

Annexe I

Liste des noms, forme pharmaceutique, dosage du médicament vétérinaire, espèces cibles, voie d'administration et détenteur dans les états membres

Etat membre EU/EEA	Détenteur	Nom	INN	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce cible	Voie d'administration
Autriche	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
République Tchèque	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
Danemark	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
France	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
Allemagne	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson

Etat membre EU/EEA	Détenteur	Nom	INN	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce cible	Voie d'administration
Irlande	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
Italie	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
Hollande	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson
Espagne	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson

Etat membre EU/EEA	Détenteur	Nom	INN	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce cible	Voie d'administration
Royaume Uni	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suisse	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poudre pour eau de boisson	500/125 mg/g	Porcins	Voie orale: dans l'eau de boisson

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de
l'autorisation de mise sur le marché pour STENZEN 500/125
mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs**

Résumé général de l'évaluation scientifique de STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs

1. Introduction

STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs contient les principes actifs amoxicilline et acide clavulanique. L'amoxicilline est une aminopénicilline semi-synthétique à large spectre d'activité bactéricide. L'acide clavulanique, une substance naturelle, est un inhibiteur de la bêta-lactamase et une substance synergique de l'amoxicilline.

Ces principes actifs sont présents en association dans des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'Union européenne pour une utilisation chez les bovins, les porcs, les chiens et les chats. Les indications proposées pour STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs sont le traitement des infections de voies respiratoires causées par des microorganismes sensibles à l'association amoxicilline/acide clavulanique, à savoir *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp., et des infections gastro-intestinales causées par *Clostridium* spp., *E. coli* et *Salmonella* spp.

Le requérant a soumis une demande de procédure décentralisée pour STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs, conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE telle que modifiée, avec comme médicament de référence Amoksiklav 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson, autorisé en République tchèque (AMM n° 96/069/98-C). L'État membre de référence (EMR) est la République tchèque et les 10 États membres concernés (EMC) sont l'Autriche, le Danemark, la France, l'Allemagne, l'Irlande, l'Italie, les Pays-Bas, le Portugal, l'Espagne et le Royaume-Uni.

Des risques potentiels graves ont été identifiés au cours de la procédure décentralisée par les Pays-Bas et le Royaume-Uni concernant l'absence de données relatives à la dégradation dans le sol de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, ainsi qu'à l'adsorption/désorption de l'amoxicilline dans le sol, absence en raison de laquelle l'évaluation des risques pour l'environnement n'a pas pu être (ERE) achevée. Ces questions étant restées en suspens, une saisine a été formée au titre de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE auprès du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage vétérinaire CMD(v). Les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord concernant le produit; l'affaire a donc été transmise au CVMP, le 11 juillet 2012.

Cette saisine au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE a été formée en raison des inquiétudes que suscite le fait que le demandeur n'a pas démontré de façon satisfaisante la sécurité pour l'environnement de STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs, en raison de l'absence de données pivots, sans lesquelles il est impossible de conclure quant à la sécurité du produit pour l'environnement.

2. Évaluation des données présentées

Afin de résoudre les questions soulevées par la saisine, le demandeur a fourni une ERE adaptée pour STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs, ainsi que d'autres informations sur la dégradation et la sorption dans le sol. Le demandeur n'a proposé aucune mesure de minimisation des risques, car il n'a pas identifié de risques pour l'environnement. Compte tenu des données soumises, le comité est parvenu aux conclusions ci-dessous concernant les questions soulevées dans la notification reçue de la République tchèque.

2.1. Évaluation des risques du produit pour l'environnement

Le comité a examiné si l'évaluation des risques pour l'environnement peut être achevée sur la base des informations disponibles ou si des données supplémentaires doivent être fournies.

Le produit contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium) dans un rapport 4:1 est indiqué pour le traitement des infections causées par des microorganismes dans les élevages intensifs de porcs, notamment des infections respiratoires. Les espèces cibles sont traitées par 20 mg/kg de poids corporel (p.c.) d'amoxicilline et 5 mg/kg de p.c. d'acide clavulanique pendant 5 jours consécutifs. L'exposition de l'environnement se fera par l'épandage de purin sur les terres.

