

Dodatak I

Navođenje naziva, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskog proizvoda, životinjskih vrsta, načina primjene, nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN	Farmaceutskog oblika	Jačine	Životinjskih vrsta	Načina primjene
Austrija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Češka	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Estonija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Finska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Francuska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Njemačka	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Grčka	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN	Farmaceutskog oblika	Jačine	Životinjskih vrsta	Načina primjene
Italija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Italija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Acquadox 500 mg/g polvere da somministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Letonija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Nizozemska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Slovačka	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Španjolska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće
Ujedinjeno Kraljevstvo	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Prašak za uporabu u vodi za piće	500 mg/g	Svinje i kokoši	Oralno: u vodi za piće

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Konačan sažetak znanstvene evaluacije praška Soludox 500 mg / g za uporabu u vodi za piće za svinje i piliće i povezane nazive (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi za piće za svinje i piliće te povezane nazive (vidjeti Dodatak I) sadrži doksiciklin hiklat kao djelatnu tvar. Prašak Soludox namijenjen je za uporabu kod pilića sa ciljem smanjivanja smrtnosti, morbiditeta i kliničkih znakova te smanjivanje lezija izazvanih pasterelozom uzrokovanom bakterijom *pasteurella multocida* ili sa ciljem smanjivanja morbiditeta i lezija kod respiratornih infekcija uzrokovanih bakterijom *ornithobacterium rhinotracheale*. Predviđene su dvije odobrene doze: 10 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana. U slučaju ove doze, karenција iznosi 3 dana. Druga odobrena doza je 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana. U slučaju ove doze karenција iznosi 12 dana.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, društvo Eurovet Animal Health BV, podnio je zahtjev za izmjenu tipa II u vezi sa skraćivanjem karencije za pileće meso i iznutrice u slučaju doze od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana. Izmjena tipa II bila je predmetom postupka podjele rada (UK/V/xxxx/WS/006) provedenog od strane Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za veterinarsko-medicinske proizvode (CMD(v)) sukladno članku 20. Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008, kojim su obuhvaćeni prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi za piće za svinje i piliće (NL/V/0141/001/DC) i prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi za piće za svinje i piliće (UK/V/0349/001/DC). Zahtjev je podnijen u Ujedinjenom Kraljevstvu kao referentnoj državi članici, te u Austriji, Češkoj Republici, Estoniji, Finskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Italiji, Latviji, Nizozemskoj, Slovačkoj i Španjolskoj kao dotičnim državama članicama. Postupak podjele rada započeo je dana 6. siječnja 2012. godine.

Tijekom postupka podjele rada, Nizozemska je utvrdila potencijalno ozbiljan rizik za ljudsko zdravlje u vezi s odgovarajućom karencijom za pileće meso i iznutrice u slučaju doze od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana.

Ovo je pitanje ostalo neriješeno, te je stoga dana 20. kolovoza 2012. godine CMD(v) započeo postupak sukladno članku 13. (2.) Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008. S obzirom da referentna država članica i dotične države članice nisu uspjele postići dogovor vezan uz izmjenu, dana 30. listopada 2012. godine Ujedinjeno Kraljevstvo pokrenulo je postupak upućivanja sukladno članku 13. (2.) Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008.

2. Ocjena dostavljenih podataka

Sa ciljem uklanjanja zabrinutosti koju je izrazila Nizozemska, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo je da dostavi sve dostupne podatke o ostacima tvari (reziduama) za uporabu proizvoda kod pilića pri dozi od 20 mg/kg tjelesne mase, zajedno sa stručnim komentarima podataka i obrazloženjem karencije za pileće meso. U obzir su morale biti uzete aktualne smjernice za utvrđivanje karencije CVMP-a.

Ispitivanja deplecije rezidua

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je podatke tri ispitivanja deplecije rezidua.

Dostavljeni su podaci ispitivanja deplecije rezidua provedenog 1993. godine. Korišten je ispravan broj životinja i sve ostale pojedinosti ispitivanja bile su u skladu s aktualnim zahtjevima. Na temelju rezultata ispitivanja, potvrđena je karenција za pileće meso u trajanju od 5 dana primjenom

alternativnog pristupa prihvaćenog od strane CVMP-a. Glavni nedostatak ispitivanja bila je uporaba mikrobiološke analize. Prilikom korištenja mikrobioloških metoda analize, podaci koje ove metode generiraju mogu se koristiti za potkrjepljivanje prijedloga ovisno o tome koliko je dobro metoda validirana. Nadalje, ove starije metode postaju bespredmetne, ako su dostupni podaci prikupljeni aktualnijim i preciznijim metodama temeljenim na kromatografiji i spektroskopiji mase. Osim toga, testni proizvod i prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi za piće za svinje i piliće imaju različiti sastav.

