

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsform, styrkor, djurslag, administreringsätt och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat / EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN	Läkemedels-form	Styrka	Djurart	Administreringssätt
Österrike	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Tjeckien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Estland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g suukaudse lahuse pulber sigadele ja kanadele	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Finland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Frankrike	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson des porcs et des poulets	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Tyskland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Grekland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g υπό μορφή σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και κοτόπουλα	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten

Medlemsstat / EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN	Läkemedels-form	Styrka	Djurart	Administreringssätt
Italien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Italien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Acquadox 500 mg/g polvere da soministrare nell'acqua da bere per suini e polli	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Lettland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Nederländerna	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Slovakien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g prášok na použitie v pitnej vode pre ošípané	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Spanien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten
Storbritannien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	doxycycline hyclate	Pulver för användning i dricksvatten	500 mg/g	Svin och kyckling	Oral: i dricksvatten

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar och associerade namn (se bilaga I) innehåller doxycyklinhykrat som aktiv beståndsdel. Det är indicerat hos kycklingar för att minska mortalitet, morbiditet och kliniska tecken och för att minska lesioner orsakade av pasteurellos orsakat av *Pasteurella multocida* eller för att minska morbiditet och lesioner vid luftvägsinfektioner orsakade av *Ornithobacterium rhinotracheale*. Det finns två godkända doseringar: 10 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck, för vilken karenstiden är 3 dagar, och 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck, för vilken karenstiden är 12 dagar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning, Eurovet Animal Health BV, lämnade in en ansökan om typ II-ändring för att förkorta karenstiden för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck. Typ II-ändringen har genomgått ett förfarande för arbetsfördelning (UK/V/xxxx/WS/006) utfört av samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – veterinärmedicinska läkemedel (CMD(v)) i enlighet med artikel 20 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 gällande Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar (NL/V/0141/001/DC) och Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar (UK/V/0349/001/DC). Ansökan lämnades in till Storbritannien som referensmedlemsstat och till Estland, Finland, Frankrike, Grekland, Italien, Lettland, Nederländerna, Slovakien, Spanien, Tjeckien, Tyskland och Österrike som berörda medlemsstater. Förfarandet inleddes den 6 januari 2012.

Under förfarandet för arbetsfördelning identifierade Nederländerna en potentiellt allvarlig risk för människors hälsa gällande den lämpliga karenstiden för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck.

Denna fråga förblev olöst, varför ett CMD(v)-förfarande i enlighet med artikel 13.2 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 inleddes den 20 augusti 2012. Då referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna inte kunde enas angående ändringen inledde Storbritannien den 30 oktober 2012 ett skiljedomsförfarande i enlighet med artikel 13.2 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008.

2. Bedömning av inlämnade data

För att bemöta Nederländernas farhågor ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in alla tillgängliga restdata avseende läkemedlets användning hos kycklingar vid dosen 20 mg/kg kroppsvikt, tillsammans med en expertkommentar om dessa data och en motivering för karenstiden för kött från kycklingar. Den aktuella riktlinjen från CVMP om fastställandet av karenstider måste beaktas.

Studier om restmängdseliminering

Innehavaren av godkännandet för försäljning har tillhandahållit data från tre studier om restmängdseliminering.

Data om restmängdseliminering har lämnats in från en studie utförd år 1993. Korrekt antal djur användes och alla övriga studieuppgifter överensstämde med de aktuella kraven. Utifrån studiens

resultat kunde en 5 dagar lång karenstid för kycklingkött stödjas med hjälp av CVMP:s accepterade alternativa förfaringssätt. Studiens främsta svaghet var användningen av en mikrobiologisk analys. När mikrobiologiska analysmetoder används kan de genererade uppgifterna användas som stöd för ett förslag allt efter hur väl metoden hade utvärderats. Dessutom ersätts dessa äldre studier om det finns data som fastställts med modernare och exaktare analysmetoder baserade på kromatografi och masspektroskopi. Vidare har testprodukten och Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar olika sammansättning.

Data om restmängdseliminering har lämnats in från en studie utförd år 1999. Korrekt antal djur användes och alla övriga studieuppgifter överensstämde med de aktuella kraven. Djuren fick korrekt dos och produkten administrerades på rätt sätt. Utifrån studiens resultat kunde en 12 dagar lång karenstid för kycklingkött stödjas med hjälp av CVMP:s accepterade statistiska förfaringssätt.

Data om restmängdseliminering har lämnats in från en studie utförd år 2011. Studien var väl utförd och rapporterad. Djuren fick korrekt dos och produkten administrerades på rätt sätt och ett tillräckligt antal djur användes. Restmängderna av doxycyklin i muskel underskred MRL-värdet för muskel från och med 5 dagar. Restmängderna i de övriga vävnaderna underskred respektive MRL-värde från och med 4 dagar. Utifrån resultaten från denna studie som analyserades under ändringsansökan och ansågs adekvat utförd kunde en 6 dagar lång karenstid för kycklingkött stödjas med hjälp av CVMP:s accepterade alternativa förfaringssätt.

