

Příloha I

Seznam názvů, lékové formy, síly veterinárního léčivého přípravku, druhů zvířat, cesty podání, žadatelů v členských státech

Členský stát EU/EEA	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Zvířecí druh	Cesta podání
Rakousko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Česká republika	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Dánsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Francie	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Německo	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Irsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Itálie	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě

Členský stát EU/EEA	Žadatel	Název	INN	Léková forma	Síla	Zvířecí druh	Cesta podání
Nizozemsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Portugalsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Španělsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě
Spojené království	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švýcarsko	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášek pro podání v pitné vodě	500/125 mg/g	Prasata	Perorálně: V pitné vodě

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci přípravku STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata

1. Úvod

STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata obsahuje jako léčivé složky amoxicilin a kyselinu klavulanovou. Amoxicilin je semisyntetický aminopenicilin s širokým spektrem baktericidní účinnosti. Kyselina klavulanová, přirozeně se vyskytující látka, je inhibitor betalaktamáz a chemický synergista amoxicilinu. Kombinace léčivých látek je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti registrovány v Evropské unii pro použití u skotu, prasat, psů a koček. Navrhovanými indikacemi přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata je léčba infekcí dýchacích cest způsobených mikroorganismy vnímavými vůči kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová, tj. bakterií *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.* a gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi *Clostridium spp.*, *E. coli* a *Salmonella spp.*

Žadatel předložil žádost o decentralizovaný postup pro přípravek STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, s odkazem na referenční přípravek Amoksiklav 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě registrovaný v České republice (MA č. 96/069/98-C). Referenčním členským státem je Česká republika a záležitost se týká 10 členských států: Dánsko, Francie, Irsko, Itálie, Německo, Nizozemsko, Portugalsko, Rakousko, Spojené království a Španělsko.

Během decentralizovaného postupu zjistilo Nizozemsko a Spojené království potenciálně závažná rizika týkající se absence údajů o odbourávání amoxicilinu a kyseliny klavulanové v půdě a absorpce/desorpce amoxicilinu v půdě, kvůli kterým nebylo možné dokončit posouzení rizik pro životní prostředí. Tyto otázky zůstaly nevyřešeny, a proto byla věc předložena k přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky. Dotčené členské státy nedosáhly ohledně přípravku shody a následně byla záležitost dne 11. července 2012 předložena výboru CVMP k přezkoumání.

Tento proces přezkoumání podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES byl proveden kvůli obavám, že žadatel uspokojivě neprokázal bezpečnost přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata pro životní prostředí vzhledem k absenci stěžejních údajů, bez kterých není možné učinit závěr o bezpečnosti přípravku pro životní prostředí.

2. Posouzení předložených údajů

Aby žadatel zohlednil pochybnosti vzniklé během postupu přezkoumání, předložil upravené posouzení rizik pro životní prostředí pro přípravek STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata i další informace o degradaci v půdě a vstřebávání do půdy. Žadatel nepředložil žádná opatření pro minimalizaci rizik, protože neidentifikoval žádná rizika pro životní prostředí. Po zvážení předložených údajů dospěl výbor u otázek vyplývajících z oznámení z České republiky k následujícím závěrům.

2.1. Posouzení rizik přípravku pro životní prostředí

Výbor zvážil, zda je možné dokončit posouzení rizik pro životní prostředí na základě dostupných informací, nebo zda musejí být předloženy další údaje.

Přípravek obsahující amoxicilin a kyselinu klavulanovou (ve formě draselné soli) v poměru 4:1 je indikován k léčbě infekcí způsobených mikroorganismy u prasat v intenzivních chovech, včetně respiračních infekcí. Cílové druhy jsou léčeny dávkou 20 mg/kg tělesné hmotnosti amoxicilinu a 5 mg/kg tělesné hmotnosti kyseliny klavulanové po dobu 5 po sobě jdoucích dní. K expozici životního prostředí bude docházet cestou aplikace kejdy na půdu.

Podle pokynu o farmaceutických přípravcích s fixní dávkou (EMA/CVMP/83804/2005) se posouzení rizik pro životní prostředí týká účinků kombinovaného přípravku.

