

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN
HET GENEESMIDDEL VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK,
DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE
LIDSTAAT**

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN	Pharmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Tsjechië	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Estland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Finland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Frankrijk	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Duitsland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Griekenland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN	Pharmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Italië	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Italië	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Letland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Nederland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Slowakije	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošipané	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Spanje	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater
Groot Britannië	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Poeder voor toediening via het drinkwater	500 mg/g	Varken en kip	Oraal: via het drinkwater

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Soludox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater van varkens en kippen en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Soludox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater van varkens en kippen en verwante namen (zie bijlage I) bevat doxycyclinehydraat als werkzame stof. Soludox is bij kippen geïndiceerd voor reductie van sterfte, ziekte en klinische symptomen alsook reductie van laesies ten gevolge van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of voor reductie van ziekte en laesies bij respiratoire infecties veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale*. Er zijn twee goedgekeurde doseringen: 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen met een wachttijd van drie dagen en 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen met een wachttijd van twaalf dagen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Eurovet Animal Health BV, heeft een aanvraag ingediend voor een type II-wijziging, waarin de wachttijd voor kippenvlees en slachtafval bij de dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen wordt verkort. De type II-wijziging werd door de diergeneeskundige Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (CMD(v)) onderworpen aan een werkverdelingsprocedure (UK/V/xxxx/WS/006) overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie betreffende Soludox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater van varkens en kippen (NL/V/0141/001/DC) en Soludox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater van varkens en kippen (UK/V/0349/001/DC). De aanvraag werd ingediend namens het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat en namens Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Letland, Nederland, Oostenrijk, Slowakije, Spanje en Tsjechië als betrokken lidstaten. De werkverdelingsprocedure werd op 6 januari 2012 ingeleid.

Tijdens de werkverdelingsprocedure werd door Nederland een potentieel ernstig risico voor de gezondheid van de mens geïdentificeerd met betrekking tot de wachttijd voor kippenvlees en slachtafval bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen.

De kwestie werd niet opgelost en daarom werd op 20 augustus 2012 een CMD(v)-procedure overeenkomstig artikel 13, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie ingeleid. Toen bleek dat de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming konden komen over de wijziging, heeft het Verenigd Koninkrijk een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 13, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie in gang gezet.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

Om de zorgen die door Nederland waren geuit nader te kunnen bestuderen, werd de vergunninghouder gevraagd om alle beschikbare gegevens te overleggen over de residuen na gebruik van het product bij kippen in een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht, samen met een deskundigenoordeel over de gegevens en een onderbouwing van de wachttijd voor kippen. Hierbij moest rekening gehouden worden met het huidige CVMP-richtsnoer voor de vaststelling van wachttijden.

Residuepletieonderzoeken

De vergunninghouder heeft gegevens ingediend uit drie residuepletieonderzoeken.

Gegevens uit een residuepletieonderzoek dat verricht werd in 1993: in dit onderzoek was het juiste aantal dieren gebruikt en alle andere onderdelen van het onderzoek waren in overeenstemming met de huidige vereisten. Op grond van de onderzoeksresultaten was een wachttijd van vijf dagen voor

kippenvlees gerechtvaardigd volgens de door het CVMP geaccepteerde alternatieve benadering. De belangrijkste tekortkoming van het onderzoek was dat er een microbiologische test gebruikt werd. Gegevens die gegenereerd worden met microbiologische analysemethoden kunnen gebruikt worden als onderbouwing van een voorstel, maar de mate waarin hangt af van een goede validatie van de methode. Bovendien worden deze oudere onderzoeken vaak terzijde geschoven als er gegevens beschikbaar zijn uit recenter en nauwkeuriger onderzoek op basis van chromatografie en massaspectrometrie. Daar komt bij dat het testproduct en Soludox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen verschillend van samenstelling zijn.

Residuepletiegegevens uit een onderzoek dat verricht werd in 1999: in dit onderzoek was het juiste aantal dieren gebruikt en alle andere onderdelen van het onderzoek waren in overeenstemming met de huidige vereisten. De dieren hadden de juiste dosis gekregen en het product was op de juiste wijze toegediend. Op grond van de onderzoeksresultaten was een wachttijd van twaalf dagen voor kippenvlees gerechtvaardigd volgens de door het CVMP geaccepteerde statistische benadering.

