

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA
ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, ŽIVALSKIH VRST,
POTI UPORABE IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica/EGP	Imetnik dovoljenja za promet	Izmišljeno ime	INN	Farmaceutska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Poti Uporabe
Avstrija	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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Češka republika	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Estoniji	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Finsko	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Francija	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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Nemčija	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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Grčija	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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo

Država članica/EGP	I metnik dovoljenja za promet	Izmišljeno ime	INN	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Poti Uporabe
Italija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Italija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Latvija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Slovaška	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nizozemska	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Španija	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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo
Združeno kraljestvo	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	prašek za uporabo v pitni vodi	500 mg/g	Prašiči in piščanci	Peroralno: v pitno vodo

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Soludox 500 mg / g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance ter povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance ter povezana imena (glejte Prilogo I) vsebujejo zdravilno učinkovino doksiciklin hiklat. Zdravilo je indicirano za uporabo pri piščancih za zmanjšanje smrtnosti, obolevnosti in kliničnih znakov ter za zmanjšanje lezij, ki so posledica pastereloze, ki jo povzroča bakterija *Pasteurella multocida*, ali za zmanjšanje obolevnosti in lezij pri okužbah dihal, ki jih povzroča bakterija *Ornithobacterium rhinotracheale*. Odobrena sta dva odmerka: 10 mg/kg telesne mase 4 dni zapored, pri čemer je karenc 3 dni, in 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored, pri čemer je karenc 12 dni.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, Eurovet Animal Health BV, je predložil vlogo za spremembo tipa II, da bi skrajšali karenc 3 dni za piščančje meso in drobovino pri odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored. Spremembo tipa II je obravnavala Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)) v postopku z delitvijo dela (UK/V/xxxx/WS/006) v skladu s členom 20 Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008, ki je vključeval zdravilo Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance (NL/V/0141/001/DC) ter Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance (UK/V/0349/001/DC). Vloga je bila predložena Združenemu kraljestvu kot referenčni državi članici ter Avstriji, Češki republiki, Estoniji, Finski, Franciji, Nemčiji, Grčiji, Italiji, Latviji, Nizozemski, Slovaški in Španiji kot zadevnim državam članicam. Postopek z delitvijo dela se je začel 6. januarja 2012.

Med postopkom z delitvijo dela je Nizozemska ugotovila možno resno tveganje za zdravje ljudi, povezano z ustrezno karenc 3 dni za piščančje meso in drobovino pri odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored.

Ker je to vprašanje ostalo nerešeno, je skupina CMD(v) dne 20. avgusta 2012 začela postopek v skladu s členom 13(2) Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008. Ker referenčna in zadevne države članice niso mogle doseči soglasja v zvezi s spremembo, je 30. oktobra 2012 Združeno kraljestvo sprožilo napotitveni postopek v skladu s členom 13(2) Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008.

2. Ocena predloženih podatkov

Da bi razrešili vprašanja, ki jih je izpostavila Nizozemska, so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosili, naj predloži vse razpoložljive podatke o ostankih za uporabo zdravila pri piščancih pri odmerku 20 mg/kg telesne mase, skupaj z mnenjem strokovnjaka in utemeljitvijo karence za piščančje meso. Pri tem je moral upoštevati trenutne smernice CVMP za določanje karence.

Študije o izločanju ostankov

Imetnik dovoljenja za promet je predložil podatke iz treh študij o izločanju ostankov.

Predloženi so bili podatki o izločanju ostankov iz študije, izvedene leta 1993. Vključili so ustrezno število živali in tudi vsi ostali vidiki študije so bili skladni s trenutnimi zahtevami. Glede na rezultate študije so z alternativnim pristopom, ki ga je odobril CVMP, za piščančje meso izračunali karenc 5 dni. Glavna pomanjkljivost študije je bila uporaba mikrobiološkega postopka. Kadar se uporabi mikrobiološka analizna metoda, se pridobljene podatke lahko uporabi za utemeljitev predloga, če je bila metoda ustrezno validirana. Poleg tega lahko te starejše študije nadomestijo nove, če so na voljo

podatki, pridobljeni z uporabo sodobnejših in natančnejših analitičnih metod na osnovi kromatografije in masne spektroskopije. Poleg tega imata preskusno zdravilo in zdravilo Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance različno sestavo.