Bestämning av karenstiden för kyckling för dosen 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck

En väl utförd studie om restmängdseliminering med den faktiska produkten vid maximal dos under den maximala behandlingstiden anses vara det bästa sättet att generera data för att bestämma en lämplig karenstid för en produkt. I just detta fall fanns det två restmängdsstudier från 1999 och 2011 vid vilka den faktiska formuleringen användes vid den rekommenderade dosen. CVMP har övervägt huruvida skillnaderna i utförande mellan de två senare studierna om restmängdseliminering kan användas för att förklara den skillnad i karenstider de båda studierna gav. De enda signifikanta skillnaderna mellan de två studiernas utförande var de använda fåglarnas ålder och vikt. Detta anses dock inte kunna användas som stöd för att innehavaren av godkännandet för försäljning ska kunna bortse från studien från 1999 eftersom fåglar av olika vikt och av olika sort kommer att behandlas med denna produkt. Det finns i synnerhet inga skäl att bortse från denna studie med tanke på att kycklingar som används för livsmedelsproduktion inom EU kan skilja sig åt avsevärt inom sort, storlek och ålder. Faktum är att användningen av olika kycklingar med olika ålder och vikt skulle göra det möjligt att låta både snabbväxande och långsammare växande slaktkycklingar ingå i fastställandet av karenstid för kött.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har menat att rönen från studien från 2011 stämde överens med alla andra studier med liknande och bioekvivalenta produkter som utförts i Europa på senare år. Därför föreslår innehavaren av godkännandet för försäljning en 6 dagar lång karenstid för kött från kycklingar för Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar när de medicineras vid en dosering om 20 mg/kg 4 dagar i sträck. Som stöd för detta har ett argument lämnats in för att den nämnda produktens karenstid ska rätta sig efter andra liknande produkters karenstider, vilket utgår ifrån att bioekvivalens kan förutsättas emedan det är en oral lösning och den aktiva substansen är fullständigt löst när den är i vattenlösning. Till följd av den rättsliga grunden för ändringsansökan som lämnades in för prövning hade emellertid innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in sina egna data om restmängdseliminering som stöd för en karenstid och endast dessa data får beaktas.

Efter att ha granskat samtliga tillhandahållna data fann CVMP att hänsyn endast bör tas till de två senare studierna om restmängdseliminering (från 1999 och 2011) för att fastställa en karenstid för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck.

Två alternativ för att fastställa en övergripande karenstid övervägdes därför:

Alternativ 1: Att utvärdera varje studie för sig och välja den längre karenstiden som övergripande karenstid för produkten, eftersom detta skulle representera den värsta tänkbara händelseutvecklingen. Eftersom den statistiska metoden inte kunde användas i studien från 2011 beräknades en karenstid på 6 dagar med hjälp av det alternativa förfaringssättet. Uppgifterna från studien från 1999 kunde analyseras med det statistiska förfaringssättet, vilket ledde till en karenstid på 12 dagar. Detta förfaringssätt skulle därmed ge en övergripande karenstid på 12 dagar.

Alternativ 2: Att kombinera uppgifterna från de två studierna eftersom två experiment kan ge en bättre uppskattning av den "sanna" karenstiden, förutsatt att studierna håller acceptabel kvalitet.

Kombinerade muskeldata med hjälp av de faktiska värdena inräknat de under kvantifieringsgränsen ger en statistiskt fastställd karenstid för kött på 9 dagar (F-test: $<0,025$; Cochran: $>0,05$; Bartlett: $>0,05$; Shapiro: $>0,10$). Karenstiden för kött kunde inte beräknas med det alternativa förfaringssättet eftersom ett prov innehöll restmängder vid MRL-nivån vid den sista tidpunkten (8 dagar).

Kommittén fann att det andra förfaringssättet var lämpligast i detta fall.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

CVMP anser att innehavaren av godkännandet för försäljning inte har lämnat in en hållbar motivering till varför rönen från 1999 års studie om restmängdseliminering bör ignoreras. De enda signifikanta skillnaderna mellan utförandet av 1999 och 2011 års studier var de använda fåglarnas ålder och vikt. Detta anses inte kunna användas som stöd för att innehavaren av godkännandet för försäljning ska kunna bortse från studien från 1999 eftersom fåglar av olika sort, vikt och ålder kommer att behandlas med denna produkt. Faktum är att användningen av olika kycklingar med olika ålder och vikt skulle göra det möjligt att låta både snabbväxande och långsammare växande slaktkycklingar ingå i fastställandet av karenstiden för kött. Därför dras den slutsatsen att data från samtliga tillgängliga studier bör betraktas som relevanta, och måste således beaktas. Detta innebär att karenstiden på 6 dagar, som innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog, anses otillräcklig för att garantera konsumentssäkerheten. Istället rekommenderas en 9 dagar lång karenstid för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck. Denna karenstid tar hänsyn till alla tillgängliga data och bestäms med hjälp av det statistiska förfaringssättet. Denna reviderade karenstid på 9 dagar anses lämplig för att garantera säkerheten för konsumenten.

