

Приложение I

Списък на имената, фармацевтичната форма, концентрацията на ветеринарния медицински продукт, видове животинските, начина на приложение, заявителя в държавите членки

Страна членка EU / ЕЕА	Заявителя	Име	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Австрия	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Чехия република	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Дания	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Франция	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Германия	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода

Страна членка EU / EEA	Заявителя	Име	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Ирландия	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Италия	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Нидерландия	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Португалия	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода
Испания	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода

Страна членка EU / ЕЕА	Заявителя	Име	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Обединено кралство	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Швейцария	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Прах за използване в питейната вода	500/125 mg/g	Свине	Орално: в питейна вода

Приложение II

Научни заключения и основания за издаване на лиценз за употреба на STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине

Общо резюме на научната оценка на STRENZEN 500 / 125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине

1. Въведение

STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине съдържа амоксицилин и клавуланова киселина като активни съставки. Амоксицилин е полусинтетичен аминопеницилин с широкоспектърна бактерицидна активност. Клавулановата киселина, естествено вещество, е бета-лактамазен инхибитор и химически синергист на амоксицилина. Комбинацията от активни субстанции е включена във ветеринарномедицински продукти, които понастоящем са разрешени в Европейския съюз за употреба при говеда, свине, кучета и котки. Предложените показания за STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине са лечение на инфекции на дихателните пътища, причинени от микроорганизми, чувствителни към комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина, т.е. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, и стомашно-чревни инфекции, причинени от *Clostridium spp.*, *E.coli* и *Salmonella spp.*

Заявителят подава заявление за децентрализирана процедура за STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине в съответствие с член 13, параграф 1 от изменената Директива 2001/82/ЕО, като се позовава на референтния продукт Амоксилав 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода, разрешен в Чешката република (ПУ № 96/069/98-С). Референтната държава членка (РДЧ) е Чешката република и участват 10 засегнати държави членки (ЗДЧ): Австрия, Дания, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Нидерландия, Португалия, Испания и Великобритания.

По време на децентрализираната процедура Нидерландия и Великобритания установяват потенциални сериозни рискове по отношение на липсата на данни за разграждането в почвата на амоксицилин и клавуланова киселина и адсорбцията/десорбцията на амоксицилин в почвата, поради което оценката на риска за околната среда (ОРОС) не може да бъде извършена. Тези проблеми остават неразрешени и поради това е започнато сезиране на CMD (V) по член 33, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО. Засегнатите държави членки не успяват да постигнат съгласие относно продукта и поради това на 11 юли 2012 г. въпросът е отнесен до CVMP.

Това сезиране по член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО е предприето поради опасения, че заявителят не е доказал по удовлетворителен начин безопасността за околната среда на STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине, поради липса на основни данни, без които не е възможно да се направи заключение за безопасността на продукта за околната среда.

2. Оценка на предоставените данни

В отговор на опасенията, повдигнати при сезирането, заявителят предоставя адаптирана ОРОС за STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине и допълнителна информация за разграждането и сорбцията в почвата. Заявителят не предлага никакви мерки за намаляване на риска, тъй като не открива каквито и да било рискове за околната среда. Като взема предвид подадените данни, Комитетът прави следните заключения по въпросите, повдигнати в полученото от Чешката република уведомление.

2.1. Оценка на риска за околната среда на продукта

Комитетът разглежда дали оценката на риска за околната среда може да се извърши въз основа на наличната информация, или трябва да бъдат предоставени допълнителни данни.

Продуктът, съдържащ амоксицилин и клавуланова киселина (под формата на калиева сол) в съотношение 4:1, е показан за лечение на инфекции, причинени от микроорганизми, при интензивно отглеждани свине, включително респираторни заболявания. Видовете животни, за които е предназначен ВМП, се лекуват с 20 mg/kg телесно тегло амоксицилин и 5 mg/kg телесно тегло клавуланова киселина в продължение на 5 последователни дни. Експозицията на околната среда ще бъде чрез попадане на суспензия върху почвата.