Conformément à la ligne directrice relative aux médicaments d'association à doses fixes (EMEA/CVMP/83804/2005), l'évaluation des risques pour l'environnement vise les effets du produit d'association.

Sol

Les concentrations d'amoxicilline et d'acide clavulanique prédites dans l'environnement (PEC: *predicted environmental concentrations*) concernant le sol (PEC_{sol}) ont été calculées pour la phase I. Toutes les valeurs de PEC_{sol} pour l'amoxicilline dépassaient la valeur de déclenchement de 100 µg/kg. Le traitement des porcelets sevrés a été considéré comme représentant le scénario du cas le plus défavorable. La valeur de PEC_{sol} de 869 µg/kg a été utilisée dans l'évaluation ultérieure. (Les valeurs de PEC_{sol} pour l'acide clavulanique administré aux porcelets sevrés et aux porcs d'engraissement dépassaient la valeur de déclenchement de 100 µg/kg. Le scénario du cas le plus défavorable était également le traitement de porcelets sevrés. La valeur de PEC_{sol} de 217 µg/kg a été utilisée dans l'évaluation ultérieure. La PEC_{sol} de l'association était de 1086 µg/kg. L'évaluation de phase II était requise.

L'étude présentée relative à la dégradation de l'amoxicilline dans le sol est jugée acceptable, malgré l'utilisation de matériel non étiqueté et des rendements d'extraction légèrement inférieurs à ceux recommandés dans la ligne directrice 307 de l'OCDE. Les métabolites de l'amoxicilline ne sont pas considérés comme présentant un risque supérieur à celui du composé parent; l'ERE présentée est donc considérée comme concernant le cas le plus défavorable et jugée acceptable, bien qu'elle ne prenne pas en compte les produits de transformation du principe actif.

Études des effets sur les terres

Les risques relatifs (RR) calculés pour les plantes terrestres et les vers de terre étaient inférieurs à la valeur de déclenchement de 1 et le produit peut être considéré comme sûr pour les organismes vivants dans la terre.

Eau

Des valeurs de $PEC_{eaux\ souterraines}$ et de $PEC_{eaux\ de\ surface}$ ont été calculées sur la base des valeurs de PEC_{sol} .

Les $PEC_{eaux\ souterraines}$ pour les deux composés étaient supérieures à la valeur de déclenchement de 0,1 µg/l (la $PEC_{eaux\ souterraines}$ pour l'amoxicilline était de 95,40 µg/l et pour l'acide clavulanique de 3,27 µg/l). La $PEC_{eaux\ souterraines}$ de l'association était de 98,67 µg/l.

Le demandeur a donc utilisé des modèles avancés pour le calcul des PEC dans les eaux souterraines (FOCUS), comme décrit dans la ligne directrice du CVMP relative à l'évaluation de l'effet des produits vétérinaires sur l'environnement (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Des modèles avancés pour les PEC dans les eaux souterraines avec la valeur K_{OC} la plus faible (40,4 ml/g) comme cas le plus défavorable confirment que les concentrations prédites dans l'environnement

dans tous les scénarios étaient inférieures à la valeur de déclenchement de 0,1 µg/l et que le produit ne présente aucun risque pour les eaux souterraines.

Environnement aquatique

La PEC_{eaux de surface} calculée était de 31,80 µg/l pour l'amoxicilline et de 1,09 µg/l pour l'acide clavulanique. La PEC_{eaux de surface} pour l'association était de 32,89 µg/l. Cette valeur a ensuite été utilisée dans les calculs des RR pour les organismes aquatiques. Les RR pour les daphnies et les poissons étaient inférieurs à la valeur de déclenchement de 1, mais pour les algues le RR était supérieur à la valeur de déclenchement. Une évaluation supplémentaire étant nécessaire pour les algues, le demandeur a présenté des modèles avancés pour les PEC dans les eaux de surface (FOCUS).

Une PEC_{eaux de surface} affinée par la modélisation FOCUS et corrigée par addition des concentrations d'amoxicilline et d'acide clavulanique prédites dans les eaux de surface a été calculée pour l'association à 0,036 µg/l. La valeur affinée de la PEC_{eaux de surface} a été utilisée pour recalculer le RR pour les algues.