Predloženi so bili podatki o izločanju ostankov iz študije, izvedene leta 1999. Vključili so ustrezno število živali in tudi vsi ostali vidiki študije so bili skladni s trenutnimi zahtevami. Živalim so dajali ustrezen odmerek in uporabili pravilen način odmerjanja. Glede na rezultate so z uporabo statističnega pristopa, ki ga je odobril CVMP, za piščančje meso izračunali karenco 12 dni.

Predloženi so bili podatki o izločanju ostankov iz študije, izvedene leta 2011. Študijo so dobro izvedli in o njej ustrezno poročali. Živalim so dajali ustrezen odmerek in uporabili pravilen način odmerjanja ter vključili zadostno število živali. Vrednosti ostankov doksiciklina v mišicah so bile pod mejno vrednostjo za mišice od 5. dneva naprej. Vrednosti ostankov v drugih tkivih so bile pod zadevnimi mejnimi vrednostmi od 4. dneva naprej. Glede na rezultate iz te študije, ki so jo preučili med obravnavo vloge za spremembo in ugotovili, da je bila ustrezno izvedena, so z uporabo alternativnega pristopa, ki ga je odobril CVMP, za piščančje meso izračunali karenco 6 dni.

Določitev karence za piščance pri odmerku 20 mg / kg telesne mase 4 dni zapored

Najprimernejši način za pridobitev podatkov za določitev ustrezne karence za določeno zdravilo naj bi bila dobro izvedena študija o izločanju ostankov, v kateri bi uporabili dejansko zdravilo pri največjem odmerku in za najdaljši čas zdravljenja. V tem primeru sta bili na voljo dve študiji o ostankih iz leta 1999 in 2011, v katerih so uporabili dejansko zdravilo v priporočenem odmerku. CVMP je preučil, ali bi lahko razlike v izvedbi zadnjih dveh študij o izločanju ostankov pojasnile neskladje, ki so ga zabeležili pri ugotovljenih karencah. Edini pomembni razliki v izvedbi teh dveh študij sta bili starost in telesna masa perutnine. Vendar pa je Odbor menil, da to ne more biti razlog za to, da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zanemaril študijo iz leta 1999, saj se bo zdravilo uporabljalo za zdravljenje perutnine različnih telesnih mas in pasem. Še zlasti ni nobenega razloga za neupoštevanje te študije ob dejstvu, da se znotraj Evropske unije piščanci za proizvodnjo hrane lahko zelo razlikujejo glede na pasmo, velikost in starost. Pravzaprav bi z uporabo piščancev različnih starosti in telesne mase lahko v izračun karence za meso vključili tako hitro kot počasi rastoče pasme pitovnih piščancev (brojlerjev).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da so bile ugotovitve iz študije iz leta 2011 skladne z vsemi drugimi študijami s podobnimi in biološko enakovrednimi zdravili, ki so jih v zadnjih letih izvedli v Evropi. Zato je imetnik dovoljenja za promet za zdravilo Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance pri odmerku 20 mg/kg 4 dni zapored predlagal 6-dnevno karencu za piščance. Predlog je podprl z argumentom o uskladitvi karence za obravnavano zdravilo s karencu za druga podobna zdravila, saj naj bi bilo zaradi dejstva, da gre za peroralno raztopino in da je zdravilna učinkovina popolnoma topna v vodni raztopini, mogoče predvideti biološko enakovrednost. Vendar pa je zaradi pravne podlage obravnavane vloge za spremembo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za utemeljitev karence predložil lastne podatke o izločanju ostankov, ki jih je treba edine upoštevati.

Po pregledu vseh predloženih podatkov je CVMP menil, da je treba pri določanju karence za piščančje meso in drobovino pri odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored upoštevati samo zadnji dve študiji o izločanju ostankov (iz leta 1999 in 2011).

