

Anhang I

Liste der Namen, Darreichungsform, Stärke des Tierarzneimittels, Tierart, Art der Anwendung, Antragsteller in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EEA	Antragsteller	Name	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierart	Art der Anwendung
Österreich	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 zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Tschechische Republik	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 zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Dänemark	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 zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Frankreich	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 zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Deutschland	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 zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser

Mitgliedstaat EU/EEA	Antragsteller	Name	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierart	Art der Anwendung
Irland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Italien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Niederlande	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser
Spanien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser

Mitgliedstaat EU/EEA	Antragsteller	Name	INN	Darreichungsform	Stärke	Tierart	Art der Anwendung
Großbritannien	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 zum Eingeben über das Trinkwasser	500/125 mg/g	Schwein	Oral: Über das Trinkwasser

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine

1. Einführung

STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine enthält als Wirkstoffe Amoxicillin und Clavulansäure. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin mit breitem bakterizidem Wirkspektrum. Clavulansäure, eine natürlich vorkommende Substanz, ist ein Beta-Lactamase-Hemmer und ein chemischer Synergist für Amoxicillin. Die Kombination dieser Wirkstoffe ist in Tierarzneimitteln enthalten, die derzeit in der Europäischen Union für die Anwendung bei Rindern, Schweinen, Hunden und Katzen zugelassen sind. Die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete für STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine sind die Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch gegenüber der Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure empfindliche Mikroorganismen, d. h. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp. und *Streptococcus* spp., hervorgerufen werden, sowie die Behandlung von durch *Clostridium* spp., *E. coli* und *Salmonella* spp. hervorgerufenen Magen-Darm-Infektionen.

Der Antragsteller beantragte für STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine unter Bezugnahme auf das in der Tschechischen Republik zugelassene Referenztierarzneimittel Amoksiklav 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser (Zulassungsnummer 96/069/98-C) ein dezentralisiertes Verfahren gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung. Referenzmitgliedstaat ist die Tschechische Republik und beteiligt sind die folgenden 10 betroffenen Mitgliedstaaten: Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Irland, die Niederlande, Österreich, Portugal, Spanien und das Vereinigte Königreich.

Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens wurden von den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich potenzielle schwerwiegende Risiken im Hinblick auf die mangelnden Daten zum Abbau von Amoxicillin und Clavulansäure im Boden sowie zur Adsorption und Desorption von Amoxicillin im Boden ermittelt, aufgrund derer die Umweltrisikobewertung nicht abgeschlossen werden konnte. Diese Streitpunkte blieben ungelöst, weshalb gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Tierarzneimittel (CMD(v)) eingeleitet wurde. Die betroffenen Mitgliedstaaten fanden bezüglich des Tierarzneimittels zu keiner Einigung, woraufhin die Angelegenheit am 11. Juli 2012 dem CVMP übergeben wurde.

Diese Befassung gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG erfolgte aufgrund von Bedenken, der Antragsteller habe die Umweltsicherheit von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine nicht ausreichend nachgewiesen, da zulassungsrelevante Daten fehlen, ohne die eine Schlussfolgerung im Hinblick auf das Umweltrisiko des Tierarzneimittels nicht möglich ist.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Um die im Rahmen der Befassung erhobenen Bedenken zu entkräften, legte der Antragsteller eine bearbeitete Umweltrisikobewertung für STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine sowie weitere Daten über den Abbau im Boden und die Sorption am Boden vor. Der Antragsteller schlug keine Maßnahmen zur Risikominimierung vor, da von ihm keine Umweltrisiken ermittelt wurden. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten gelangte der Ausschuss bezüglich der Fragen, die in der von der Tschechischen Republik eingegangenen Mitteilung aufgeworfen wurden, zu den nachfolgend angeführten Schlussfolgerungen.

2.1. Bewertung des Umweltrisikos des Tierarzneimittels

Der Ausschuss prüfte, ob die Umweltrisikobewertung auf der Grundlage der verfügbaren Daten durchgeführt werden kann oder ob weitere Daten vorgelegt werden müssen.

Das Tierarzneimittel, das Amoxicillin und Clavulansäure (in Form von Kaliumsalz) in einem Verhältnis von 4:1 enthält, ist für die Behandlung von durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektionen, einschließlich Atemwegserkrankungen, bei intensiv gehaltenen Schweinen indiziert. Die Zieltierart wird über 5 aufeinander folgende Tage mit 20 mg/kg Körpergewicht Amoxicillin und 5 mg/kg Körpergewicht Clavulansäure behandelt. Die Exposition der Umwelt erfolgt durch die Ausbringung von Gülle.