Dostavljeni su podaci deplecije rezidua prikupljeni ispitivanjem provedenim 1999. godine. Korišten je ispravan broj životinja i svi ostali detalji ispitivanja bili su u skladu s aktualnim zahtjevima. Životinjama je dana ispravna doza i proizvod je ispravno dan. Na temelju rezultata, karenција za pileće meso iznosi 12 dana, što je potvrđeno primjenom statističkog pristupa prihvaćenog od strane CVMP-a.

Dostavljeni su podaci deplecije rezidua prikupljeni ispitivanjem provedenim 2011. godine. Ispitivanje je dobro provedeno te su podnijeti valjani izvještaji. Životinjama je dana ispravna doza i proizvod je ispravno dan, te je korišten dovoljan broj životinja. Razine rezidua doksiciklina u mišićima bile su niže od maksimalne razine rezidua (MRL) u mišićima od petog dana nadalje. Razine rezidua u ostalim tkivima bile su ispod njihovih dotičnih maksimalnih razina rezidua od četvrtog dana nadalje. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, koje je ocijenjeno tijekom prijave izmjene i smatralo se primjereno provedeno, karenција za pileće meso u trajanju od 6 dana potvrđena je primjenom statističkog pristupa prihvaćenog od strane CVMP-a.

Utvrđivanje karencije za piliće za dozu od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana

Dobro provedeno ispitivanje deplecije rezidua uporabom stvarnog proizvoda pri maksimalnoj dozi za maksimalno trajanje liječenja smatra se najprimjerenijim načinom za generiranje podataka za utvrđivanje prikladne karencije za proizvod. U ovom predmetnom slučaju, dostupna su dva ispitivanja rezidua iz 1999. godine i 2011. godine, u kojima je korištena stvarna formulacija u preporučenoj dozi. CVMP je razmatrao mogu li razlike u provođenju ispitivanja između posljednja dva ispitivanja deplecije rezidua poslužiti kao pojašnjenje dispariteta uočenog u rezultirajućim karencijama. Jedine značajne razlike u provođenju dva ispitivanja bile su starost i masa korištenih ptica. No, ne smatra se da se ove razlike mogu uzeti kao temelj za neuvažavanje ispitivanja provedenog 1999. godine od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet, s obzirom da će ptice različitih masa i različitih pasmina biti liječene ovim proizvodom. Posebice, ne postoji razlog da se ne uvaži ovo ispitivanje s obzirom da se, unutar Europske unije, pilići korišteni za proizvodnju hrane mogu uvelike razlikovati prema pasmini, veličini i dobi. Naime, korištenjem pilića različite dobi i mase dozvolilo bi se uključivanje brže i sporije rastućih brojerskih pasmina u derivaciju karencije za meso.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tvrdio je da su rezultati ispitivanja provedenog 2011. godine u skladu sa svim ostalim ispitivanjima sličnih i biološki ekvivalentnih proizvoda provedenim u Europi posljednjih godina. Rezultat toga je preporuka nositelja odobrenja za stavljanje u promet da karenција za meso iznosi 6 dana kod pilića za prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi za piće za svinje i piliće prilikom liječenja dozom od 20 mg/kg kroz 4 uzastopna dana. U potvrdu istog naveden je argument u vezi s usklađivanjem razdoblja karencije za predmetni proizvod s razdobljima za slične proizvode uz obrazloženje da se biološka ekvivalentnost može pretpostaviti s obzirom da je to oralna otopina, te da je djelatna tvar u potpunosti topljiva u vodenoj otopini. No, zbog pravnih temelja za predmetnu prijavu izmjene, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je svoje vlastite podatke za depleciju rezidua u potvrdu razdoblja karencije tako da se samo ovi podaci smiju uzeti u razmatranje.

Po pregledu svih dostavljenih podataka, CVMP je zaključio da se samo dva posljednja ispitivanja (iz 1999. i 2011. godine) mogu uzeti u razmatranje da bi se utvrdila karenција za pileće meso i iznutrice pri dozi od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana.

Stoga su uzete u razmatranje dvije opcije za izvođenje konačne karencije:

Opcija (1.) – evaluacija svakog ispitivanja pojedinačno i odabir dulje karencije kao konačnog razdoblja karencije za proizvod budući da ovo razdoblje predstavlja najgori mogući scenarij. S obzirom da u ispitivanju provedenom 2011. godine nije mogla biti primijenjena statistička metoda, karencija od 6 dana može se izračunati uz primjenu alternativnog pristupa. Podaci ispitivanja provedenog 1999. godine mogu biti analizirani pomoću statističkog pristupa, na temelju kojeg je dobivena karencija od 12 dana. Ovaj bi pristup rezultirao konačnom karencijom od 12 dana.