Според насоките за фармацевтични продукти с фиксирана комбинация (EMEA/CVMP/83804/2005) целта на оценката на риска за околната среда е да определи въздействието на комбинирания продукт.

Почва

Прогнозните концентрации в околната среда (PEC) на амоксицилин и клавуланова киселина в почвата се изчисляват във фаза I. Всички PEC_{почва} стойности за амоксицилин надвишават праговата стойност 100 µg/kg. Лечението на отбити от кърмене прасенца се счита за най-лошия сценарий. В последващата оценка се използва PEC_{почва} стойността 869 µg/kg. PEC_{почва} стойностите за клавуланова киселина, която се прилага при отбити от кърмене прасенца и свине за уговяване, надвишават праговата стойност 100 µg/kg. Лечението на отбити от кърмене прасенца също се счита за най-лошия сценарий. В последващата оценка се използва PEC_{почва} стойността 217 µg/kg. PEC_{почва} (комбинация) е 1086 µg/kg. Изисква се оценката във фаза II.

Предоставеното проучване за разграждането на амоксицилин в почвата се счита за приемливо, въпреки че е използван неетикетиран материал и ефикасността на екстракциите е малко под тази, препоръчана в ръководството на ОИСР №307. Не се счита, че метаболитите на амоксицилин представляват по-висок риск от изходното съединение, и следователно представената ОРОС се разглежда като най-лошия сценарий и е приемлива въпреки факта, че не взема под внимание продуктите от преобразуването на активната субстанция.

Проучвания на ефектите върху сухоземната среда

Коефициентите на риска (КР), изчислени за сухоземните растения и земните червеи, са под праговата стойност от 1 и продуктът може да се счита за безопасен за сухоземните организми.

Вода

Въз основа на PEC_{почва} стойността се изчисляват PEC_{подпочвени води} и PEC_{повърхностни води}.

PEC_{подпочвени води} за двете съединения е над праговата стойност 0,1 µg/l (PEC_{подпочвени води} за амоксицилин е 95,40 µg/l, а за клавуланова киселина е 3,27 µg/l). PEC_{подпочвени води} (комбинация) е 98,67 µg/l.

Следователно заявителят използва съвременни модели за изчисляване на PEC в подпочвени води (FOCUS), както са описани в насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарномедицински продукти (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Съвременните модели за PEC в подпочвени води с най-ниска K_{OC} стойност (40,4 ml/g) като най-лошия случай потвърждават, че предполагаемите концентрации в околната среда във всички сценарии са под праговата стойност от 0,1 µg/l и продуктът не представлява риск за подпочвените води.

Водната среда

Изчислено е, че $PEC_{\text{повърхностни води}}$ трябва да бъде 31,80 µg/l за амоксицилин и 1,09 µg/l за клавуланова киселина. $PEC_{\text{повърхностни води}}$ (комбинация) е 32,89 µg/l. Тази стойност след това се използва в изчисленията на коефициентите на риска за водни организми. Коефициентите на риска за дафнии и риба са под праговата стойност от 1, но за водорасли КР е над праговата стойност. Необходима е допълнителна оценка за водорасли, следователно заявителят предоставя съвременни модели за PEC в повърхностните води (FOCUS).

Чрез моделиране на FOCUS $PEC_{\text{повърхностни води}}$ се определя и коригира като сума от предвидената концентрация на амоксицилин и клавуланова киселина (комбинация) в повърхностните води и се изчислява като 0,036 µg/l. Определената $PEC_{\text{повърхностни води}}$ стойност се използва за преизчисляване на КР за водорасли.

Определеният КР от 0,7 е под праговата стойност от 1, следователно продуктът не представлява риск за водната среда — повърхностните води.

