

Bilag I

**Fortegnelse over lægemidlernes navne, lægemiddelform(er),
Styrke(r), indgivelsesvej(e), ansøger(e), indehaver(e) af
markedsføringstilladelse(r) i medlemsstaterne**

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Indgivelsesvej
Østrig	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Tjekkiet	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Danmark	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Frankrig	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Tyskland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Indgivelsesvej
Irland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Italien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Holland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand
Spanien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Indgivelsesvej
Storbritannien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver til anvendelse i drikkevand	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I drikkevand

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for udstedelse af markedsføringstilladelse for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin

1. Indledning

STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, indeholder amoxicillin og clavulansyre som aktive indholdsstoffer. Amoxicillin er et halvsvagt aminopenicillin med bredspektret baktericid virkning. Clavulansyre er en naturligt forekommende beta-lactamasehæmmer, der virker kemisk synergistisk med amoxicillin. Denne kombination af aktive stoffer indgår i veterinærlægemidler, der er godkendt i EU til anvendelse hos kvæg, svin, hunde og katte. De ansøgte indikationer for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, er behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme for kombinationen af amoxicillin og clavulansyre, dvs. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp. og *Streptococcus* spp. samt gastrointestinale infektioner forårsaget af *Clostridium* spp., *E. coli* og *Salmonella* spp.

Ansøgeren indgav en ansøgning via den decentrale procedure for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, med henvisning til referenceproduktet Amoksiklav, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, der er godkendt i Tjekkiet (markedsføringstilladelse nr. 96/069/98-C). Referencemedlemsstaten er Tjekkiet, og de 10 berørte medlemsstater er: Østrig, Danmark, Frankrig, Tyskland, Irland, Italien, Nederlandene, Portugal, Spanien og Det Forenede Kongerige

Under den decentrale procedure påpegede Nederlandene og Det Forenede Kongerige potentielle alvorlige risici som følge af manglende oplysninger om nedbrydning i jord af amoxicillin og clavulansyre og adsorption/desorption i jord af amoxicillin, hvorfor miljørisikovurderingen ikke kunne afsluttes. Disse spørgsmål forblev uafklarede, hvorfor der blev indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, for CMD(v) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale godkendelsesprocedurer – veterinær). De berørte medlemsstater var ikke i stand til at nå til enighed om produktet. Sagen blev derfor indbragt for CVMP den 11. juli 2012.

Indbringelsen i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF fandt sted på grund af betænkelighed ved, at ansøgeren ikke på tilfredsstillende vis havde påvist miljø sikkerheden for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, da der manglede afgørende oplysninger, uden hvilke der ikke kunne drages konklusioner om produktets miljø sikkerhed.

2. Vurdering af de forelagte data

Til imødekomme af de betænkeligheder, der var rejst ved indbringelsen, fremlagde ansøgeren en modificeret miljørisikovurdering for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, samt supplerende oplysninger om nedbrydning i jord og adsorption til jord. Ansøgeren foreslog ingen afhjælpende foranstaltninger, da der ikke var blevet konstateret nogen miljørisici. Efter gennemgang af de forelagte oplysninger konkluderede udvalget følgende vedrørende de spørgsmål, der var rejst i meddelelsen fra Tjekkiet:

2.1. Miljørisikovurdering af produktet

Udvalget vurderede, om miljørisikovurderingen kan afsluttes på grundlag af de foreliggende oplysninger, eller om der er behov for yderligere oplysninger.

Produktet, der indeholder amoxicillin og clavulansyre (som kaliumsaltet) i forholdet 4:1, er indiceret til behandling af infektioner forårsaget af mikroorganismer hos intensivt opdrættede svin, herunder luftvejssygdomme. Måldyrearten behandles med amoxicillin, 20 mg/kg kropsvægt, og clavulansyre, 5 mg/kg kropsvægt, i 5 på hinanden følgende dage. Eksponeringen af miljøet sker via spredning af gylle på jorden.