Gegenstand der Umweltrisikobewertung bilden gemäß der Leitlinie zu pharmazeutischen Fixdosiskombinationspräparaten (EMA/CVMP/83804/2005) die Wirkungen des Kombinationspräparats.

Boden

Die prognostizierten Umweltkonzentrationen (*predicted environmental concentrations*, PEC) für Amoxicillin und Clavulansäure im Boden wurden in Phase I errechnet. Alle PEC_{Boden} -Werte für Amoxicillin lagen oberhalb des Schwellenwerts von 100 µg/kg. Als ungünstigster Fall wurde die Behandlung von Absatzferkeln erachtet. Der PEC_{Boden} -Wert von 869 µg/kg wurde in der nachfolgenden Bewertung angewendet. Die PEC_{Boden} -Werte für an Absatzferkel und Mastschweine verabreichte Clavulansäure lagen oberhalb des Schwellenwerts von 100 µg/kg. Als ungünstigster Fall wurde auch hier die Behandlung von Absatzferkeln erachtet. Der PEC_{Boden} -Wert von 217 µg/kg wurde in der nachfolgenden Bewertung angewendet. Der PEC_{Boden} -Wert (Kombination) betrug 1086 µg/kg. Es war eine Phase-II-Bewertung erforderlich.

Obwohl nicht zugelassene Materialien verwendet wurden und die Extraktionseffizienzwerte leicht unterhalb der in der OECD-Leitlinie 307 empfohlenen Werte lagen, wird die vorgelegte Studie zum Abbau von Amoxicillin im Boden als zulässig erachtet. Man geht davon aus, dass die Metabolite von Amoxicillin kein höheres Risiko als die Ausgangsverbindung aufweisen und deshalb wird die vorgelegte Umweltrisikobewertung als ungünstigster Fall betrachtet und ist ungeachtet der Tatsache, dass die Umwandlungsprodukte des Wirkstoffs nicht in ihr berücksichtigt wurden, zulässig.

Studien zu den Auswirkungen auf den Boden

Die für Bodenpflanzen und Regenwürmer errechneten Risikoquotienten lagen unterhalb des Schwellenwerts von 1, und das Tierarzneimittel kann als für Bodenorganismen sicher erachtet werden.

Wasser

Auf der Grundlage der PEC_{Boden} -Werte wurden die $PEC_{\text{Grundwasser}}$ - und $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ -Werte berechnet.

Die $PEC_{\text{Grundwasser}}$ -Werte lagen für beide Verbindungen oberhalb des Schwellenwerts von 0,1 µg/l (der $PEC_{\text{Grundwasser}}$ -Wert für Amoxicillin betrug 95,40 µg/l und für Clavulansäure 3,27 µg/l). Der $PEC_{\text{Grundwasser}}$ -Wert (Kombination) betrug 98,67 µg/l.

Demzufolge verwendete der Antragsteller erweiterte Modelle für die PEC-Berechnung im Grundwasser (FOCUS), wie diese in der CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) beschrieben sind.

Erweiterte Modelle für PEC-Werte im Grundwasser mit dem niedrigsten K_{OC} -Wert (40,4 ml/g) als ungünstigster Fall bestätigen, dass die prognostizierten Umweltkonzentrationen in allen Fällen unterhalb des Schwellenwerts von 0,1 µg/l lagen und das Tierarzneimittel kein Risiko für das Grundwasser darstellt.

Aquatische Umwelt

Der $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ -Wert wurde für Amoxicillin auf 31,80 µg/l und für Clavulansäure auf 1,09 µg/l berechnet. Der $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ -Wert (Kombination) betrug 32,89 µg/l. Dieser Wert wurde anschließend bei den Berechnungen der Risikoquotienten für Wasserorganismen angewendet. Die Risikoquotienten für Daphnien und Fische lagen unterhalb des Schwellenwerts von 1, allerdings lag der Risikoquotient für Algen oberhalb des Schwellenwerts. Da für Algen weitere Bewertungen erforderlich waren, legte der Antragsteller erweiterte Modelle für die PEC -Werte in Oberflächenwasser (FOCUS) vor.

Es wurde ein durch FOCUS-Modellierung verfeinerter und als Summe prognostizierter Oberflächenwasserkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure (Kombination) korrigierter $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ -Wert von 0,036 µg/l errechnet. Der verfeinerte $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ -Wert wurde für die Neuberechnung des Risikoquotienten für Algen angewendet.

Da der verfeinerte Risikoquotient von 0,7 unterhalb des Schwellenwerts von 1 liegt, stellt das Tierarzneimittel kein Risiko für die aquatische Umwelt bzw. das Oberflächenwasser dar.