Opcija (2.) - objedinjavanje podataka oba ispitivanja budući da dva eksperimenta mogu rezultirati boljom procjenom „prave“ karencije, pod uvjetom da su ispitivanja prihvatljive kvalitete.

Objedinjavanjem podataka za mišiće uz primjenu stvarnih vrijednosti, uključujući i one ispod ograničenja kvantifikacije, dobivena je statistički izračunata karencija za meso u trajanju od 9 dana (F-test: <0.025 ; Cochran: >0.05 ; Bartlett: >0.05 ; Shapiro: >0.10). Nije bilo moguće izračunati karenciju za meso uz primjenu alternativnog pristupa s obzirom da je jedan uzorak sadržavao razine rezidua u razini MRL-a u posljednjoj vremenskoj točki (8 dana).

Odbor je mišljenja da je drugi pristup najprimjereniji u ovom slučaju.

3. Procjena koristi i rizika

CVMP je mišljenja da nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio utemeljeno obrazloženje u vezi s razlogom za neuvažavanje rezultata ispitivanja deplecije rezidua iz 1999. godine. Jedine značajne razlike između ispitivanja provedenih 1999. godine i 2011. godine odnosile su se na dob i masu korištenih ptica. Smatra se da ove razlike ne mogu ići u prilog neuvažavanju ispitivanja iz 1999. godine od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet, s obzirom da će ptice različitih pasmina, mase i starosti biti liječene ovim proizvodom. Naime, uporabom cijelog raspona pilića različite dobi i mase omogućuje se uključivanje brže i sporije rastućih bojlerskih pasmina u derivaciju karencije za meso. Stoga je zaključeno da se podaci svih dostupnih ispitivanja moraju smatrati relevantnima te kao takvi moraju biti uzeti u obzir. Slijedom navedenog, karencija od 6 dana, koju predlaže nositelj odobrenja za stavljanje u promet, smatra se neprimjerenom za osiguravanje sigurnosti potrošača. Umjesto navedenog razdoblja, nakon doze od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana preporuča se razdoblje karencije za pileće meso i iznutrice u trajanju od 9 dana. Ova karencija uzima u obzir sve dostupne podatke i određena je uz primjenu statističkog pristupa. Ovo revidirano razdoblje karencije od 9 dana smatra se odgovarajućim kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

4. Postupak ponovnog ispitivanja

Nakon donošenja mišljenja CVMP-a od 7. ožujka 2013., kojim se preporuča karencija za pileće meso i iznutrice u trajanju od 9 dana nakon doze od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana, dana 22. ožujka 2013. godine društvo Eurovet Animal Health BV obavijestilo je Agenciju o svojoj namjeri podnošenja zahtjeva za ponovno ispitivanje mišljenja CVMP-a. Detaljno obrazloženja za ponovno ispitivanje dostavljeno je dana 26. travnja 2013. godine.

Obrazloženje za ponovno ispitivanje od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet usredotočeno je na činjenicu da se Soludox, kao prašak za oralno davanje putem vode za piće, može smatrati biološkim ekvivalentom svih ostalih proizvoda koji sadrže doksiciklin, a koji se koriste u vodi za piće, te bi stoga kraća karencija odobrena za ove proizvode bila primjerena i za Soludox. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet argumentirao je da iako Soludox sadrži tartarnu kiselinu kao stabilizator, dok je kod ostalih prašaka koji također sadrže doksiciklin upotrijebljena limunska kiselina, topljivost svih proizvoda je jednaka, te bi stoga količina djelatne tvari u tkivu pilića bila jednaka. Nositelj odobrenja

za stavljanje u promet mišljenja je da pH vrijednost otopina voda za piće koje sadrže veterinarsko-medicinski proizvod uvelike ovisi o kvaliteti korištene vode, dok formulacija praška, odnosno kiselina koja se koristi kao stabilizator ima samo ograničeni učinak.