I henhold til vejledningen om faste kombinationsprodukter af lægemidler (EMEA/CVMP/83804/2005) omfatter miljörisikovurderingen virkningerne af kombinationsproduktet.

Jord

I fase I beregnedes de forventede miljøkoncentrationer (PEC) af amoxicillin og clavulansyre i jord. Alle PEC_{jord} -værdier for amoxicillin oversteg tærskelværdien 100 µg/kg. Behandling af fravænnede grise blev anset for det værste tænkelige scenarie. I den efterfølgende vurdering anvendtes PEC_{jord} -værdien 869 µg/kg. PEC_{jord} -værdierne for clavulansyre ved administration til fravænnede grise og slagtegrise oversteg tærskelværdien 100 µg/kg. Også her blev behandling af fravænnede grise anset for at være det værste tænkelige scenarie. I den efterfølgende vurdering anvendtes PEC_{jord} -værdien 217 µg/kg. PEC_{jord} -værdien (kombination) var 1 086 µg/kg. Der krævedes fase II-vurdering.

Den forelagte undersøgelse af nedbrydning af amoxicillin i jord blev anset for acceptabel, skønt den var foretaget med umærket materiale og med en lidt lavere ekstraktionsgrad end den, der anbefales i OECD's vejledning 307. Metabolitterne af amoxicillin regnes ikke for at udgøre en større risiko end moderstoffet, hvorfor den forelagte miljörisikovurdering anses for at være det værste tænkelige scenarie og kan godtages, selv om den ikke omfatter omdannelsesprodukterne af det aktive stof.

Undersøgelse af virkningerne på terrestriske organismer

De beregnede risikoforhold (RQ) for terrestriske planter og regnorme var under tærskelværdien på 1, hvorfor produktet kan anses for at være sikkert for terrestriske organismer.

Vand

På grundlag af PEC_{jord} -værdierne beregnedes værdierne af $PEC_{\text{grundvand}}$ og $PEC_{\text{overfladevand}}$.

$PEC_{\text{grundvand}}$ for begge stoffer var over tærskelværdien 0,1 µg/l ($PEC_{\text{grundvand}}$ var 95,40 µg/l for amoxicillin og 3,27 µg/l for clavulansyre). $PEC_{\text{grundvand}}$ (kombination) var 98,67 µg/l.

Ansøgeren anvendte derfor avancerede modeller til beregning af PEC i grundvand (FOCUS) som beskrevet i CVMP's retningslinjer for miljøkonsekvensvurdering for veterinærlægemidler (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Avancerede modeller for PEC i grundvand med den laveste værdi af adsorptionskoefficienten K_{oc} (40,4 ml/g) som værste tilfælde bekræfter, at de forventede koncentrationer i miljøet i alle scenarier var under tærskelværdien 0,1 µg/l, og at produktet ikke udgør en risiko for grundvandet.

Vandmiljøet

$PEC_{\text{overfladevand}}$ blev beregnet til 31,80 µg/l for amoxicillin og 1,09 µg/l for clavulansyre. $PEC_{\text{overfladevand}}$ (kombination) var 32,89 µg/l. Denne værdi blev efterfølgende anvendt til beregning af risikoforholdene for akvatiske organismer. Risikoforholdet for dafnier og fisk var under tærskelværdien 1, men for alger var det over tærskelværdien. For alger krævedes yderligere vurdering, hvorfor ansøgeren forelagde avancerede modeller til beregning af PEC-værdier i overfladevand (FOCUS).

$PEC_{\text{overfladevand}}$ blev beregnet til 0,036 µg/l, en værdi, der blev gjort mere præcis ved FOCUS-modelberegning og korrigeret som summen af de forventede koncentrationer i overfladevand af amoxicillin og clavulansyre (kombination). Denne mere præcise $PEC_{\text{overfladevand}}$ blev anvendt til fornyet beregning af risikoforholdet for alger.

Det mere præcise risikoforhold RQ på 0,7 er under tærskelværdien 1, hvorfor produktet ikke udgør en risiko for det akvatiske miljø – overfladevand.