Tako sta bili obravnavani dve možnosti za določitev splošne karence:

možnost (1) – oceniti vsako študijo posebej in za splošno karencu za to zdravilo izbrati daljšo karencu, saj bi ta predstavljala najslabši možen primer. Ker v študiji iz leta 2011 ni bilo mogoče uporabiti statistične metode, bi lahko z alternativnim pristopom izračunali karencu 6 dni. Podatke iz študije iz leta 1999 bi lahko analizirali z uporabo statističnega pristopa, pri čemer bi bil rezultat 12-dnevna karencu. S tem pristopom bi nato dobili splošno karencu 12 dni;

možnost (2) – združiti podatke iz obeh študij, saj bi lahko ob sprejemljivi kakovosti študij na podlagi obeh preskusov bolje ocenili „pravo“ karenco.

Po združitvi podatkov za mišice z uporabo dejanskih vrednosti, vključno s tistimi pod mejo kvantifikacije, se dobi statistično izpeljano karenco za meso 9 dni (F-preizkus: $< 0,025$; Cochran: $> 0,05$; Bartlett: $> 0,05$; Shapiro: $> 0,10$). Karence za meso ni bilo mogoče izračunati z alternativnim pristopom, saj je en vzorec ob zadnji časovni točki (8 dni) vseboval maksimalne vrednosti ostankov.

Odbor je menil, da bi bil v tem primeru najprimernejši drugi pristop.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

CVMP meni, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni v zadostni meri utemeljil razlogov, zakaj bi morali prezreti ugotovitve iz študije o izločanju ostankov iz leta 1999. Edini pomembni razliki v izvedbi študij iz leta 1999 in 2011 sta bili starost in telesna masa perutnine. Odbor je menil, da to ne more biti razlog za to, da bi imetnik dovoljenja za promet zanemaril študijo iz leta 1999, saj se bo zdravilo uporabljalo za zdravljenje perutnine različnih pasem, telesne mase in starosti. Pravzaprav bi z uporabo piščancev različnih starosti in telesne mase lahko v izračun karence za meso vključili tako hitro kot počasi rastoče pasme pitovnih piščancev (brojlerjev). Zato je Odbor zaključil, da so pomembni podatki iz vseh razpoložljivih študij, ki jih je zato treba upoštevati. Posledično karenc 6 dni, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet, ni primerna, saj ne zagotavlja varnosti potrošnika. Namesto nje se za piščančje meso in drobovino pri odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored priporoča karenc 9 dni. Pri tej karenci so upoštevani vsi razpoložljivi podatki in je bila določena z uporabo statističnega pristopa. Spremenjena karenc 9 dni naj bi bila primerna za zagotovitev varnosti potrošnika.

4. Postopek ponovnega pregleda

Potem ko je CVMP dne 7. marca 2013 izdal mnenje, v katerem je priporočil 9-dnevno karenc za piščančje meso in drobovino po odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored, je družba Eurovet Animal Health BV 22. marca 2013 obvestila Agencijo, da namerava zahtevati ponoven pregled mnenja CVMP. Podrobni razlogi za ponoven pregled so bili podani 26. aprila 2013.

Razlogi imetnika dovoljenja za promet za zahtevo ponovnega pregleda so temeljili na dejstvu, da je zdravilo Soludox kot prašek za peroralno uporabo z vodo za pitje mogoče obravnavati kot biološko enakovredno vsem drugim zdravilom za uporabo v vodi za pitje, ki vsebujejo doksiciklin, in da bi bile zato krajše karence, odobrene za ta zdravila, primerne tudi za zdravilo Soludox. Imetnik dovoljenja za promet je trdil, da čeprav zdravilo Soludox vsebuje stabilizator vinsko kislino, medtem ko vsi drugi praški z vsebnostjo doksiciklina vsebujejo citronsko kislino, je topnost vseh zdravil enaka, zato bi bila enaka tudi količina zdravilne učinkovine v tkivih piščancev. Po mnenju imetnika dovoljenja za promet je pH vode za pitje z raztopljenim zdravilom odvisen predvsem od kakovosti uporabljene vode, medtem ko ima sestava praška, tj. katera kislina je uporabljena kot stabilizator, le majhen vpliv.