Půda

Ve fázi I byly vypočten odhad koncentrace v životním prostředí (PEC) amoxicilinu a kyseliny klavulanové v půdě. Veškeré hodnoty $PEC_{půda}$ pro amoxicilin překračovaly mezní hodnotu 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Za nejhorší scénář byla považována léčba odstavovaných prasat. V rámci následného hodnocení byla použita hodnota $PEC_{půda}$ 869 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Hodnoty $PEC_{půda}$ pro kyselinu klavulanovou podávanou odstavovaným prasatům a prasatům ve fázi výkrmu překračovaly mezní hodnotu 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Za nejhorší scénář byla opět považována léčba odstavovaných prasat. V rámci následného hodnocení byla použita hodnota $PEC_{půda}$ 217 $\mu\text{g}/\text{kg}$. $PEC_{půda}$ (kombinace) byla 1 086 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Bylo požadováno hodnocení fáze II.

Poskytnutá studie týkající se degradace amoxicilinu v půdě je považována za přijatelnou i přes použití neznačeného materiálu a přesto, že extrakční účinnost byla mírně pod úrovní doporučenou v pokynu OECD 307. Má se za to, že metabolity amoxicilinu nepředstavují vyšší riziko než základní sloučenina, proto je předložené posouzení rizik pro životní prostředí považováno za nejhorší možný scénář a je přijatelné i přes skutečnost, že nebere v úvahu transformační produkty léčivé látky.

Studie půdních účinků

Hodnoty kvocientů rizika (RQ) vypočtené pro půdní rostliny a žížaly byly pod úrovní mezní hodnoty 1 a přípravek může být považován za bezpečný pro půdní organismy.

Voda

Na základě hodnoty $PEC_{půda}$ byly vypočteny hodnoty $PEC_{podzemní\ vody}$ a $PEC_{povrchové\ vody}$.

Hodnota $PEC_{podzemní\ vody}$ byla pro obě sloučeniny nad úrovní mezní hodnoty 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ ($PEC_{podzemní\ vody}$ byla pro amoxicilin 95,40 $\mu\text{g}/\text{l}$ a pro kyselinu klavulanovou 3,27 $\mu\text{g}/\text{l}$). Hodnota $PEC_{podzemní\ vody}$ (kombinace) byla 98,67 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Z toho důvodu žadatel použil pro výpočet hodnoty PEC v povrchové vodě pokročilé modely (FOCUS) podle popisu uvedeného v pokynu výboru CVMP pro posuzování vlivů na životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Pokročilé modely hodnoty PEC v povrchových vodách s nejnižší hodnotou K_{OC} (40,4 ml/g) jako nejhorším scénářem potvrzují, že predikované koncentrace v životním prostředí jsou u všech scénářů pod mezní hodnotou 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ a přípravek nepředstavuje pro podzemní vody riziko.

Vodní prostředí

Hodnota $PEC_{povrchové\ vody}$ byla vypočtena pro amoxicilin jako 31,8 $\mu\text{g}/\text{l}$ a pro kyselinu klavulanovou jako 1,09 $\mu\text{g}/\text{l}$. Hodnota $PEC_{povrchové\ vody}$ (kombinace) byla 32,89 $\mu\text{g}/\text{l}$. Tato hodnota byla následně použita při výpočtech RQ pro vodní organismy. Hodnota RQ pro perloočky a ryby byla pod mezní hodnotou 1, ale hodnota RQ pro řasy byla nad úrovní mezní hodnoty. U řas bylo nutné další hodnocení, proto žadatel předložil pokročilé modely hodnoty PEC v povrchových vodách (FOCUS).

Hodnota $PEC_{povrchové\ vody}$ upravená prostřednictvím modelování FOCUS a korigovaná jako suma predikované koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové (kombinace) v povrchové vodě byla

vypočtena jako 0,036 µg/l. Upravená hodnota PEC_{povrchové vody} byla použita pro opakovaný výpočet RQ pro řasy.

Upravená hodnota RQ 0,7 je pod mezní hodnotou 1, tudíž přípravek nepředstavuje riziko pro vodní životní prostředí – povrchové vody.