På grundlag af den reviderede miljørisikovurdering og på baggrund af supplerende oplysninger i litteraturen fra peer-review-evaluerede videnskabelige undersøgelser fandtes der ingen alvorlig miljørisiko, og risikoen kan håndteres tilfredsstillende med de påtænkte anvendelsesbetingelser for produktet i overensstemmelse med det ansøgte produktresumé.

Miljørisikovurderingen viser, at produktet ikke vil udgøre en uacceptabel risiko for miljøet, når det anvendes i overensstemmelse med det ansøgte produktresumé.

Efter gennemgang af alle oplysninger fra den skriftlige og mundtlige fremlæggelse konkluderede CVMP, at ansøgningens dokumentation vedrørende miljørisikovurdering anses for tilstrækkelig, og at produktets overordnede benefit/risk-forhold er positivt.

CHMP anbefalede derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, og relaterede navne, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III til CVMP's udtalelse.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Indledning

STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, og relaterede navne, indeholder de aktive indholdsstoffer amoxicillin og clavulansyre (som kaliumsaltet) i forholdet 4:1. Amoxicillin er et halvsyntetisk aminopenicillin med bredspektret baktericid virkning. Clavulansyre er en naturligt forekommende beta-lactamasehæmmer, der virker kemisk synergistisk med amoxicillin. Denne kombination af aktive stoffer indgår i veterinærlægemidler, der er godkendt i EU til anvendelse hos kvæg, svin, hunde og katte.

Ansøgningen er indgivet via den decentrale procedure som en generisk ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, der henviser til referenceproduktet Amoksiklav, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, som er godkendt i Tjekkiet (nr. 96/069/98-C).

Direkte terapeutisk fordel

Fordelen ved STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin, er muligheden for at behandle infektioner forårsaget af mikroorganismer hos intensivt opdrættede svin, herunder luftvejssygdomme.

Indirekte eller supplerende fordele

Ingen.

Risikovurdering

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyarten, brugersikkerhed, restkoncentrationer, resistens eller virkning.

Miljørisiko

På baggrund af en samlet vurdering af den forelagte dokumentation og de offentligt tilgængelige oplysninger anses de manglende data om metabolitter for at være uden betydning for det positive benefit/risk-forhold for produktet. Dataene fra forskellige offentligt tilgængelige kilder vedrørende metabolitter viser, at der ikke er nogen miljørisici (i henhold til gældende metoder til miljørisikovurdering).

Det kan konkluderes, at produktet ikke forventes at udgøre en risiko for miljøet, når det anvendes i henhold til anbefalingerne i produktresuméet.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse

Advarserne i produktinformationen er fortsat passende. Denne indbringelsesprocedure giver ikke anledning til krav om yderligere foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Som helhed fandtes ansøgningens dokumentation vedrørende miljørisikovurdering tilstrækkelig i betragtning af ansøgningens art (generisk ansøgning). Som konklusion anses benefit/risk-forholdet for positivt for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin.

Begrundelse for udstedelse af markedsføringsgodkendelse for STRENZEN, pulver til opløsning i drikkevand, 500/125 mg/g, til svin

Efter gennemgang af alle de forelagte oplysninger konkluderede CVMP, at:

- de er ansøgeren forelagte undersøgelser om nedbrydning i jorden af amoxicillin og clavulansyre og adsorption /desorption af amoxicillin i jord kan godtages,
- den publicerede videnskabelige litteratur viser, at metabolitterne af amoxicillin ikke vil udgøre en større risiko end moderstoffet, hvorfor det er berettiget at lade miljørisikovurderingen gælde amoxicillin, og
- miljørisikovurderingen kan afsluttes, og produktet udgør ikke en uacceptabel risiko for miljøet.

CHMP anbefalede derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de i bilag I anførte lægemidler, for hvilke det gældende produktresumé og den gældende etikettering og indlægsseddel fortsat er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

De gældende tekster til produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.