

Liite I

Luettelo lääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodosta, vahvuudesta, eläinlajeista, antoreitistä, hakijasta ja myyntiluvan haltijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajien	Antoreitti
Itävalta	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Tšekki	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Tanska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Ranska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Saksa	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajien	Antoreitti
Irlanti	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Italia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Alankomaat	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Portugali	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Espanja	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija	Kauppanimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlajien	Antoreitti
Ruotsi	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STENZEN 500/125 mg pulver för användning i dricksvatten til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Suomi	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STENZEN 500/125 mg jauhe käytettäväksi sikojen juomavedessä	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä
Iso-Britannia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Sveitsi	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Jauhe käytettäväksi juomavedessä	500/125 mg/g	Siat	Suun kautta: Juomavedessä

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan myöntämiselle Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmistetta varten

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs

1. Johdanto

Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmiste sisältää amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa vaikuttavina aineina. Amoksisilliini on puolisynteettinen aminopenisilliini, jolla on laajakirjoinen bakteereja tappava vaikutus. Klavulaanihappo on luonnossa esiintyvä aine. Se on beetalaktamaasin estäjä ja amoksisilliinin kemiallinen synergisti. Monet eläinlääkkeet, jotka on hyväksytty tällä hetkellä Euroopan unionissa nautojen, sikojen, koirien ja kissojen hoitoon, sisältävät näiden vaikuttavien aineiden yhdistelmää. Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmisteen ehdotetut käyttöaiheet ovat amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmälle herkkien mikro-organismien (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp.) aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito sekä sellaisten maha-suolikanavan infektioiden hoito, joiden aiheuttajat ovat *Clostridium* spp., *E. coli* ja *Salmonella* spp.

Hakija toimitti Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmisteesta direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 13 artiklan 1 kohdan mukaisen hakemuksen hajautettuun menettelyyn. Vertailuvalmisteena oli Amoksiklav 500/125 mg/g powder for use in drinking water -valmiste, joka on hyväksytty Tšekin tasavallassa (myyntiluvan numero 96/069/98-C). Viitejäsenvaltio on Tšekki, ja 10 asianosaista jäsenvaltiota ovat Alankomaat, Espanja, Irlanti, Italia, Itävalta, Portugali, Ranska, Saksa, Tanska ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Hajautetun menettelyn aikana Alankomaat ja Yhdistynyt kuningaskunta tunnistivat mahdollisia vakavia riskejä. Ne liittyivät puuttuviin tietoihin, jotka koskivat amoksisilliinin ja klavulaanihapon hajoamista maaperässä sekä amoksisilliinin adsorptiota/desorptiota maaperässä. Tämän vuoksi ympäristöriskien arviointia (ERA) ei saatu päätökseen. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistua, ja direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan mukainen menettely asian siirtämisestä keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMD(v)) käsiteltäväksi aloitettiin. Jäsenvaltiot eivät päässeet valmisteesta yhteisymmärrykseen, ja asia siirrettiin 11. heinäkuuta 2012 eläinlääkekomitean käsiteltäväksi.

Direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukainen menettely aloitettiin sitä koskevien huolenaiheiden vuoksi, ettei hakija ollut osoittanut Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmisteen ympäristöturvallisuutta riittävästi. Tämä johtui siitä, että keskeisiä tietoja puuttui, eikä valmisteen ympäristöturvallisuudesta voida tehdä päätelmiä ilman niitä.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Menettelyssä esiintuotujen huolenaiheiden käsittelemiseksi hakija toimitti Strenzen 500/125 mg/g -valmisteesta mukautetun ympäristöriskien arvioinnin sekä muuta tietoa maaperässä hajoamisesta ja maaperään imeytymisestä. Hakija ei ehdottanut riskinlieventämis-toimia, koska se ei tunnistanut minkäänlaisia ympäristöriskejä. Toimitettujen tietojen perusteella komitea teki jäljempänä eritellyt päätelmät seikoista, jotka Tšekiltä saadussa ilmoituksessa oli esitetty.

2.1. Valmisteen ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Komitea pohti, voidaanko ympäristöön kohdistuvat riskit arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella vai tarvitaanko lisää tietoja.

Valmiste, joka sisältää amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa (kaliumsuolana) suhteessa 4:1, on tarkoitettu tehokasvatetuilla sioilla ilmenevien, mikro-organismien aiheuttamien infektioiden ja hengitystiesairauksien hoitoon. Kohde-eläinlajia hoidetaan annoksella, joka sisältää 20 mg amoksisilliiniä painokiloa kohti ja 5 mg klavulaanihappoa painokiloa kohti. Hoito kestää viisi päivää. Ympäristön altistuminen tapahtuu maahan imeytyvän lietteen kautta.

