

Dodatak I

**Popis sa imenom, farmaceutskim oblikom, jačinom
veterinarsko-medicinskog proizvoda, životinjskom vrstom,
putem primjene, podnosiocem zahtjeva u državi članici**

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva	Naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Austrija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Češka Republika	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Danska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Francuska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Njemačka	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Irska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće

Država članica EU / EEA	Podnositelj zahtjeva	Naziv	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Ciljne vrste životinja	Put primjene
Italija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Nizozemska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Španjolska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće
Ujedinjeno Kraljevstvo	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajcarska	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašak za primjenu u vodi za piće	500/125 mg/g	Svinje	Peroralna primjena: U vodi za piće

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i temelji za davanje odobrenja za
stavljanje u promet VMP-a STRENZEN 500 / 125 mg / g praška
za uporabu u vodi za piće za svinje**

Ukupni sažetak znanstvenih zaključaka za STRENZEN 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće za svinje

1. Uvod

STRENZEN 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće za svinje sadrži amoksisicilin i klavulansku kiselinu kao djelatne tvari. Amoksisicilin je polusintetski aminopenicilin sa širokim spektrom baktericidne aktivnosti. Klavulanska kiselina, tvar koja se javlja u prirodi je beta-laktamski inhibitor i kemijski sinergist za amoksisicilin. Kombinacija djelatnih tvari uključena je u veterinarsko-medicinski proizvod koji je trenutno odobren u Europskoj uniji za uporabu kod stoke, svinja, pasa i mačaka. Predložene indikacije za STRENZEN 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće za svinje su liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih mikroorganizmima podložnim kombinaciji amoksisicilina/klavulanske kiseline tj. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. i infekcija probavnog sustava uzrokovanim bakterijama *Clostridium* spp., *E. coli* i *Salmonella* spp.

Podnositelj zahtjeva je podnio zahtjev za decentralizirani postupak za STRENZEN 500/125 mg/g prašak za primjenu u vodi za piće za svinje u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, s izmjenama, upućujući na referentni lijek Amoksiklav 500/125 mg/g prašak za primjenu u vodi za piće koji je odobren u Češkoj Republici (broj odobrenja 96/069/98-C). Referentna država članica (RMS) je Češka Republika, a 10 dotičnih država članica (CMS) su: Austrija, Danska, Francuska, Njemačka, Irska, Italija, Nizozemska, Portugal, Španjolska i Ujedinjeno Kraljevstvo.

Mogući ozbiljni rizici bili su identificirani tijekom decentraliziranog postupka od strane Nizozemske i Ujedinjenog Kraljevstva u vezi s nedostatkom podataka o razgradnji amoksisicilina i klavulanske kiseline u tlu i adsorpcije/resorpcije amoksisicilina u tlu zbog čega nije mogla biti dovršena procjena rizika za okoliš (ERA). Ta pitanja ostaju neriješena i stoga je pokrenut postupak upućivanja u skladu s člankom 33. stavkom 1. Direktive 2001/82/EEZ za CMD(v). Države članice nisu uspjele postići dogovor u vezi veterinarsko-medicinskog proizvoda i kao posljedica toga predmet je proslijeđen Povjerenstvu za veterinarsko-medicinske proizvode 11. srpnja 2012.

Postupak upućivanja u skladu člankom 33. stavkom 4. Direktive 2001/82/EEZ proveden je zbog zabrinutosti da podnositelj zahtjeva nije na odgovarajući način demonstrirao sigurnost praška za uporabu u vodi za piće za svinje STRENZEN 500/125 mg/g zbog nedostatka ključnih podataka bez kojih nije moguće donijeti zaključak o sigurnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za okoliš.

2. Procjena podnesenih podataka

Kako bi se reagiralo na zabrinutosti koje su se pojavile tijekom procjene, podnositelj zahtjeva osigurao je prilagođenu procjenu rizika za okoliš za prašak za uporabu u vodi za piće STRENZEN 500/125 mg/g za svinje te daljnje informacije o razgradnji i sorpciji u tlu. Podnositelj zahtjeva nije predložio nikakve mjere smanjenja rizika jer nisu identificirani nikakvi rizici za okoliš. S obzirom na predane podatke Povjerenstvo je o problemima istaknutim u obavijesti dobivenoj od Češke Republike donijelo sljedeće zaključke.

2.1. Procjena rizika za okoliš veterinarsko-medicinskog proizvoda

Povjerenstvo je razmatralo da li se procjena rizika za okoliš može dovršiti na temelju dostupnih podataka ili će biti potrebno dostaviti dodatne podatke.

