

I. melléklet

Az Állatgyógyászati termék nevének, gyógyszerformájának, hatáserősségének, állatfajoknak, az alkalmazás módjának, a kérelmezőknek a listája a tagállamokban

Tagállam EU/EEA	Kérelmező	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatásereőssége	Állatfajok	Alkalmazás módja
Ausztria	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Csehország	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Dánia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Franciaország	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Németország	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben

Tagállam EU/EEA	Kérelmező	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatáserőssége	Állatfajok	Alkalmazás módja
Írország	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Olaszország	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Hollandia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Portugália	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben
Spanyolország	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben

Tagállam EU/EEA	Kérelmező	Név	INN	Gyógyszerforma	Hatáserőssége	Állatfajok	Alkalmazás módja
Egyesült Királyság	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svájc	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Por belsőleges oldathoz	500/125 mg/g	Sertés	Szájon át: ivóvízben

II. melléklet

Tudományos következtetések és a STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítmény forgalomba hozatali engedélyének kiadására vonatkozó indoklás

A STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítmény tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra hatóanyagként amoxicillint és klavulánsavat tartalmaz. Az amoxicillin félszintetikus aminopenicillin, amely széles spektrumú baktericid aktivitással rendelkezik. A klavulánsav, a természetben előforduló béta-laktamáz gátló és az amoxicillin kémiai szinergistája. Ez a hatóanyag kombináció az Európai Unióban marha, sertés, kutya és macska számára jelenleg is engedélyezett több állatgyógyászati készítményben előfordul. A STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítmény javasolt indikációja az amoxicillin/klavulánsav kombinációra érzékeny mikroorganizmusok, így az *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. által okozott légúti fertőzések és a *Clostridium* spp., *E. coli* és *Salmonella* spp. által okozott emésztőrendszeri fertőzések kezelése.

A kérelmező a módosított 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti kérelmet nyújtott be a STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítményre vonatkozó decentralizált eljárásra, és referencia készítményként a Cseh Köztársaságban engedélyezett Amoksiklav 500/125 mg/g por ivóvízben való alkalmazásra készítményt (forg. eng. sz. 96/069/98-C) jelölte meg. A referencia tagállam (RMS) a Cseh Köztársaság és az eljárásban 10 érintett tagállam (CMS) vesz részt: Ausztria, Dánia, Franciaország, Németország, Írország, Olaszország, Hollandia, Portugália, Spanyolország és Nagy-Britannia.

A decentralizált eljárás során Hollandia és Nagy-Britannia potenciális súlyos kockázatokat talált az amoxicillin és a klavulánsav talajban való lebomlására és az amoxicillin talajban való adszorpciójára/deszorpciójára vonatkozó adatok hiánya miatt, amelynek következtében a környezeti kockázatbecslést (ERA) nem lehetett elvégezni. Ezek a problémák továbbra is megoldatlanok, ezért a 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (1) bekezdése szerinti betérjesztést nyújtottak be CMD(v) részére. A tagállamok nem tudtak megállapodásra jutni a termékkel kapcsolatban, és ezért az ügyet 2012. július 11-én a CVMP hatáskörébe utalták.

A 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztésre azon aggályok miatt került sor, hogy a kérelmező nem igazolta kielégítően a STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítmény környezeti biztonságosságát, ugyanis hiányoztak azok a pivotális adatok, amelyek nélkül nem lehetséges következtetni a készítmény környezeti biztonságosságára.

2. A benyújtott adatok értékelése

A betérjesztés által felvetett aggályok kezelése érdekében a kérelmező benyújtott egy adaptált ERA-t a STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítményre vonatkozóan, valamint további információkkal szolgált a talajban való lebomlással és szorpcióval kapcsolatban. A kérelmező nem tett javaslatot kockázatcsökkentő intézkedésekre, mert nem találtak környezetvédelmi kockázatokat. A benyújtott adatokat figyelembe véve a Bizottság az alábbi következtetést vonta le a Cseh Köztársaságtól kapott értesítésben felvetett problémákkal kapcsolatban.