Kiinteäannoksisia yhdistelmä lääkevalmisteita koskevien ohjeiden (EMEA/CVMP/83804/2005) mukaan ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnissa keskitytään yhdistelmävalmisteen vaikutuksiin.

Maaperä

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon arvioidut ympäristöpitoisuudet eli PEC-arvot (PEC = predicted environmental concentrations) maaperässä laskettiin vaiheessa I. Kaikki amoksisilliinin PEC_{soil} -arvot ylittivät raja-arvon 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Pahimpana mahdollisena skenaariona pidettiin vieroitettavien porsaiden hoitoa. Seuraavassa arvioinnissa käytettiin PEC_{soil} -arvoa 869 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Vieroitettaville porsaille ja lihasioille annetun klavulaanihapon PEC_{soil} -arvot ylittivät raja-arvon 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Pahimpana mahdollisena skenaariona pidettiin niin ikään vieroitettavien porsaiden hoitoa. Tätä seuraavassa arvioinnissa käytettiin PEC_{soil} -arvoa 217 $\mu\text{g}/\text{kg}$. PEC_{soil} (yhdistelmä) oli 1 086 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Tämän vuoksi edellytettiin vaiheessa II tehtävää arviointia.

Toimitettua tutkimusta, jossa tarkasteltiin amoksisilliinin hajoamista maaperässä, pidetään hyväksyttävänä, vaikka siinä käytettiin merkitsemätöntä materiaalia ja vaikka uuttotehokkuuden arvot olivat hieman pienempiä kuin OECD:n ohjeessa 307 suositellut arvot. Amoksisilliinin metaboliittien ei katsota muodostavan suurempaa riskiä kuin perusaineen. Näin ollen esitettyä ympäristöriskien arviointia pidetään pahimpana mahdollisena skenaariona, joka on hyväksyttävä siitä huolimatta, ettei siinä oteta huomioon vaikuttavan aineen muuntumistuotteita.

Tutkimukset maaperään kohdistuvista vaikutuksista

Maakasveja ja kastematoja varten lasketut riskisuhteet olivat raja-arvoa 1 pienemmät, joten valmistetta voidaan pitää maaperän eliöiden kannalta turvallisena.

Vesi

PEC_{soil} -arvojen perusteella laskettiin myös $PEC_{groundwater}$ - ja $PEC_{surfacewater}$ -arvot.

$PEC_{groundwater}$ oli molempien yhdisteiden osalta suurempi kuin raja-arvo 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ (amoksisilliinin $PEC_{groundwater}$ -arvo oli 95,40 $\mu\text{g}/\text{l}$ ja klavulaanihapon arvo oli 3,27 $\mu\text{g}/\text{l}$). $PEC_{groundwater}$ (yhdistelmä) oli 98,67 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Hakija käytti pohjaveden PEC-arvon laskemiseen siis kehittyneitä malleja (FOCUS), joita eläinlääkekomitean laatimassa eläinlääkevalmisteiden ympäristövaikutusten arviointia koskevissa ohjeissa on kuvattu (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Pohjaveden PEC-arvojen laskemiseen tarkoitettut kehittyneet mallit vahvistavat, että kun pahin mahdollinen skenaario on K_{oc} -arvo (40,4 ml/g), arvioidut ympäristöpitoisuudet ovat kaikissa skenaarioissa raja-arvoa 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ pienemmät, joten valmiste ei aiheuta pohjaveteen kohdistuvaa riskiä.

Vesiympäristö

Amoksisilliinin $PEC_{surfacewater}$ -arvoksi laskettiin 31,80 $\mu\text{g}/\text{l}$; klavulaanihapon vastaava arvo oli 1,09 $\mu\text{g}/\text{l}$. $PEC_{surfacewater}$ (yhdistelmä) oli 32,89 $\mu\text{g}/\text{l}$. Tätä arvoa käytettiin myöhemmin laskettaessa vesieliöiden riskisuhteita. Vesikirppujen ja kalojen riskisuhteet olivat raja-arvoa 1 pienemmät. Sitä vastoin levien riskisuhde oli raja-arvoa suurempi. Levien osalta lisäarviointi oli tarpeen, ja hakija toimitti kehittyneet mallit pintavesien PEC-arvojen laskemiseksi (FOCUS).

PEC_{surfacewater}-arvoa täsmennettiin FOCUS-mallintamisella, ja se korjattiin amoksisilliiniin ja klavulaanihapon (yhdistelmän) arvioiduksi pitoisuudeksi pintavedessä, jolloin uudeksi arvoksi saatiin 0,036 µg/l. Levien riskisuhde laskettiin uudelleen täsmennetyt PEC_{surfacewater}-arvon perusteella.

Täsmennetty riskisuhde 0,7 on pienempi kuin raja-arvo 1, joten valmiste ei aiheuta vesiympäristöön tai pintaveden kohdistuvaa riskiä.