Veterinarsko-medicinski proizvod koji sadrži amoksisicilin i klavulansku kiselinu (u obliku kalijeve soli) u omjeru 4:1 namijenjen je za liječenje infekcija uzrokovanih mikroorganizmima u intenzivno uzgajanih

svinja uključujući i respiratorne bolesti. Ciljne vrste liječene su s 20 mg/kg tjelesne težine amoksicilina i 5 mg/kg klavulanske kiseline tijekom pet uzastopnih dana. Izloženost okolišu bit će putem primjene gnojiva na zemljište.

U skladu sa smjernicom o fiksnim kombinacijama lijekova (EMA/CVMP/83804/2005) cilj procjene rizika za okoliš su učinci kombiniranih lijekova.

Tlo

Predviđene koncentracije u okolišu (PEC-ovi) amoksicilina i klavulanske kiseline u tlu izračunate su u fazi I. Sve PEC_{tlo} vrijednosti za amoksicilin premašile su vrijednost okidača od 100 µg/kg. Liječenje odojaka smatrano je najgorim mogućim scenarijem. Vrijednost PEC_{tlo} od 869 µg/kg korištena je u naknadnim procjenama. PEC_{tlo} vrijednosti za klavulansku kiselinu primijenjenu kod odojaka i svinja za klanje premašile su vrijednost okidača od 100 µg/kg. Najgori scenarij također je uzet u obzir kod liječenja odojaka. Vrijednost PEC_{tlo} od 217 µg/kg korištena je u naknadnim procjenama. PEC_{tlo} (kombinacija) iznosila je 1086 µg/kg. Bila je potrebna procjena u fazi II.

Predana studija o razgradnji amoksicilina u tlu smatrala se prihvatljivom čak i ako se koristio neoznačeni materijal, a učinkovitost ekstrakcije bila je ispod one preporučene u OECD smjernici br. 307. Ne smatra se da metaboliti amoksicilina predstavljaju viši rizik od prekursora pa se stoga predložena ERA smatra najgorim scenarijem i prihvatljiva je unatoč činjenici da ne uzima u obzir proizvode transformacije djelatne tvari.

Studiji učinaka na zemlju

Kvocijenti rizika (RQ-ovi) izračunati za zemljane biljke i kišne gliste bili su ispod vrijednosti okidača od 1 te se proizvod mogao smatrati sigurnim za zemljane organizme.

Voda

Na temelju vrijednosti PEC_{tlo} izračunate su vrijednosti PEC_{podzemnavoda} i PEC_{površinskavoda}.

Vrijednost PEC_{podzemnavoda} za obje komponente bila je iznad vrijednosti okidača od 0,1 µg/l (PEC_{podzemnavoda} za amoksicilin iznosila je 95,40 µg/l i za klavulansku kiselinu 3,27 µg/l). PEC_{podzemnavoda} (kombinacija) iznosila je 98,67 µg/l.

Stoga je podnositelj zahtjeva koristio napredne modele za izračun PEC-a u podzemnim vodama (FOCUS) kako je to opisano u smjernici Povjerenstva za veterinarsko-medicinske proizvode o procjeni utjecaja veterinarsko-medicinskih proizvoda na okoliš (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Napredni modeli za PEC-ove u podzemnoj vodi s najnižom vrijednosti K_{OC} (40,4 ml/g) kao najgori scenarij potvrđuje da su predviđene koncentracije u okolišu u svim scenarijima bile ispod vrijednosti okidača od 0,1 µg/l te da veterinarsko-medicinski proizvod ne predstavlja nikakav rizik za podzemne vode.

Vodeno okruženje

Vrijednost PEC_{površinskavoda} izračunata je na 31,80 µg/l za amoksicilin te 1,09 µg/l za klavulansku kiselinu. Vrijednost PEC_{površinska voda} (kombinacija) iznosila je 32,89 µg/l. Ova je vrijednost korištena naknadno za izračune RQ vrijednosti za vodene organizme. RQs za mekušce i ribe bile su ispod vrijednosti okidača od 1 ali za alge RQ je bio iznad vrijednosti okidača. Bile su potrebne daljnje procjene za alge pa je stoga podnositelj zahtjeva predao napredne modele za PEC-ove u površinskim vodama (FOCUS).

Rafinirana PEC_{površinska voda} prema modeliranju FOCUS i korigirana kao suma predviđenih koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline u površinskim vodama (kombinacija) izračunata je kao 0,036 µg/l. Rafinirana vrijednost PEC_{površinskavoda} korištena je za preračun RQ-a za alge.

Rafinirana RQ vrijednost od 0,7 je ispod vrijednosti okidača od 1 pa stoga proizvod ne predstavlja rizik za vodeni okoliš – površinsku vodu.

