

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE,
LES DOSAGES DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES, LES
ESPÈCES ANIMALES, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
DANS LES ÉTATS MEMBRES**

Etat membre / EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces	Voie d'administration
Autriche	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
République tchèque	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
l'Estonie	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Finlande	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
France	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Allemagne	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Grèce	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson

Etat membre / EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces	Voie d'administration
Italie	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Italie	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Lettonie	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Pays-Bas	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Slovaquie	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Espagne	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson
Royaume-Uni	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	500 mg/g	Porcs et Poulets	Orale: dans l'eau de boisson

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson chez les porcs et les poulets et noms associés (*voir Annexe I*)

1. Introduction

Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson chez les porcs et les poulets et noms associés (*voir Annexe I*) contient de l'hyclate de doxycycline comme principe actif. Il est indiqué chez les poulets pour diminuer la mortalité, la morbidité et les signes cliniques et pour réduire les lésions dues à la pasteurellose causée par *Pasteurella multocida* ou pour diminuer la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires causées par *Ornithobacterium rhinotracheale*. Deux posologies sont autorisées: 10 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs, pour laquelle le temps d'attente est de 3 jours, et 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs, pour laquelle le temps d'attente est de 12 jours.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM), Eurovet Animal Health BV, a soumis une demande de modification de type II, pour raccourcir le temps d'attente pour la viande et les abats de poulets pour la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs. La modification de type II a fait l'objet d'une procédure (UK/V/xxxx/WS/006) de partage des tâches menée par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage vétérinaire (CMD(v)), conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission, concernant Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson chez les porcs et les poulets (NL/V/0141/001/DC) et Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson chez les porcs et les poulets (UK/V/0349/001/DC). La demande a été soumise au Royaume-Uni en tant qu'État membre de référence et aux pays suivants: Autriche, République tchèque, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Italie, Lettonie, Pays-Bas, Slovaquie et Espagne, en tant qu'États membres concernés. La procédure de partage des tâches a débuté le 6 janvier 2012.

Au cours de la procédure de partage des tâches, un risque potentiel grave pour la santé humaine a été identifié par les Pays-Bas, concernant le temps d'attente approprié pour la viande et les abats de poulets pour la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs.

Cette question était restée en suspens et par conséquent une procédure du CMD(v) au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission, a débuté le 20 août 2012. Comme l'État membre de référence et les États membres concernés n'étaient pas parvenus à un accord concernant la modification, le Royaume-Uni a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission, le 30 octobre 2012.

2. Évaluation des données présentées

Afin de lever les inquiétudes soulevées par les Pays-Bas, le titulaire de l'AMM a été invité à présenter toutes les données disponibles relatives aux résidus pour l'utilisation du produit chez les poulets à la dose de 20 mg/kg de poids corporel, accompagnées d'un commentaire d'expert sur les données et d'une justification du temps d'attente pour la viande chez les poulets. La note explicative actuelle du CVMP concernant la détermination des temps d'attente devait être prise en compte.

Études d'épuisement des résidus

Le titulaire de l'AMM a présenté les données de trois études de la déplétion des résidus.

Les données de déplétion des résidus d'une étude menée en 1993 ont été fournies. Le nombre correct d'animaux a été utilisé et tous les autres détails de l'étude répondaient aux exigences actuelles. Sur la

base des résultats de l'étude, un temps d'attente de 5 jours pour la viande de poulets a été justifié à l'aide de l'approche alternative acceptée par le CVMP. Le principal défaut de l'étude était l'utilisation d'un test microbiologique. Lors de l'utilisation de méthodes d'analyses microbiologiques, les données qu'elles génèrent peuvent servir à étayer une proposition, selon le degré de validation que la méthode a obtenu. De plus, ces études plus anciennes sont remplacées si des données obtenues à l'aide de méthodes analytiques plus modernes et plus précises, basées sur la chromatographie et la spectrométrie de masse, sont disponibles. En outre, le produit à tester et Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson chez les porcs et les poulets sont de composition différente.