Residuepletiegegevens uit een onderzoek dat verricht werd in 2011: het onderzoek was goed uitgevoerd en goed gerapporteerd. De dieren hadden de juiste dosis gekregen en het product was op de juiste wijze toegediend. Het gebruikte aantal dieren was voldoende. De residuniveaus van doxycycline in spierweefsel lagen na vijf dagen onder de maximumwaarde voor residuen in spieren. De residuniveaus in de andere weefsels lagen na vier dagen onder hun respectieve maximumwaarden voor residuen. Uit de gegevens van dit onderzoek, dat beoordeeld was tijdens de wijzigingsaanvraag en waarvan de uitvoering correct was bevonden, bleek dat een wachttijd van zes dagen voor kippenvlees gerechtvaardigd was volgens de door het CVMP geaccepteerde alternatieve benadering.

Vaststelling van de wachttijd voor kippen bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen

Een goed uitgevoerd onderzoek naar residuepletie met het huidige product in de maximale dosering gedurende de maximale behandelingsduur wordt beschouwd als de beste manier om gegevens te verkrijgen waaruit een geschikte wachttijd voor het product afgeleid kan worden. In dit geval waren twee residuonderzoeken (uit 1999 en 2011) beschikbaar, waarin de huidige formulering in de aanbevolen dosering gebruikt werd. Het CVMP heeft overwogen of de verschillen in uitvoering tussen deze laatste twee residuonderzoeken een verklaring kunnen vormen voor de waargenomen verschillen in de resulterende wachttijden. De enige significante verschillen in de uitvoering van de beide onderzoeken waren de leeftijd en het gewicht van de gebruikte vogels. Men was echter van mening dat dit voor de vergunninghouder geen reden kon zijn om de onderzoeksresultaten uit 1999 te negeren, aangezien er vogels van verschillend gewicht en ras met dit product behandeld zullen worden. Vooral ook omdat er binnen de Europese Unie grote verschillen zijn in ras, grootte en leeftijd van de kippen voor de voedselproductie. Door gebruik van kippen van verschillende leeftijden en gewichten, kunnen de sneller en de langzamer groeiende vleeskippen beide worden betrokken bij de berekening van de wachttijd voor kippenvlees.

De vergunninghouder stelde dat de bevindingen uit het onderzoek van 2011 in lijn waren met alle andere, recente Europese onderzoeken met vergelijkbare en bio-equivalente producten. Daarom stelt de vergunninghouder voor om de wachttijd voor Soludox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen vast te stellen op zes dagen voor een dosering van 20 mg/kg gedurende vier opeenvolgende dagen. Ter ondersteuning van dit voorstel werd een argument aangevoerd voor het afstemmen van de wachttijd voor het desbetreffende product op die voor vergelijkbare producten. Volgens de vergunninghouder kan men ervan uitgaan dat het product bio-equivalent is omdat het een oplossing voor oraal gebruik is met een werkzame stof die volledig oplosbaar is in een waterig oplosmiddel. Om juridische redenen had de vergunninghouder echter bij de desbetreffende

wijzigingsaanvraag zijn eigen residudepletiegegevens ingebracht ter onderbouwing van een wachttijd; alleen deze gegevens kunnen beoordeeld worden.

Na bestudering van alle ingediende gegevens was het CVMP van mening dat alleen de laatste twee residudepletieonderzoeken (van 1999 en 2011) gebruikt kunnen worden om een wachttijd vast te stellen voor kippenvlees en slachtafval bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen.

Twee mogelijkheden voor het afleiden van een algemene wachttijd werden in overweging genomen:

(1) - beoordeel beide onderzoeken onafhankelijk van elkaar en kies daarna de langere wachttijd als algemene wachttijd voor het product; hier wordt immers uitgegaan van het worstcasescenario. Omdat de statistische methode in het onderzoek van 2011 niet gebruikt kon worden, werd via de alternatieve benadering een wachttijd van zes dagen berekend. De gegevens uit het onderzoek van 1999 konden wel statistisch geanalyseerd worden, met een wachttijd van twaalf dagen als uitkomst. Uit de statistische benadering volgt een algemene wachttijd van twaalf dagen.