4. Efterföljande omprövning

Efter CVMP:s yttrande av den 7 mars 2013 i vilken en 9 dagar lång karenstid rekommenderades för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck, meddelade Eurovet Animal Health BV, den 22 mars 2013, EMA om sin avsikt att begära en omprövning av CVMP:s yttrande. De närmare skälen till omprövning lämnades in den 26 april 2013.

Skälen från innehavaren av godkännandet för försäljning för en omprövning fokuserade på att Soludox, som ett pulver för oral administrering via dricksvattnet, kan anses bioekvivalent med alla andra doxycyklin-innehållande produkter för användning i dricksvatten och att de kortare karenstider som godkänts för dessa produkter därför också skulle vara lämpliga för Soludox. Innehavaren av godkännandet för försäljning menade att även om Soludox innehåller vinsyra som stabilisator medan alla andra doxycyklinpulver innehåller citronsyra så är alla produkter lika lösliga, varför kycklingvävnaden skulle innehålla samma mängd aktiv substans. Enligt innehavaren av godkännandet för försäljning är pH-värdet i läkemedelshaltigt dricksvatten beroende av det använda vattnets kvalitet,

medan pulvrets formulering, dvs. vilken syra som används som stabilisator, bara har begränsad inverkan.

Vad gäller de inlämnade studierna om restmängdseliminering kunde inte innehavaren av godkännandet för försäljning förklara varför studierna leder till olika karenstider. En möjlighet som delvis skulle kunna förklara denna skillnad menades vara att avföringen inte togs bort i studien från 1999, vilket ledde till ett kretslopp av doxycyklin till följd av kycklingarnas naturliga pickningsbeteende. Slutresultatet av denna studie var en karenstid på 12 dagar, medan studien från 2011 och alla andra studier för produkter som innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg vara bioekvivalenta leder till en kortare karenstid. Därför fann innehavaren av godkännandet för försäljning att man bör bortse från studien från 1999 och bara beakta resultaten av studien från 2011 när en karenstid fastställs, eftersom dessa även överensstämmer med de slutsatser som dragits i samband med andra marknadsförda produkter.

CVMP:s slutsatser efter omprövningen

CVMP bedömde de utförliga skälen till omprövning som lades fram av Eurovet Animal Health BV vad gäller formuleringseffekter och påståenden om bioekvivalens liksom de tillgängliga studierna om restmängdseliminering.

CVMP höll med om att det troligtvis inte finns någon signifikant skillnad i löslighet mellan produkterna på marknaden oavsett om de innehåller vinsyra eller citronsyra. Den uppenbara likheten i löslighet i dricksvatten ska dock inte förstås som ett argument för att definitivt utesluta en formuleringseffekt genom närvaron av vinsyra. Genom närvaron av vinsyra i denna formulering anses resultaten av de två restmängdsstudierna vara giltiga för bedömning, liksom centrala och nödvändiga för fastställandet av en karenstid.

Vad gäller jämförelsen med andra pulver för användning i dricksvatten som innehåller doxycyklin är det inte möjligt att överföra kinetiken för doxycyklin från pulvren för användning i dricksvatten som innehåller doxycyklin och citronsyra till Soludox. I detta fall, där en produkt som innehåller vinsyra jämförs med en annan som innehåller citronsyra, och en formuleringseffekt inte kan uteslutas till följd av vinsyrans okända effekt i inälvorna, skulle bioekvivalens behöva fastställas genom studier in vivo.

Då de framlagda argumenten vad gäller avsaknad av formuleringseffekt och bioekvivalens inte anses vara definitiva, måste karenstiden baseras på bedömning av studierna om restmängdseliminering.

CVMP ansåg att två studier om restmängdseliminering, en från 1999 och en från 2011, tillhandahöll adekvata data för att fastställa en karenstid från. Innehavaren av godkännandet för försäljning kunde inte ge en hållbar vetenskaplig motivering till varför resultaten av studien från 1999 har avfärdats och bara den senaste studien beaktats.

Efter att ha granskat dokumentationen från innehavaren av godkännandet för försäljning fann CVMP att det inte fanns tillräckliga vetenskapliga skäl för att revidera sina slutsatser av den 7 mars 2013, i vilka en 9 dagar lång karenstid rekommenderades för kött och inälvor från kycklingar för dosen 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- CVMP har granskat alla tillgängliga data som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in som stöd för karenstiden för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna om restmängdseliminering fann CVMP att en karenstid på 9 dagar bör fastställas för kött och inälvor från kycklingar vid en dosering om 20 mg/kg kroppsvikt 4 dagar i sträck.

CVMP rekommenderade därför att ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar (NL/V/0141/001/DC) och Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och kycklingar (UK/V/0349/001/DC) ska beviljas i överensstämmelse med de rekommenderade ändringarna i de relevanta avsnitten i produktinformationen i enlighet med bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkningstext, bipacksedel

Produktresumé:

4.11 Karenstid(er)

.....

Kyckling:

.....

- Kött och slaktbiprodukter: 9 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

.....

Märkningstext:

8. KARENSTID

.....

Kyckling:

.....

- Kött och slaktbiprodukter: 9 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

.....

Bipacksedel:

10. KARENSTID

.....

Kyckling:

.....

- Kött och slaktbiprodukter: 9 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

.....