Na temelju revidirane procjene rizika za okoliš i uzimajući u obzir dodatne informacije iz recenzija znanstvene literature nije identificiran ozbiljan rizik za okoliš te se rizikom može pravilno upravljati prema predloženim uvjetima za uporabu proizvoda kao i prema trenutnom prijedlogu sažetka opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Procjena rizika za okoliš ukazuje na to da proizvod neće predstavljati neprihvatljivi rizik za okoliš kad se koristi u skladu s predloženim sažetkom opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Uzimajući u obzir sve ukupne predane podatke u pisanom obliku i usmeno objašnjenje, Povjerenstvo za veterinarske lijekove zaključilo je da se paket podataka koji se odnosi na procjenu rizika za okoliš koji je predao podnositelj zahtjeva smatra dostatnim te je ukupni omjer koristi i rizika proizvoda pozitivan.

Stoga je Povjerenstvo za veterinarsko-medicinske proizvode preporučilo izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet za STENZEN 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće za svinje i povezane nazive, za koje su u Dodatku III mišljenja Povjerenstva za veterinarsko-medicinske proizvode izloženi Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda te označivanje i upute o VMP-u.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

STENZEN 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće za svinje i povezani nazivi sadrže amoksisicilin i klavulansku kiselinu (u obliku kalijeve soli) u omjeru 4:1 kao djelatne sastojke. Amoksisicilin je polusintetski aminopenicilin sa širokim spektrom baktericidne aktivnosti. Klavulanska kiselina, tvar koja se javlja u prirodi je beta-laktamski inhibitor i kemijski sinergist za amoksisicilin. Kombinacija djelatnih tvari uključena je u veterinarsko-medicinski proizvod koji je trenutno odobren u Europskoj uniji za uporabu kod stoke, svinja, pasa i mačaka.

Dotični zahtjev, predan putem decentraliziranog postupka je generička aplikacija u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, s izmjenama, upućujući na referentni lijek Amoksiklav 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće koji je odobren u Češkoj Republici (br.96/069/98-C).

Izravna terapijska korist

Korist od praška za uporabu u vodi za piće STENZEN 500/125 mg/g za svinje je liječenje infekcija uzrokovanih mikroorganizmima u intenzivno uzgajanih svinja uključujući bolesti dišnog sustava.

Neizravne ili dodatne koristi

Nema.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljnih životinja, sigurnost korisnika, rezidue, rezistencija i učinkovitost nisu ispitivane u ovom postupku upućivanja.

Rizik za okoliš

Uzimajući u obzir ukupne dokaze prikazane u dosjeu i podatke dostupne za javnost, odsutnost podataka koji se tiču metabolita ne utječe na pozitivan omjer koristi i rizika veterinarsko-medicinskog proizvoda. Podaci prikupljeni o metabolitima iz različitih javnih izvora ukazuju da nema rizika za okoliš (u skladu s trenutnom metodologijom procjene rizika za okoliš).

Može se zaključiti da se ne očekuje da će proizvod predstavljati rizik za okoliš kad se koristi u skladu s preporukama u sažetku opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Upravljanje rizikom i mjere smanjenja rizika

Upozorenja u literaturi proizvoda i dalje su odgovarajuća. Nisu potrebne daljnje mjere upravljanja rizikom ili smanjenja rizika kao posljedica ovog postupka upućivanja.

Procjena omjera koristi i rizika

Ukupno gledani paket podataka predan od strane podnositelja zahtjeva, a koji se odnosi na procjenu rizika za okoliš smatra se dostatnim uzimajući u obzir prirodu ovog zahtjeva za stavljanjem veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet (generički zahtjev). Kao zaključak, omjer koristi i rizika smatra se pozitivnim za prašak za uporabu u vodi za piće STRENZEN 500/125 mg/g za svinje.

Znanstveni zaključci i temelji za davanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda STRENZEN 500/125 mg/g prašak za uporabu u vodi za piće za svinje

Uzimajući u obzir sve predane podatke Povjerenstvo za veterinarsko-medicinske proizvode zaključilo je da:

- Studije razgradnje amoksicilina i klavulanske kiseline i adsorpcija/desorpcija amoksicilina u tlu koje je podnositelj zahtjeva predao su prihvatljivi;
- Javno dostupna znanstvena literatura ukazuje da metaboliti amoksicilina neće predstavljati veći rizik od prekursora te je uporaba amoksicilina u sklopu procjene utjecaja na okoliš opravdana;
- Procjena rizika za okoliš može se dovršiti, a proizvod ne predstavlja neprihvatljivi rizik za okoliš.

Stoga je Povjerenstvo za veterinarsko-medicinske proizvode preporučilo izdavanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda koji se spominje u Dodatku I i za koji važeći Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda, označavanja i Upute o VMP-u ostaju jednaki konačnim verzijama koje su predložene i odobrene tijekom postupka Skupine za koordinaciju kako je to opisani u Dodatku III.

Dodatak III

Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda, označivanje i Uputa o VMP-u

Važeći Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda, označivanje VMP-a i upute o VMP-u konačne su verzije predložene i odobrene tijekom postupka Skupine za koordinaciju.