(2) - combineer de gegevens van de twee onderzoeken, mits deze van aanvaardbare kwaliteit zijn. Met een combinatie van twee experimenten kan men mogelijk een betere schatting maken van de 'reële' wachttijd.

Bij combinatie van alle spierwaarden, met inbegrip van de waarden onder de kwantificatielimiet, wordt na statistische analyse een wachttijd voor vlees van negen dagen verkregen (F-test: $<0,025$; Cochran: $>0,05$; Bartlett: $>0,05$; Shapiro: $>0,10$). Het was niet mogelijk om de wachttijd voor vlees te berekenen via de alternatieve benadering, omdat een van de monsters op het laatste tijdstip (acht dagen) residuniveaus op het niveau van de maximumwaarde voor residuen bevatte.

Het Comité was van mening dat de tweede benadering in dit geval de meest geschikte was.

3. Baten-risicobeoordeling

Het CVMP is van mening dat de vergunninghouder niet afdoende heeft verklaard waarom de bevindingen uit het residudepletieonderzoek van 1999 genegeerd moeten worden. De enige significante verschillen in de uitvoering van de onderzoeken van 1999 en 2011 waren de leeftijd en het gewicht van de gebruikte vogels. Men was echter van mening dat dit voor de vergunninghouder geen reden mag zijn om de onderzoeksresultaten uit 1999 te negeren, aangezien er vogels van verschillend ras, gewicht en leeftijd met dit product behandeld zullen worden. Door gebruik van kippen van verschillende leeftijden en gewichten, kunnen de sneller en de langzamer groeiende vleeskippen beide worden betrokken bij de berekening van de wachttijd voor kippenvlees. Daarom werd besloten dat de gegevens uit alle beschikbare onderzoeken relevant zijn en betrokken moeten worden bij de vaststelling van de wachttijd. Dit houdt in dat een wachttijd van zes dagen, zoals voorgesteld door de vergunninghouder, onvoldoende wordt geacht om de consumentenveiligheid te garanderen. In plaats daarvan wordt een wachttijd van negen dagen aanbevolen voor kippenvlees en slachtafval voor de dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen. Deze wachttijd houdt rekening met alle beschikbare gegevens en is vastgesteld via de statistische benadering. Deze herziene wachttijd van negen dagen wordt voldoende geacht om de consumentenveiligheid te garanderen.

4. Heroverwegingsprocedure

Na het CVMP-advies van 7 maart 2013 waarin een wachttijd van negen dagen voor kippenvlees en slachtafval voor de dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen werd aanbevolen, heeft Eurovet Animal Health BV het Agentschap in kennis gesteld van zijn

voornemen om een heroverweging van het CVMP-advies aan te vragen. De gedetailleerde redenen voor heroverweging werden op 26 april 2013 ingediend.

De door de vergunninghouder aangevoerde redenen voor heroverweging hielden vooral verband met het feit dat Soludox, als poeder voor orale toediening via het drinkwater, bio-equivalent kan worden geacht aan alle andere producten die doxycycline voor gebruik in drinkwater bevatten en dat daarom de goedgekeurde kortere wachttijden voor die producten ook van toepassing zouden moeten zijn voor Soludox. De vergunninghouder stelde dat, hoewel Soludox als stabilisator tartaarzuur bevat terwijl andere doxycyclinepoeders citroenzuur bevatten, de oplosbaarheid van alle producten gelijk is en dat daarom de hoeveelheden werkzame stof in de weefsels van kippen gelijk zijn. Volgens de vergunninghouder is de pH van het behandelde drinkwater vooral afhankelijk van de kwaliteit van het gebruikte water, terwijl de formulering van het poeder, dat wil zeggen welk zuur gebruikt wordt als stabilisator, slechts een beperkt effect heeft.