Въз основа на преразгледаната ОРОС и като се взема предвид допълнителната информация от рецензирана научна литература, не се идентифицира сериозен риск за околната среда и рискът може да бъде правилно управляван чрез предложените условия за употреба на продукта съгласно понастоящем предложената КХП.

Оценката на риска за околната среда показва, че продуктът няма да представлява неприемлив риск за околната среда, когато се използва в съответствие с предложената КХП.

След като разгледа цялата информация, предоставена в писмен вид и при устното обяснение, CVMP заключава, че пакетът от данни по отношение на оценката на риска за околната среда, предоставен от заявителя, се смята за достатъчен и цялостното съотношение полза/риск на продукта е положително.

Поради това CVMP препоръчва издаването на лиценза за употреба на STENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине и свързани с него имена, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за употреба са посочени в Приложение III към становището на CVMP.

3. Оценка полза-риск

Въведение

STENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине и свързани с него имена съдържа амоксицилин и клавуланова киселина (под формата на калиева сол) в съотношение 4:1 като активни съставки. Амоксицилин е полусинтетичен аминопеницилин с широкоспектърна бактерицидна активност. Клавулановата киселина, естествено вещество, е бета-лактамазен инхибитор и химически синергист на амоксицилина. Комбинацията от активни субстанции е включена във ветеринарномедицински продукти, които понастоящем са разрешени в Европейския съюз за употреба при говеда, свине, кучета и котки.

Въпросното заявление, подадено чрез децентрализираната процедура, е генерично заявление съгласно член 1, параграф 1 от изменената Директива 2001/82/ЕО, като се позовава на референтния продукт Amoksiklav 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода, регистриран в Чешката република (№96/069/98-С).

Директна терапевтична полза

Ползата от STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине е, че могат да бъдат лекувани инфекции, причинени от микроорганизми при интензивно отглеждани свине, включително респираторни заболявания.

Косвени или допълнителни ползи

Няма.

Оценка на риска

Качеството, безопасността на животните, за които е предназначен ВМП, безопасността на потребителя, остатъците, резистентността и ефикасността не са оценени в настоящата процедура по сезиране.

Риск за околната среда

Като се имат предвид цялостните доказателства, представени в досието, и наличните данни в публичното пространство, липсата на данни за метаболитите не повлиява положителното съотношение полза-риск на продукта. Данните, събрани от различни публични източници за метаболити, показват, че няма рискове за околната среда (в съответствие с настоящата методика на ОРОС).

Може да се заключи, че не се очаква продуктът да представлява риск за околната среда, когато се използва според препоръките в КХП.

Мерки за управление или за облекчаване на риска

Предупрежденията в литературата за продукта остават оправдани. Не се изискват допълнителни мерки за управление или за облекчаване на риска като следствие от тази процедура по сезиране.

Оценка на съотношението полза-риск

Като цяло пакетът от данни по отношение на оценката на риска за околната среда, представен от заявителя, се смята за достатъчен, като се взема предвид естеството на това заявление за лиценз за употреба (генерично заявление). В заключение съотношението полза-риск се счита за положително за STRENZEN 500/125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине.

Основания за издаване на лиценз за употреба на STRENZEN 500 / 125 mg/g прах за употреба в питейна вода за свине

Като взема предвид всички предоставени данни, CVMP заключава, че:

- проучванията върху разграждането на амоксицилин и клавуланова киселина в почвата и върху адсорбцията/десорбцията на амоксицилин в почвата, предоставени от заявителя, са приемливи;
- публично достъпната научна литература показва, че метаболитите на амоксицилин не биха представлявали по-висок риск в сравнение с изходното съединение и употребата на амоксицилин в оценката на въздействието върху околната среда е оправдана;
- ОРОС може да бъде извършена и продуктът не представлява неприемлив риск за околната среда.

Поради това CVMP препоръчва издаването на лиценз за употреба за ветеринарномедицинските продукти, посочени в Приложение I, за които валидни кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба остават окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III.

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба

Валидната кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба са окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група.