Les données d'épuisement des résidus provenant d'une étude menée en 1999 ont été présentées. Le nombre correct d'animaux a été utilisé et tous les autres détails de l'étude répondaient aux exigences actuelles. Les animaux ont reçu la bonne dose et le produit a été administré correctement. Sur la base des résultats, un temps d'attente de 12 jours pour la viande de poulets a été justifié à l'aide de l'approche statistique acceptée par le CVMP.

Les données de déplétion des résidus provenant d'une étude menée en 2011 ont été présentées. L'étude a été menée convenablement et le rapport rédigé correctement. Les animaux ont reçu la bonne dose, le produit a été administré correctement et des nombres suffisants d'animaux ont été utilisés. Les taux des résidus de doxycycline dans le muscle étaient inférieurs à la LMR dans le muscle au-delà de 5 jours après le traitement. Les taux de résidus dans les autres tissus étaient inférieurs à leurs LMR respectives au-delà de 4 jours après le traitement. Sur la base des résultats de cette étude, qui a été évaluée pendant la demande de modification et jugée avoir été réalisée correctement, un temps d'attente de 6 jours pour la viande de poulets a été justifié à l'aide de l'approche alternative acceptée par le CVMP.

Détermination du temps d'attente pour les poulets pour la dose de 20 mg / kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs

Une étude d'épuisement des résidus bien conduite en utilisant le produit réel à la dose maximale et pendant la durée maximale de traitement est considérée comme étant la façon la plus appropriée de générer des données pour déterminer un temps d'attente adapté pour un produit. Dans ce cas particulier, deux études des résidus de 1999 et 2011, menées avec la formulation réelle à la dose recommandée, étaient disponibles. Le CVMP a examiné si les différences dans la façon dont ont été menées les deux dernières études d'épuisement des résidus pouvaient servir à expliquer la disparité observée dans les temps d'attente qui en résultent. Les seules différences significatives entre les modes opératoires des deux études résidaient dans l'âge et le poids des volailles utilisées. Cependant, il ne semble pas que cela puisse justifier le fait que le titulaire de l'AMM ait ignoré l'étude de 1999, car des volailles de différents poids et de différentes races seront traitées par ce produit. En particulier, il n'y a aucune raison de ne pas tenir compte de cette étude étant donné qu'au sein de l'Union européenne, les poulets utilisés pour la production d'aliments peuvent différer considérablement en race, en taille et en âge. En fait, utiliser une variété de poulets de différents âges et poids permettrait d'inclure des races de poulets de chair à croissance à la fois plus rapide et plus lente pour déterminer le temps d'attente pour la viande.

Le titulaire de l'AMM a prétendu que les résultats de l'étude de 2011 étaient en concordance avec ceux de toutes les autres études menées avec des produits similaires et bioéquivalents en Europe au cours des dernières années. Par conséquent, le titulaire de l'AMM propose un temps d'attente de 6 jours pour la viande des poulets pour Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson chez les porcs et les poulets, lorsqu'ils sont traités à la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs. Pour justifier ce chiffre, le titulaire de l'AMM a fait valoir un argument concernant l'alignement du temps d'attente pour le produit faisant l'objet de la discussion sur ceux d'autres produits similaires, aux motifs que la bioéquivalence peut être présumée, car il s'agit d'une solution

orale et le principe actif est totalement dissous lorsqu'il est en solution aqueuse. Toutefois, en raison de la base juridique de la demande de modification examinée, le titulaire de l'AMM avait fourni ses propres données d'épuisement des résidus pour justifier un temps d'attente et seules ces données doivent être prises en compte.

Après examen de toutes les données présentées, le CVMP a jugé que seules les deux dernières études d'épuisement des résidus (de 1999 et 2011) doivent être prises en compte pour établir un temps d'attente pour la viande et les abats de poulets pour une posologie du produit de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs.

Deux options pour déduire un temps d'attente général ont par conséquent été prises en considération :

Option (1) - évaluer chaque étude indépendamment et choisir le temps d'attente le plus long comme temps d'attente général pour le produit, car cela représenterait le scénario du cas le plus défavorable. Comme dans l'étude de 2011, la méthode statistique n'a pas pu être utilisée, un temps d'attente de 6 jours a pu être calculé à l'aide de l'approche alternative. Les données de l'étude de 1999 ont pu être analysées à l'aide de la méthode statistique et ont conduit à un temps d'attente de 12 jours. Cette approche donnerait alors un temps d'attente général de 12 jours.