Na základě revidovaného posouzení rizik pro životní prostředí a při zvážení dalších informací z recenzované vědecké literatury nebylo zjištěno žádné závažné riziko pro životní prostředí, případné riziko může být vhodně zvládnuto navrhovanými podmínkami použití přípravku tak, jak jsou uvedeny v současném navrhovaném souhrnu údajů o přípravku.

Posouzení rizik pro životní prostředí ukazuje, že přípravek nepředstavuje při použití v souladu s navrhovaným souhrnem údajů o přípravku nepřijatelné riziko pro životní prostředí.

Po zvážení veškerých předložených údajů v písemné formě a ústního vysvětlení dospěl výbor CVMP k závěru, že balík údajů týkajících se posouzení rizik pro životní prostředí předložený žadatelem lze považovat za dostatečný a že je celkový poměr přínosů a rizik přípravku příznivý.

Výbor CVMP proto doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a souvisejících názvů, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu i příbalová informace jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CVMP.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Přípravek STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a související názvy obsahuje jako léčivé složky amoxicilin a kyselinu klavulanovou (ve formě draselné soli) v poměru léčivých složek 4:1. Amoxicilin je semisyntetický aminopenicilin s širokým spektrem baktericidní účinnosti. Kyselina klavulanová, přirozeně se vyskytující látka, je inhibitor betalaktamáz a chemický synergista amoxicilinu. Kombinace léčivých látek je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti registrovány v Evropské unii pro použití u skotu, prasat, psů a koček.

Příslušná žádost, předložená decentralizovaným postupem, je generickou žádostí podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, s odkazem na referenční přípravek Amoksiklav 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě registrovaný v České republice (č. 96/069/98-C).

Přímý terapeutický přínos

Přínosem přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata je, že umožňuje u prasat v intenzivních chovech léčit infekce způsobené mikroorganismy, včetně respiračních onemocnění.

Nepřímé nebo další přínosy

Nejsou.

Vyhodnocení rizik

Kvalita, bezpečnost cílového živočišného druhu, bezpečnost uživatele, otázka reziduí, rezistence a účinnosti nebyly v rámci tohoto postupu přezkoumání posuzovány.

Riziko pro životní prostředí

Podle celkových důkazů předložených v rámci dokumentace a údajů dostupných ve veřejné doméně, neovlivňuje absence údajů týkajících se metabolitů příznivý poměr přínosů a rizik přípravku. Údaje

shromážděné v rámci různých veřejných zdrojů týkající se metabolitů naznačují, že se nevyskytují rizika pro životní prostředí (podle současné metodologie posouzení rizik pro životní prostředí).

Závěrem lze říci, že se nepředpokládá, že by přípravek představoval při použití podle doporučení v souhrnu údajů o přípravku riziko pro životní prostředí.

Řízení nebo zmírňování rizik

Upozornění v literatuře o přípravku je i nadále přiměřené. Z tohoto postupu přezkoumání nevyplývá nutnost žádných dalších opatření k řízení nebo zmírňování rizik.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Celkově je soubor údajů předložený žadatelem týkající se posouzení rizik pro životní prostředí považován vzhledem k povaze této žádosti o registraci (generická žádost) za dostatečný. Závěrem lze říci, že poměr přínosů a rizik je u přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání do pitné vody pro prasata považován za příznivý.

Zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci přípravku STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání do pitné vody u prasat

Po zvážení veškerých předložených údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že:

- studie týkající se odbourávání amoxicilinu a kyseliny klavulanové v půdě a absorpce/desorpce amoxicilinu v půdě předložené žadatelem jsou přijatelné,
- veřejně dostupná vědecká literatura ukazuje, že metabolity amoxicilinu nepředstavují větší riziko než základní sloučenina a použití amoxicilinu je v rámci hodnocení dopadu na životní prostředí opodstatněné,
- posouzení rizik pro životní prostředí může být dokončeno s tím, že přípravek nepředstavuje pro životní prostředí nepřijatelné riziko,

výbor CVMP proto doporučil udělit rozhodnutí o registraci veterinárním léčivým přípravkům uvedeným v příloze I, u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako konečné verze, které byly získány v rámci postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnými verzemi získanými během postupu koordinační skupiny.