Vezano uz dostavljena ispitivanja deplecije rezidua, nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije mogao objasniti zašto su u ispitivanjima dobivene različite karencije. Navedena je jedna od mogućnosti koja bi djelomično mogla objasniti ovu razliku, a to je činjenica da u ispitivanju provedenom 1999. godine nije uklonjena stelja, što je uzrokovalo ponovnu cirkulaciju doksiciklina kroz prirodno ponašanje pilića, odnosno kljućanje. Konačan rezultat ovog ispitivanja bila je karencija u trajanju od 12 dana, pri čemu ispitivanje iz 2011. godine kao i sva ostala ispitivanja za proizvode, koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet smatrao biološkim ekvivalentima, navode kraće karencije. Stoga, nositelj odobrenja za stavljanje u promet zaključuje da ispitivanje provedeno 1999. godine valja zanemariti, te da se samo rezultati iz 2011. godine moraju uzeti u obzir pri utvrđivanju karencije, s obzirom da isti odgovaraju zaključcima donesenima u odnosu na proizvode stavljene u promet.

Zaključci CVMP-a nakon ponovnog ispitivanja

CVMP je ocijenio detaljne razloge za ponovno ispitivanje koje je dostavilo društvo Eurovet Animal Health BV u vezi s tvrdnjama vezanima za djelovanje formulacije i biološku ekvivalentnost, te u vezi s dostupnim ispitivanjima deplecije rezidua.

CVMP se složio da vjerojatno nema značajnih razlika u topljivosti proizvoda dostupnih na tržištu bez obzira sadrže li tartarnu ili limunsku kiselinu. No, očita sličnost u topljivosti u vodi za piće ne može se smatrati argumentom za konačno isključenje učinka formulacije zbog prisutnosti tartarne kiseline. S obzirom na prisutnost tartarne kiseline u ovoj formulaciji, rezultati ova dva ispitivanja rezidua smatraju se valjanima za ocjenjivanje, temeljnim i neophodnima za određivanje karencije.

Vezano uz usporedbu ostalih prašaka za uporabu u vodi za piće koji sadrže doksiciklin, nije moguće ekstrapolirati kinetiku doksiciklina od prašaka koji se koriste u vodi za piće koja sadrži doksiciklin i limunsku kiselinu u odnosu na Soludox. U ovom slučaju, kada je napravljena usporedba između proizvoda koji sadrže tartarnu kiselinu i ostalih proizvoda koji sadrže limunsku kiselinu, te kada nije moguće isključiti djelotvornost formulacije zbog nepoznatog učinka tartarne kiseline u debelom crijevu, biološka ekvivalentnost morala bi se ustvrditi na temelju *in vivo* ispitivanja.

S obzirom da se argumenti dostavljeni u vezi s manjkom djelotvornosti formulacije i biološkom ekvivalentnošću ne smatraju uvjerljivima, karencija se mora temeljiti na ocijeni ispitivanja deplecije rezidua.

CVMP je mišljenja da dva ispitivanja deplecije rezidua, jedno provedeno 1999. godine i jedno provedeno 2011. godine, pružaju dostatne podatke, na temelju kojih se može zaključiti karencija. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije bio u stanju dostaviti utemeljeno znanstveno opravdanje za neuvažavanje rezultata ispitivanja iz 1999. godine te uzimanje samo u obzir posljednjeg ispitivanja.

Nakon pregleda dokumentacije koju je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, CVMP je zaključio da ne postoji dovoljno znanstvenih temelja za reviziju vlastitog zaključka od dana 7. ožujka 2013. godine, kojim se preporuča karencija u trajanju od 9 dana za piliće za dozu od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana.

Osnove za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Budući da

- CVMP je pregledao sve dostupne podatke dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavljene u potkrjepu karencije za pileće meso i iznutrice pri dozi od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana;
- CVMP je na temelju dostupnih podataka za depleciju rezidua utvrdio da karenција od 9 dana mora biti određena za pileće meso i iznutrice pri dozi od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 4 uzastopna dana;

CVMP je preporučio odobravanje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet za prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi a piće za svinje i piliće (NL/V/0141/001/DC) i prašak Soludox 500 mg/g za uporabu u vodi a piće za svinje i piliće (UK/V/0349/001/DC) u skladu s preporučenim izmjenama u relevantnim odjeljcima informacija o proizvodu kako je navedeno u Dodatku III.

Dodatak III

Sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku

Sažetak opisa svojstava lijeka:

4.11 Karenca

.....

Kokoši:

.....

- Meso i iznutrice: 9 dana, nakon doze od 20 mg/kg tjelesne mase tijekom 4 dana.

.....

Označavanje:

8. KARENCA

.....

Kokoši:

.....

- Meso i iznutrice: 9 dana, nakon doze od 20 mg/kg tjelesne mase tijekom 4 dana.

.....

Uputa o lijeku:

10. KARENCA

.....

Kokoši:

.....

- Meso i iznutrice: 9 dana, nakon doze od 20 mg/kg tjelesne mase tijekom 4 dana.

.....