Option (2) - combiner les données des deux études, car, sous réserve que les études soient de qualité acceptable, deux expériences pourraient donner une meilleure estimation du «vrai» temps d'attente.

Comme l'option des données combinées concernant le muscle consiste à utiliser les valeurs réelles y compris celles inférieures à la limite de quantification, elle donne un temps d'attente pour la viande, dérivé statistiquement, de 9 jours (F-test: $< 0,025$; Cochran: $> 0,05$; Bartlett: $> 0,05$; Shapiro: $> 0,10$). Il n'a pas été possible de calculer le temps d'attente pour la viande à l'aide de l'approche alternative, car un échantillon contenait des taux de résidus atteignant la LMR au dernier point de mesure (8 jours).

Le comité a estimé que la seconde option était la plus appropriée dans ce cas.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Le CVMP a jugé que le titulaire de l'AMM n'a pas fourni une justification solide de la raison pour laquelle les résultats de l'étude de déplétion des résidus de 1999 devraient être ignorés. Les seules différences significatives dans la façon dont ont été menées les études de 1999 et de 2011 résidaient dans l'âge et le poids des volailles utilisées. Il ne semble pas que cela puisse justifier le fait que le titulaire de l'AMM ait ignoré l'étude de 1999, car des volailles de races, de poids et d'âge différents seront traitées par ce produit. En fait, utiliser une variété de poulets de différents âges et poids permettrait d'inclure des races de poulets de chair à croissance à la fois plus rapide et plus lente pour déterminer le temps d'attente pour la viande. Par conséquent, il est estimé que les données de toutes les études disponibles doivent être considérées comme pertinentes et, en tant que telles, doivent être prises en compte. En conclusion, le temps d'attente de 6 jours, proposé par le titulaire de l'AMM, est jugé insuffisant pour assurer la sécurité des consommateurs. Il est recommandé, à la place, un temps d'attente de 9 jours pour la viande et les abats de poulets, après un traitement à la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs. Ce temps d'attente tient compte de toutes les données disponibles et est déterminé à l'aide de la méthode statistique. Ce temps d'attente révisé de 9 jours est jugé approprié pour assurer la sécurité des consommateurs.

4. Procédure de réexamen

À la suite de l'avis du CVMP du 7 mars 2013 recommandant un temps d'attente de 9 jours pour la viande et les abats de poulets après un traitement à la posologie de 20 mg/kg de poids corporel

pendant 4 jours consécutifs, le 22 mars 2013, Eurovet Animal Health BV a notifié à l'Agence son intention de demander un réexamen de l'avis du CVMP. Les motifs détaillés du réexamen ont été soumis le 26 avril 2013.

Les motifs du titulaire de l'AMM pour le réexamen portaient principalement sur le fait que Soludox, en tant que poudre pour une administration orale dans l'eau de boisson, peut être considéré comme étant équivalent à tous les autres médicaments contenant de la doxycycline à utiliser dans l'eau de boisson et que, par conséquent, les temps d'attente plus courts approuvés pour ces produits seraient également appropriés pour Soludox. Le titulaire de l'AMM a argumenté que même si Soludox contient de l'acide tartrique comme stabilisant, alors que toutes les autres poudres de doxycycline contiennent de l'acide citrique, la solubilité de tous les produits est la même et donc la quantité de principe actif dans les tissus des poulets serait la même. De l'avis du titulaire de l'AMM, le pH des solutions d'eau de boisson médicamenteuse dépend principalement de la qualité de l'eau utilisée, alors que la formulation de la poudre, c'est-à-dire la nature de l'acide utilisé comme stabilisant, n'a qu'un effet limité.