V zvezi s predloženimi študijami o izločanju ostankov imetnik dovoljenja za promet ni mogel pojasniti, zakaj so v študijah izračunali različne karence. Ena možnost, ki bi lahko delno pojasnila to razliko, naj bi bila dejstvo, da v študiji iz leta 1999 niso odstranili stelje, kar je povzročilo recirkulacijo doksiciklina zaradi zobanja, značilnega za piščance. Končni rezultat te študije je bila 12-dnevna karenc, medtem ko so rezultati študije iz leta 2011 in vseh drugih študij za zdravila, ki so po mnenju imetnika dovoljenja za promet biološko enakovredna, pokazali krajšo karenc. Zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da bi bilo treba študijo iz leta 1999 prezreti in pri določanju karence upoštevati zgolj rezultate študije iz leta 2011, ki se ujemajo z zaključki v zvezi z drugimi zdravili na trgu.

Zaključki Odbora po ponovnem pregledu

CVMP je preučil podrobne razloge družbe Eurovet Animal Health BV za zahtevo za ponoven pregled, povezane z vplivi sestave in trditvami o biološki enakovrednosti ter tudi z razpoložljivimi študijami o izločanju ostankov.

CVMP se je strinjal, da po vsej verjetnosti ni pomembnih razlik v topnosti zdravil na trgu, ne glede na to, ali vsebujejo vinsko kislino ali citronsko kislino. Vendar pa očitna podobna topnost v vodi za pitje ne more biti razlog za dokončno izključitev vpliva sestave zdravila zaradi vsebnosti vinske kisline. Zaradi prisotnosti vinske kisline v tem zdravilu so rezultati iz dveh študij o ostankih primerni za ocenjevanje, ključni in potrebni za določitev karence.

Kar se tiče primerjave z drugimi praški za uporabo v vodi za pitje, ki vsebujejo doksiciklin, ni mogoče ekstrapolirati kinetike doksiciklina iz praškov za uporabo v vodi za pitje, ki vsebujejo doksiciklin in citronsko kislino, v zdravilo Soludox. Ker gre v tem primeru za primerjavo med zdravilom, ki vsebuje vinsko kislino, in zdravilom, ki vsebuje citronsko kislino, in ker zaradi neznanega učinka vinske kisline v črevesu ni mogoče izključiti vpliva sestave, bi bilo treba biološko enakovrednost potrditi v študijah *in vivo*.

Ker argumenti, ki so bili predstavljeni v zvezi z odsotnostjo vpliva sestave in biološko enakovrednostjo, niso prepričljivi, mora karenca temeljiti na oceni študij o izločanju ostankov.

CVMP je menil, da študiji o ostankih iz leta 1999 in 2011 zagotavljata ustrezne podatke, na podlagi katerih je mogoče določiti karenco. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni mogel dovolj dobro znanstveno utemeljiti, zakaj bi bilo treba zanemariti rezultate iz študije iz leta 1999 in upoštevati zgolj najnovejšo študijo.

Po pregledu dokumentacije, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CVMP zaključil, da ni ustrezne znanstvene podlage za ponoven pregled zaključkov, ki jih je podal 7. marca 2013 in v katerih je za piščance pri odmerku zdravila 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored priporočil karenco 9 dni.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je pregledal vse razpoložljive podatke, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil za utemeljitev karence za piščančje meso in drobovino pri odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored;
- CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov menil, da bi morala biti pri odmerku 20 mg/kg telesne mase 4 dni zapored karenca za piščančje meso in drobovino 9 dni;

je CVMP priporočil odobritev spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance (NL/V/0141/001/DC) in Soludox 500 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance (UK/V/0349/001/DC) v skladu s priporočenimi spremembami ustreznih poglavij informacij o zdravilu, določenimi v Prilogi III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, BESEDILO ZA OZNAKE, NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA:

4.11 Karence

.....

Piščanci:

.....

- Meso in organi: 9 dni, po odmerku 20 mg/kg telesne teže za 4 dni.

.....

BESEDILO ZA OZNAKE:

8. KARENCA

.....

Piščanci:

.....

- Meso in organi: 9 dni, po odmerku 20 mg/kg telesne teže za 4 dni.

.....

NAVODILO ZA UPORABO:

10. KARENCE

.....

Piščanci:

.....

- Meso in organi: 9 dni, po odmerku 20 mg/kg telesne teže za 4 dni.

.....