2.1. A készítmény környezetvédelmi kockázatértékelése

A Bizottság mérlegelte, hogy a környezetvédelmi kockázatértékelés elvégezhető-e a rendelkezésre álló információk alapján vagy további adatok szükségesek.

A 4:1 arányban amoxicillint és klavulánsavat (káliumsó formájában) tartalmazó készítmény az intenzíven tenyésztett sertéseknel előforduló mikroorganizmusok által okozott fertőzések, így légúti betegségek kezelésére javasolt. A célállatfajt 5 egymást követő napon át 20 mg/ttkg amoxicillinnel és 5 mg/ttkg klavulánsavval kell kezelni. Az anyag a trágya földre történő kijuttatásával kerül a környezetbe.

A fix gyógyszer-kombinációkra vonatkozó irányelv (EMEA/CVMP/83804/2005) szerint a Környezetvédelmi kockázatértékelés a kombinációs készítmény hatásait értékeli.

Talaj

Az amoxicillin és a klavulánsav előre jelzett környezeti koncentrációját (PEC) a talajban az I. fázisban számították ki. Az amoxicillin esetében minden PEC_{talaj} érték meghaladta a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ trigger értéket. A vizsgálat során az utónevelt malacok kezelését tekintették a legkedvezőtlenebb helyzetet teremtő körülményeknek. A további értékelésnél 869 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PEC_{talaj} értékkel számoltak. Az utónevelt malacoknak és hízóknak adott klavulánsav PEC_{talaj} értéke is meghaladta a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ trigger értéket. Itt is az utónevelt malacok kezelését tekintették a legkedvezőtlenebb helyzetet teremtő körülményeknek. A további értékelésnél 217 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PEC_{talaj} értékkel számoltak. A PEC_{talaj} (kombináció) 1086 $\mu\text{g}/\text{kg}$ volt. A II. fázisban is szükséges volt az értékelés elvégzése.

Az amoxicillin talajban való lebomlásával kapcsolatban benyújtott vizsgálat elfogadhatónak tekinthető annak ellenére, hogy nem törzskönyvezett anyagot használtak, és a kivonási hatékonyság az OECD 307. irányelvében javasolt érték alatt volt. Az amoxicillin metabolitjai nem jelentenek nagyobb kockázatot a környezetre, mint az anyavegyület, ezért a benyújtott ERA tekinthető a legrosszabb esetnek, és ez elfogadható annak ellenére is, hogy nem veszi figyelembe a hatóanyag átalakulási termékeit.

A földre gyakorolt hatások vizsgálata

A talajban élő növények és földigiliszták esetén számított kockázati hányadosok (RQ értékek) az 1 trigger érték alatt voltak, és a termék a talajban élő organizmusok számára biztonságosnak tekinthető.

Víz

A PEC_{talaj} értékek alapján kiszámították a $PEC_{\text{talajvíz}}$ és a $PEC_{\text{felszíni víz}}$ értékeket.

A $PEC_{\text{talajvíz}}$ mindkét vegyület esetében a 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ trigger érték felett volt (a $PEC_{\text{talajvíz}}$ érték az amoxicillin esetében 95,40 $\mu\text{g}/\text{l}$ és a klavulánsav esetében 3,27 $\mu\text{g}/\text{l}$). A $PEC_{\text{talajvíz}}$ (kombináció) 98,67 $\mu\text{g}/\text{l}$ volt.

Így a kérelmező továbbfejlesztett modellek segítségével végezte el a PEC számítást a talajvízben (FOCUS) az állatgyógyászati készítmények környezeti hatásának értékelésére vonatkozó CVMP irányelvben (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-1. mód.) leírtaknak megfelelően.

A talajvízben mérhető PEC értékekre vonatkozó továbbfejlesztett modellek, a legrosszabb esetként a legalacsonyabb K_{oc} értéket (40,4 ml/g) alapul véve azt igazolták, hogy az előrejelzett környezeti koncentrációk minden forgatókönyv esetében a 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ trigger érték alatt voltak és a termék nem jelent kockázatot a talajvízre nézve.