Concernant les études d'épuisement des résidus qui ont été présentées, le titulaire de l'AMM n'a pas pu expliquer pourquoi les études donnaient des temps d'attente différents. Il a été argumenté qu'une possibilité susceptible d'expliquer en partie cette différence est le fait que dans l'étude de 1999, la litière n'avait pas été retirée, d'où une recirculation de la doxycycline due au comportement naturel de picotage des poulets. Le résultat final de cette étude était un temps d'attente de 12 jours, tandis que l'étude de 2011 et toutes les autres études pour des produits que le titulaire de l'AMM a considérés comme étant bioéquivalents ont conduit à un temps d'attente plus court. Par conséquent, le titulaire de l'AMM a conclu que l'étude de 1999 ne devait pas être prise en compte et que seuls les résultats de l'étude de 2011 doivent être pris en considération pour la détermination d'un temps d'attente, car ceux-ci correspondent également aux conclusions qui ont été tirées pour d'autres produits commercialisés.

Conclusions du CVMP après le réexamen

Le CVMP a évalué les motifs détaillés de réexamen présentés par Eurovet Animal Health BV concernant les effets de la formulation et les revendications de bioéquivalence, ainsi que les études de déplétion des résidus disponibles.

Le CVMP a convenu qu'il n'y a probablement pas de différence significative de solubilité des produits commercialisés, qu'ils contiennent de l'acide tartrique ou de l'acide citrique. Cependant, l'apparente similitude de solubilité dans l'eau de boisson ne doit pas être comprise comme fournissant un argument pour écarter définitivement un effet de la formulation dû à la présence d'acide tartrique. En raison de la présence d'acide tartrique dans cette formulation, les résultats des deux études des résidus sont considérés comme étant valides pour l'évaluation, pivots et nécessaires dans la détermination d'un temps d'attente.

En ce qui concerne la comparaison avec d'autres poudres à utiliser dans l'eau de boisson contenant de la doxycycline, il n'est pas possible d'extrapoler les propriétés cinétiques de la doxycycline des poudres à utiliser dans l'eau de boisson contenant de la doxycycline et de l'acide citrique à Soludox. Dans ce cas, lorsque qu'un produit contenant de l'acide tartrique est comparé à un autre contenant de l'acide citrique, et qu'un effet de la formulation ne peut être exclu du fait de l'impact inconnu de l'acide tartrique sur l'intestin, la bioéquivalence devrait être établie à l'aide d'études *in vivo*.

Les arguments présentés en ce qui concerne l'absence d'effet de la formulation et la bioéquivalence n'étant pas jugés concluants, le temps d'attente doit être fondé sur l'évaluation des études de déplétion des résidus.

Deux études de déplétion des résidus, une de 1999 et une de 2011, ont été considérées par le CVMP comme fournissant des données adéquates, à partir desquelles un temps d'attente peut être

déterminé. Le titulaire de l'AMM n'a pas pu présenter une justification scientifique solide pour le fait d'avoir écarté les résultats de l'étude de 1999 et d'avoir pris en compte uniquement l'étude la plus récente.

Après examen de la documentation présentée par le titulaire de l'AMM, le CVMP a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de raisons scientifiques de revoir ses conclusions du 7 mars 2013, qui recommandaient un temps d'attente de 9 jours pour les poulets pour la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le CVMP a examiné toutes les données disponibles soumises par le titulaire de l'AMM pour justifier le temps d'attente pour la viande et les abats de poulets traités à la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs;
- le CVMP, sur la base des données de déplétion des résidus disponibles, a estimé que le temps d'attente doit être établi à 9 jours pour la viande et les abats de poulets traités à la posologie de 20 mg/kg de poids corporel pendant 4 jours consécutifs,

le CVMP a recommandé l'acceptation de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs et les poulets (NL/V/0141/001/DC) et Soludox 500 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs et les poulets (UK/V/0349/001/DC), conformément aux modifications recommandées dans les rubriques correspondantes des informations sur le produit telles qu'elles figurent dans l'Annexe III.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, TEXTE D'ETIQUETTE, NOTICE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT:

4.11 Temps d'attente

.....

Poulets:

.....

- Viande et abats: 9 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

.....

TEXTE D'ETIQUETTE:

8. TEMPS D'ATTENTE

.....

Poulets:

.....

- Viande et abats: 9 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

.....

NOTICE:

10. TEMPS D'ATTENTE

.....

Poulets:

.....

- Viande et abats: 9 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

.....