen natriumsalicylaten bij pasgeboren dieren of kalveren die jonger zijn dan 2 weken.
Niet gebruiken bij biggen die jonger zijn dan 4 weken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Bij kalveren moet de dosering gewijzigd worden in 40 mg/kg, eenmaal daags.