Wat betreft de ingediende residudepletieonderzoeken kon de vergunninghouder niet verklaren waarom de onderzoeken verschillende wachttijden als resultaat opleverden. Een gedeeltelijke verklaring voor dit verschil is mogelijk het feit dat in het onderzoek van 1999 het strooisel niet verwijderd werd; dit kan hebben geleid tot een hercirculatie van doxycycline via het natuurlijke pikgedrag van de kippen. Het eindresultaat van dat onderzoek was een wachttijd van twaalf dagen, terwijl de wachttijden in het onderzoek van 2011 en alle andere onderzoeken met producten die volgens de vergunninghouder bio-equivalent zijn, korter waren. Daarom was de vergunninghouder van mening dat het onderzoek van 1999 genegeerd moest worden en werden alleen de resultaten van het onderzoek 2011 gebruikt voor het vaststellen van de wachttijd, ook omdat deze overeenkomen met de uitkomsten voor andere producten die op de markt zijn.

Conclusies van het CVMP na heroverweging

Het CVMP beoordeelde de gedetailleerde redenen voor heroverweging met betrekking tot de effecten van de formulering en de bio-equivalentieclaims, zoals gepresenteerd door Eurovet Animal Health BV, en ook de beschikbare residudepletieonderzoeken.

Het CVMP was met de vergunninghouder van mening dat er waarschijnlijk geen significant verschil is in de oplosbaarheid van de producten op de markt, ongeacht of zij tartaarzuur of citroenzuur bevatten. De gelijke oplosbaarheid in drinkwater mag echter niet gebruikt worden als argument om een formuleringseffect door de aanwezigheid van tartaarzuur definitief uit te sluiten. Vanwege de aanwezigheid van tartaarzuur in deze formulering worden de resultaten van de twee residuonderzoeken voldoende bevonden voor beoordeling en pivotaal en noodzakelijk voor het vaststellen van een wachttijd.

Wat betreft de vergelijking met andere doxycyclinehoudende poeders voor gebruik in drinkwater: het is niet mogelijk om de kinetiek van doxycycline te extrapoleren van poeders voor gebruik in drinkwater die doxycycline en citroenzuur bevatten naar Soludox. In dit geval waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen een product dat tartaarzuur bevat en een product dat citroenzuur bevat en een formuleringseffect niet kan worden uitgesloten omdat de invloed van tartaarzuur op de darm niet bekend is, zou de bio-equivalentie moeten worden vastgesteld door onderzoek *in vivo*.

Omdat de gepresenteerde argumenten met betrekking tot de afwezigheid van een formuleringseffect en de bio-equivalentie niet overtuigend worden geacht, dient de wachttijd gebaseerd te worden op de beoordeling van de residudepletieonderzoeken.

De twee residudepletieonderzoeken, een uit 1999 en een uit 2011, hebben volgens het CVMP voldoende gegevens opgeleverd om een wachttijd vast te stellen. De vergunninghouder kon geen overtuigende wetenschappelijke redenen aanvoeren om het onderzoeksresultaat uit 1999 te negeren en alleen het meest recente onderzoek in aanmerking te nemen.

Na bestudering van de door de vergunninghouder ingediende documentatie was het CVMP van mening dat er niet voldoende wetenschappelijke redenen zijn voor herziening van het advies van 7 maart 2013, waarin een wachttijd werd aanbevolen van negen dagen voor kippen bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het CVMP alle beschikbare gegevens heeft beoordeeld die door de vergunninghouder waren ingediend als onderbouwing van de wachttijd voor kippenvlees en slachtafval bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen;
- het CVMP op grond van de beschikbare gegevens over residudepletie een wachttijd van negen dagen heeft aanbevolen voor kippenvlees en slachtafval bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende vier opeenvolgende dagen;

adviseert het CVMP in te stemmen met de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen voor Soludox 500 mg/kg poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen (NL/V/0141/001/DC) en Soludox 500 mg poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen (UK/V/0349/001/DC) overeenkomstig de aanbevolen wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie, zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING, BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN:

4.11 Wachttermijn

.....

Kippen:

.....

- (Orgaan)vlees: 9 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

.....

ETIKETTERING:

8. WACHTTERMIJN

.....

Kippen:

.....

- (Orgaan)vlees: 9 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

.....

BIJSLUITER:

10. WACHTTERMIJN

.....

Kippen:

.....

- (Orgaan)vlees: 9 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

.....