Auf der Grundlage der überarbeiteten Umweltrisikobewertung und unter Berücksichtigung zusätzlicher Daten aus begutachteter wissenschaftlicher Literatur war kein ernsthaftes Risiko für die Umwelt festzustellen; das Risiko lässt sich angemessen durch die vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen für das Arzneimittel, die in der derzeit vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels dargelegt sind, bewältigen.

Die Ergebnisse der Umweltrisikobewertung deuten darauf hin, dass das Tierarzneimittel bei Anwendung gemäß der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels kein unannehmbares Risiko für die Umwelt darstellen wird.

Nach Prüfung aller Daten, die schriftlich und in der Anhörung insgesamt vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu der Auffassung, dass der vom Antragsteller vorgelegte Datensatz bezüglich der Umweltrisikobewertung als ausreichend zu erachten ist und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels insgesamt positiv ist.

Deshalb empfahl der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine und zugehörigen Bezeichnungen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III des CVMP-Gutachtens enthalten sind.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine und zugehörige Bezeichnungen enthält als Wirkstoffe Amoxicillin und Clavulansäure (in Form von Kaliumsalz) im Verhältnis von 4: 1. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin mit breitem bakterizidem Wirkspektrum. Clavulansäure, eine natürlich vorkommende Substanz, ist ein Beta-Lactamase-Hemmer und ein chemischer Synergist für Amoxicillin. Die Kombination der Wirkstoffe ist in Tierarzneimitteln enthalten, die derzeit in der Europäischen Union für die Anwendung bei Rindern, Schweinen, Hunden und Katzen zugelassen sind.

Der betroffene Antrag, der über das dezentralisierte Verfahren gestellt wurde, ist ein Generikum-Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung, der sich auf das in der Tschechischen Republik zugelassene Referenztierarzneimittel Amoksiklav 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser (Zulassungsnummer 96/069/98-C) bezieht.

Direkter therapeutischer Nutzen

Der Nutzen von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine besteht darin, dass durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektionen, einschließlich Atemwegserkrankungen, bei intensiv gehaltenen Schweinen, behandelt werden können.

Indirekter oder zusätzlicher Nutzen

Keiner.

Risikobewertung

Qualität, Sicherheit für die Zieltierart, Sicherheit für den Anwender, Rückstände, Resistenz und Wirksamkeit wurden im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht bewertet.

Umweltrisiko

Angesichts des gesamten, im Dossier vorgelegten Beweismaterials und der öffentlich zugänglichen Daten wird das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels nicht durch das Fehlen der Daten zu den Metaboliten beeinträchtigt. Die aus unterschiedlichen öffentlichen Quellen zusammengetragenen Daten zu den Metaboliten lassen darauf schließen, dass (gemäß dem derzeitigen Umweltrisikobewertungsverfahren) keine Umweltrisiken bestehen.

Es lässt sich der Schluss ziehen, dass das Tierarzneimittel kein Risiko für die Umwelt darstellen dürfte, wenn es gemäß den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels angewendet wird.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Die Warnhinweise in der Produktliteratur sind weiterhin angemessen. Weitere Risikomanagement- oder -minderungsmaßnahmen infolge dieses Befassungsverfahrens sind nicht erforderlich.

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Angesichts der Art dieses Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (Generikum-Antrag) wird der vom Antragsteller vorgelegte Datensatz bezüglich der Umweltrisikobewertung insgesamt als ausreichend erachtet. Abschließend wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine als positiv erachtet.

Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zur Anwendung über das Trinkwasser für Schweine

In Erwägung aller vorgelegten Daten schloss der CVMP, dass:

- die vom Antragsteller vorgelegten Studien zum Abbau von Amoxicillin und Clavulansäure im Boden sowie zur Adsorption und Desorption von Amoxicillin im Boden zulässig sind;
- die öffentlich zugängliche wissenschaftliche Literatur aufzeigt, dass die Metaboliten von Amoxicillin kein höheres Risiko als die Ausgangsverbindung darstellen würden und die Anwendung von Amoxicillin in der Umweltverträglichkeitsuntersuchung gerechtfertigt ist;
- die Umweltrisikobewertung abgeschlossen werden kann und das Tierarzneimittel kein unannehmbares Risiko für die Umwelt darstellt.

Deshalb empfahl der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Tierarzneimittel, deren gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels,

Etikettierung und Packungsbeilage gemäß den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten Endfassungen, wie in Anhang III dargelegt, beibehalten werden.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Die gültige Fassung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage entspricht der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endversion.