Tarkistetun ympäristöriskien arvioinnin perusteella ja ottaen huomioon vertaisarvioidusta tieteellisestä kirjallisuudesta saadut lisätiedot vakavaa ympäristöön kohdistuvaa riskiä ei tunnustettu, ja riskiä voidaan hallita asianmukaisesti valmisteen käyttöä koskevilla ehdoilla nykyisen valmisteyhteenvetoehdotuksen mukaisesti.

Ympäristöriskien arviointi osoittaa, että kun valmistetta käytetään ehdotetun valmisteyhteenveton mukaisesti, se ei muodosta sellaista ympäristöön kohdistuvaa riskiä, jota ei voida hyväksyä.

Arvioituaan kaikki kirjallisesti toimitetut ja suullisen selvityksen aikana annetut tiedot eläinlääkekomitea päätti, että hakijan toimittamat tiedot ympäristöriskien arvioinnista ovat riittävät ja että valmisteen hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuisa.

Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli, että valmisteelle Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs ja muut kauppanimet myönnetään myyntilupa. Valmisteen valmisteyhteenveto, myyntipäällyksimerkinnot ja pakkausseloste ovat eläinlääkekomitean lausunnon liitteessä III.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Johdanto

Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs ja muut kauppanimet sisältävät vaikuttavina aineina amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa (kaliumsuolana) suhteessa 4:1. Amoksisilliini on puolisynteettinen aminopenisilliini, jolla on laajakirjoinen bakteereja tappava vaikutus. Klavulaanihappo on luonnossa esiintyvä aine. Se on beetalaktamaasin estäjä ja amoksisilliinin kemiallinen synergisti. Monet eläinlääkkeet, jotka on hyväksytty tällä hetkellä Euroopan unionissa nautojen, sikojen, koirien ja kissojen hoitoon, sisältävät näiden vaikuttavien aineiden yhdistelmää.

Tämä hajautetun menettelyn kautta toimitettu hakemus on direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 13 artiklan 1 kohdan mukainen geneerinen hakemus, jonka vertailuvalmiste on Amoksiklav 500/125 mg/g powder for use in drinking water. Vertailuvalmiste on rekisteröity Tšekin tasavallassa (nro 96/069/98-C).

Suorat hoidolliset hyödyt

Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmisteen hyöty on siinä, että tehokasvatettujen sikojen keskuudessa ilmenevät mikro-organismien aiheuttamat infektiot ja hengitystiesairaudet voidaan hoitaa.

Epäsuorat tai muut hyödyt

Ei ole.

Riskien arviointi

Tässä lausunntomenettelyssä ei arvioitu laatua, kohde-eläimen turvallisuutta, käyttäjän turvallisuutta, jäämiä, resistenssiä eikä tehokkuutta.

Ympäristöriski

Aineistossa esitetyn kokonaisnäytön ja julkisesti saatavilla olevien tietojen perusteella metaboliitteja koskevien tietojen puuttuminen ei vaikuta valmisteen suotuisaan hyöty-riskisuhteeseen. Eri julkisista lähteistä kerätyt tiedot metaboliiteista osoittavat, ettei ympäristöriskejä ole (nykyisen ympäristöön kohdistuvien riskien arviointimenetelmän mukaan).

Näin ollen voidaan päätellä, ettei valmisteen odoteta aiheuttavan ympäristöön kohdistuvaa riskiä, kun sitä käytetään valmisteyhteenvedossa olevien suositusten mukaisesti.

Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet

Tuotetiedoissa olevat varoitukset ovat edelleen asianmukaisia. Tämän lausunntomenettelyn perusteella ei edellytetä muita riskinhallinta- tai lieventämistoimia.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Kaiken kaikkiaan hakijan toimittamia tietoja ympäristöriskien arvioinnista pidetään riittävinä, kun otetaan huomioon tämän myyntilupahakemuksen tyyppi (geneerinen hakemus). Siksi Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs -valmisteen hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana.

Perusteet myyntiluvan myöntämiseksi valmistetta Strenzen 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs varten

Arvioituaan kaikki toimitetut tiedot eläinlääkekomitea päätti seuraavaa:

- Hakijan toimittamat tutkimukset amoksisilliinin ja klavulaanihapon hajoamisesta maaperässä ja amoksisilliinin adsorptiosta/desorptiosta maaperässä ovat hyväksyttäviä.
- Julkisesti saatavilla oleva tieteellinen kirjallisuus osoittaa, että amoksisilliinin metaboliitit eivät aiheuta suurempaa riskiä kuin perusaine ja että amoksisilliinin käyttö ympäristövaikutusten arvioinnissa on perusteltua.
- Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi voidaan saattaa päätökseen, eikä valmiste aiheuta sellaista ympäristöriskiä, jota ei voida hyväksyä.

Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä liitteessä I luetelluille eläinlääkevalmisteille, joiden voimassa olevien valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Voimassa oleva valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.