Le RR affiné de 0,7 étant inférieur à la valeur de déclenchement de 1, le produit ne présente pas de risque pour l'environnement aquatique - eaux de surface.

Sur la base de l'ERE révisée et compte tenu d'informations supplémentaires issues de la littérature scientifique revue par des pairs, aucun risque grave pour l'environnement n'a été identifié et le risque peut être correctement géré en utilisant le produit dans les conditions prévues dans le RCP actuellement proposé.

L'évaluation du risque pour l'environnement indique que le produit ne présentera pas de risque inacceptable pour l'environnement, lorsqu'il est utilisé conformément au RCP proposé.

Après examen de toutes les données présentées par écrit et lors de l'explication orale, le CVMP a estimé que l'ensemble des données concernant l'évaluation du risque pour l'environnement présentées par le demandeur est jugé suffisant et que le rapport bénéfice/risque global du produit est positif.

Par conséquent, le CVMP a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs et noms associés, pour lesquels le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III de l'avis du CVMP.

3. Évaluation de rapport bénéfice/risque

Introduction

STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs et noms associés contiennent comme principes actifs de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium) dans un rapport 4:1. L'amoxicilline est une aminopénicilline semi-synthétique à large spectre d'activité bactéricide. L'acide clavulanique, une substance naturelle, est un inhibiteur de la bêta-lactamase et une substance synergique de l'amoxicilline. Ces principes actifs sont présents en association dans des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'Union européenne pour une utilisation chez les bovins, les porcs, les chiens et les chats.

La demande en question, soumise via la procédure décentralisée, est une demande générique présentée au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE telle que modifiée, avec comme médicament de référence Amoksiklav 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson, enregistré en République tchèque (AMM n° 96/069/98-C).

Bénéfice thérapeutique direct

Le bénéfice de STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs est la possibilité de traiter les infections causées par des microorganismes dans les élevages intensifs de porcs, notamment les maladies respiratoires.

Bénéfices indirects ou supplémentaires

Aucun.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité des animaux cibles, la sécurité de l'utilisateur, les résidus, la résistance et l'efficacité n'ont pas été évalués au cours de la présente procédure de saisine.

Risque pour l'environnement

Compte tenu de l'ensemble des preuves présentées dans le dossier et des données disponibles du domaine public, l'absence de données concernant les métabolites ne modifie pas le rapport bénéfice/risque positif du produit. Les données recueillies sur les métabolites à partir de différentes sources publiques indiquent qu'il n'y a pas de risque pour l'environnement (conformément à l'actuelle méthodologie d'ERE).

Il peut être conclu qu'il n'est pas attendu que le produit présente un risque pour l'environnement, lorsqu'il est utilisé en respectant les recommandations formulées dans le RCP.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Les mises en garde dans les informations sur le produit restent appropriées. Aucune autre mesure de gestion ou d'atténuation des risques n'est nécessaire au vu des résultats de la présente procédure de saisine.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Globalement, l'ensemble des données présentées par le demandeur en ce qui concerne l'évaluation des risques est jugé suffisant, compte tenu de la nature de la présente demande d'autorisation de mise sur le marché (demande générique). En conclusion, le rapport bénéfice/risque pour STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs est jugé positif.

Motifs de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour STRENZEN 500/125 mg/g poudre à utiliser dans l'eau de boisson pour les porcs

Après examen de l'ensemble des données présentées, le CVMP a estimé que:

- les études relatives à la dégradation dans le sol de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, ainsi qu'à l'adsorption/désorption de l'amoxicilline dans le sol, présentées par le demandeur sont acceptables;
- les données de la littérature scientifique à la disposition du public démontrent que les métabolites de l'amoxicilline ne présenteraient pas de risque supérieur à celui du composé parent et l'utilisation de l'amoxicilline dans l'évaluation de l'impact sur l'environnement est justifiée;
- l'ERE peut être achevée et le produit ne présente pas de risque inacceptable pour l'environnement.

En conséquence, le CVMP a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires mentionnés dans l'Annexe I, pour lesquels le résumé des caractéristiques du

produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure.