

## **Anexo I**

**Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, titulares de las autorizaciones de comercialización en los Estados Miembros**

<b>Estado miembro EU/EEA</b>	<b>Solicitante</b>	<b>Nombre</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Concentración</b>	<b>Especies animales</b>	<b>Vía de administración</b>
Austria	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
República Checa	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
Dinamarca	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
Francia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
Alemania	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida

<b>Estado miembro EU/EEA</b>	<b>Solicitante</b>	<b>Nombre</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Concentración</b>	<b>Especies animales</b>	<b>Vía de administración</b>
Irlanda	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
Italia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
Países Bajos	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida
España	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida

<b>Estado miembro EU/EEA</b>	<b>Solicitante</b>	<b>Nombre</b>	<b>DCI</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Concentración</b>	<b>Especies animales</b>	<b>Vía de administración</b>
Reino Unido	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suiza	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvo para uso en agua de bebida	500/125 mg/g	Cerdos	Oral: en el agua de bebida

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la concesión de la autorización de comercialización para STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en el agua de bebida para porcino**

# Resumen general de la evaluación científica de STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en el agua de bebida para porcino

## 1. Introducción

STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en agua de bebida para porcino contiene como principios activos amoxicilina y ácido clavulánico. La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética con actividad bactericida de amplio espectro. El ácido clavulánico es una sustancia natural que es un inhibidor betalactámico y presenta sinergia química con la amoxicilina. La combinación de principios activos se ha incluido en medicamentos de uso veterinario que actualmente están autorizados en la Unión Europea para uso en bovino, porcino, perros y gatos. Las indicaciones propuestas para STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en agua de bebida para porcino son el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias causadas por microorganismos sensibles a la combinación amoxicilina/ácido clavulánico, es decir *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. y las infecciones gastrointestinales causadas por *Clostridium* spp., *E. coli* y *Salmonella* spp.

El solicitante presentó una solicitud por el procedimiento descentralizado para STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en agua de bebida para porcino, de conformidad con el Artículo 13(1) de la Directiva 2001/82/CE y sus modificaciones, relacionada con el producto de referencia Amoksiklav 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida en la República Checa (Nº MA 96/069/98-C). El Estado miembro de referencia (EMR) es la República Checa y afecta a 10 Estados miembros interesados (EMI): Austria, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, los Países Bajos, Portugal, España y el Reino Unido.

Durante el procedimiento descentralizado, los Países Bajos y el Reino Unido identificaron posibles riesgos graves con respecto a la falta de datos sobre la descomposición en el suelo de la amoxicilina y el ácido clavulánico y la adsorción/desorción de la amoxicilina en el suelo, debido a lo cual no se pudo completar la evaluación del riesgo ambiental (ERA). Estos problemas no se habían resuelto y, por tanto, se remitió el procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 33(1) de la Directiva 2001/82/CE al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Veterinarios (CMD(v)). Los estados miembros interesados no llegaron a un acuerdo sobre el producto y, en consecuencia, el 11 de julio de 2012 el asunto se remitió al CVMP.

Este arbitraje conforme al Artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE se realizó a causa de las reservas respecto a que el solicitante no había demostrado satisfactoriamente la seguridad ambiental de STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino debido a la falta de datos fundamentales sin los cuales no es posible concluir la seguridad ambiental del producto.

## 2. Evaluación de los datos presentados

Con el fin de abordar las reservas planteadas por el arbitraje, el solicitante aportó una ERA adaptada para STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino e información adicional sobre la degradación en el suelo y la absorción por el suelo. El solicitante no propuso ninguna medida de mitigación del riesgo porque no identificó ningún riesgo ambiental. Considerando los datos presentados, el Comité llegó a las siguientes conclusiones sobre los problemas apuntados en la notificación recibida de la República Checa.

## **2.1. Evaluación del riesgo ambiental del producto**

El Comité consideró si se puede completar la evaluación del riesgo ambiental con la información disponible o si es necesario que se aporten más datos.

El producto que contiene amoxicilina y ácido clavulánico (en forma de la sal de potasio) en una proporción de 4:1 está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos en cerdos criados de forma intensiva, incluidas enfermedades respiratorias. La especie de destino recibe tratamiento con 20 mg/kg de peso corporal de amoxicilina y 5 mg/kg de peso corporal de ácido clavulánico durante 5 días consecutivos. La exposición al medioambiente será mediante aplicación del purín sobre la tierra.

De conformidad con la directriz sobre productos farmacéuticos de combinación fija (EMEA/CVMP/83804/2005), la evaluación del riesgo ambiental está dirigida a los efectos del producto de combinación.

### **Suelo**

Las concentraciones ambientales previstas (CAP) de amoxicilina y ácido clavulánico en el suelo se calcularon en la fase I. Todos los valores de CAP<sub>50</sub> para la amoxicilina superaron el valor umbral de 100 µg/kg. Se consideró que el peor de los casos era el tratamiento de los cochinitos destetados. En la posterior evaluación, se usó el valor de CAP<sub>suelo</sub> de 869 µg/kg. Los valores de CAP<sub>suelo</sub> para el ácido clavulánico administrado en cochinitos destetados y en cerdos de engorde superaron el valor umbral de 100 µg/kg. También se consideró que el peor de los casos era el tratamiento de los cochinitos destetados. En la posterior evaluación, se usó el valor de CAP<sub>suelo</sub> de 217 µg/kg. La CAP<sub>suelo</sub> (para la combinación) fue de 1.086 µg/kg. Se solicitó una evaluación en fase II.

El estudio aportado sobre la degradación en el suelo de la amoxicilina se considera aceptable, aunque se utilizó material no radiomarcado y las eficiencias de la extracción estaban ligeramente por debajo de las recomendadas en la prueba 307 de la OECD. Se considera que los metabolitos de la amoxicilina no suponen un mayor riesgo que el compuesto parental, por lo que la ERA presentada se considera el peor caso posible y es aceptable, a pesar del hecho de que no tiene en cuenta los productos de transformación del principio activo.

### **Estudios sobre los efectos terrestres**

Los cocientes de riesgos (CR) calculados para las plantas y gusanos terrestres eran inferiores al valor umbral de 1 y el producto se puede considerar seguro para organismos terrestres.

### **Agua**

La CAP<sub>agua subterránea</sub> y la CAP<sub>agua superficial</sub> se calcularon a partir de los valores de la CAP<sub>suelo</sub>.

La CAP<sub>agua subterránea</sub> para ambos compuestos era superior al valor umbral de 0,1 µg/l (CAP<sub>agua subterránea</sub> para la amoxicilina fue de 95,40 µg/l y para el ácido clavulánico de 3,27 µg/l). La CAP<sub>agua subterránea</sub> (combinación) fue de 98,67 µg/l.

Por tanto, el solicitante utilizó modelos avanzados para calcular la CAP en agua subterránea (FOCUS), como se describe en la guía del CVMP sobre la evaluación del impacto ambiental para medicamentos de uso veterinario (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Los modelos avanzados para las CAP en agua subterránea con el valor K<sub>OC</sub> más bajo (40,4 ml/g) como peor caso confirman que las concentraciones ambientales previstas en todos los casos eran inferiores al valor umbral de 0,1 µg/l y el producto no plantea ningún riesgo para el agua subterránea.

### **Medioambiente acuático**

Se calculó que la CAP<sub>agua superficial</sub> era de 31,80 µg/l para la amoxicilina y de 1,09 para el ácido clavulánico. La CAP<sub>aguasuperficial</sub> (para la combinación) fue de 32,89 µg/l. Este valor se utilizó después en los cálculos de los CR para organismos acuáticos. Los CR para dáfnidos y peces eran inferiores al valor umbral de 1, pero para algas era superior. Era necesario realizar una evaluación adicional para las algas, por lo que el solicitante presentó modelos avanzados para la CAP en agua superficial (FOCUS).

Se calculó una CAP<sub>aguasuperficial</sub> ajustada mediante modelización FOCUS y se corrigió como la suma de la concentración prevista en agua superficial de amoxicilina y ácido clavulánico (combinación) de 0,036 µg/l. La CAP<sub>agua superficial</sub> ajustada se utilizó para volver a calcular el CR para algas.

El CR ajustado de 0,7 es inferior al valor umbral de 1, por lo que el producto no plantea ningún riesgo para el medioambiente acuático-agua superficial.

Basándose en la ERA revisada y considerando la información adicional de la bibliografía científica revisada por expertos, no se identificaron riesgos graves para el medioambiente y los riesgos se pueden manejar adecuadamente con las condiciones propuestas para uso del producto según el RCP propuesto actualmente.

La evaluación del riesgo medioambiental indica que el producto no supone un riesgo inaceptable para el medioambiente si se utiliza de acuerdo con el RCP propuesto.

Habiendo considerado todos los datos presentados por escrito y en la explicación oral, el CVMP concluyó que se considera que el paquete de datos relativos a la evaluación del riesgo medioambiental presentado por el solicitante es suficiente y que la relación riesgo/beneficio global del producto es positiva.

Por tanto, el CVMP recomendó que se concediera la autorización de comercialización para STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino y denominaciones asociadas cuyos Resumen de las Características del producto, ficha técnica y prospecto se pueden consultar en el Anexo III del dictamen del CVMP.

### **3. Evaluación de los riesgos y los beneficios**

#### ***Introducción***

STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino y denominaciones asociadas contienen amoxicilina y ácido clavulánico (en forma de sal de potasio) en una proporción de 4:1 como principios activos. La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética con actividad bactericida de amplio espectro. El ácido clavulánico es una sustancia natural que es un inhibidor betalactámico y presenta sinergia química con acción sinérgica con la amoxicilina. La combinación de principios activos se ha incluido en medicamentos de uso veterinario que actualmente están autorizados en la Unión Europea para uso en bovino, porcino, perros y gatos.

La solicitud en cuestión, presentada a través del procedimiento descentralizado, es una solicitud de medicamento genérico de acuerdo con el Artículo 13(1) de la Directiva 2001/82/CE y sus modificaciones, en relación con el producto de referencia Amoksiklav 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida registrado en la República Checa (Nº 96/069/98-C).

#### ***Beneficios terapéuticos directos***

El beneficio de STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino es que con este medicamento se pueden tratar las infecciones causadas por microorganismos en cerdos de cría intensiva, incluidas las enfermedades respiratorias.

### ***Beneficios indirectos o adicionales***

Ninguno.

### ***Evaluación del riesgo***

En este procedimiento de arbitraje no se evaluaron la calidad, la seguridad para el animal de destino, la seguridad para el usuario, los residuos, la resistencia ni la eficacia.

### ***Riesgo ambiental***

Considerando todas las pruebas presentadas en el informe y los datos disponibles de dominio público, la falta de datos sobre los metabolitos no afecta a la relación riesgo/beneficio positiva del producto. Los datos recabados de diferentes fuentes públicas sobre metabolitos indican que no existen riesgos medioambientales (de acuerdo con la actual metodología de la ERA).

Se puede concluir que cabe esperar que el producto no plantee ningún riesgo para el medioambiente si se utiliza de acuerdo con las recomendaciones del RCP.

### ***Gestión de riesgos o medidas de mitigación de riesgos***

Las advertencias incluidas en la documentación del producto siguen siendo adecuadas. No se requiere ninguna gestión de riesgos ni medidas de mitigación adicionales como consecuencia de este procedimiento de arbitraje.

### ***Evaluación de la relación riesgo/beneficio***

En general, el paquete de datos presentado por el solicitante sobre la evaluación del riesgo medioambiental se considera suficiente, teniendo en cuenta la naturaleza de esta solicitud de autorización de comercialización (solicitud de medicamento genérico). En conclusión, la relación riesgo/beneficio para STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en agua de bebida para porcino se considera positiva.

## **Motivos para la concesión de la autorización de comercialización para STRENZEN 500/125 mg polvo para uso en agua de bebida para porcino**

Habiendo considerado todos los datos presentados, el CVMP concluyó que:

- los estudios sobre la degradación en suelo de amoxicilina y ácido clavulánico y la adsorción/desorción de amoxicilina en suelo aportados por el solicitante son aceptables;
- la bibliografía científica disponible para el público demuestra que los metabolitos de la amoxicilina no plantearían un mayor riesgo que el compuesto parental y el uso de amoxicilina en la evaluación del impacto medioambiental está justificado;
- la ERA puede completarse y el producto no plantea ningún riesgo inaceptable para el medioambiente,

Por tanto, el CVMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización para los medicamentos veterinarios a los que se hace referencia en el anexo I cuyos resúmenes de las características del producto, etiquetado y prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III.

## **Anexo III**

### **Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto**

El resumen de las características del producto, la ficha técnica y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.