Vízi környezet

A számított $PEC_{\text{felszíni víz}}$ az amoxicillin esetében 31,80 $\mu\text{g}/\text{l}$, a klavulánsav esetében pedig 1,09 $\mu\text{g}/\text{l}$ volt. A $PEC_{\text{felszíni víz}}$ (kombináció) 32,89 $\mu\text{g}/\text{l}$ volt. A továbbiakban ezt az értéket használták fel a vízi szervezetekre vonatkozó RQ értékek számításához. A vízibolha esetén az RQ értékek az 1 trigger érték alatt voltak, de az algáknál a trigger érték fölé estek. Az algák esetében további értékelésre volt

szükség, így a kérelmező a felszíni vizekben mérhető PEC értékekre vonatkozóan továbbfejlesztett modelleket nyújtott be (FOCUS).

A FOCUS modellezéssel finomított és az amoxicillin és klavulánsav (kombináció) előre jelzett felszíni víz koncentráció összegeként korrigált $PEC_{\text{felszíni víz}}$ a számítás alapján 0,036 µg/l volt. A finomított $PEC_{\text{felszíni víz}}$ értéket használták az algákra vonatkozó RQ érték újraszámításához.

A 0,7 finomított RQ érték az 1 trigger érték alatt van, így a termék nem jelent kockázatot a vízi környezetre, illetve a felszíni vízre.

A módosított ERA alapján és a lektorált tudományos szakirodalomból származó további adatokat figyelembe véve, nem figyelhető meg a környezetre gyakorolt komoly kockázat és a meglévő kockázat megfelelően kezelhető a készítmény aktuális javasolt jellemzőinek összefoglalójában szereplő ajánlott felhasználási feltételek betartásával.

A környezetvédelmi kockázatértékelés azt jelzi, hogy a készítmény nem jelent majd elfogadhatatlan kockázatot a környezetre nézve, ha a készítmény jellemzőinek összefoglalójában foglaltaknak megfelelően alkalmazzák.

A kérelmező írásban és szóbeli magyarázat formájában biztosított összes adatának mérlegelése alapján a CVMP megállapította, hogy a kérelmező által a környezetvédelmi kockázatértékelésre vonatkozóan benyújtott adatsomag elegendőnek tekinthető, és a készítmény általános előny-kockázati profilja pozitív.

Ezért a CVMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását a STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítményre, amelyre a vonatkozó készítmény jellemzők összefoglalói, címkeszövegek és használati utasítások a CVMP véleményének III. mellékletében szerepelnek.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra és kapcsolódó nevek hatóanyagként 4:1 arányban amoxicillint és klavulánsavat (káliumsó formájában) tartalmaz. Az amoxicillin félszintetikus aminopenicillin, amely széles spektrumú baktericid aktivitással rendelkezik. A klavulánsav, a természetben előforduló béta-laktamáz gátló és az amoxicillin kémiai szinergistája. Ez a hatóanyag kombináció az Európai Unióban marha, sertés, kutya és macska számára jelenleg is engedélyezett több állatgyógyászati készítményben előfordul.

A decentralizált eljárásban benyújtott szóban forgó kérelem a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti generikus kérelem, amely referencia készítményként a Cseh Köztársaságban törzskönyvezett Amoksiklav 500/125 mg/g por ivóvízben való alkalmazásra készítményt (forg. eng. sz. 96/069/98-C) jelöli meg.

Közvetlen terápiás előny

A STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra előnye, hogy az intenzíven tenyésztett sertéseknél előforduló mikroorganizmusok által okozott fertőzések, így légúti betegségek kezelésére szolgál.

Közvetett vagy kiegészítő előnyök

Nincsenek.

Kockázat-értékelés

A minőség, biztonságosság a célállatfajra nézve, biztonságosság a felhasználóra nézve, maradványok, rezisztencia és hatásosság témaköröket ebben a betérjesztési eljárásban nem értékelték.

Környezeti kockázat

Az aktában benyújtott összes bizonyítékot és a nyilvánosan hozzáférhető adatokat figyelembe véve, a metabolitokkal kapcsolatos adatok hiánya nem befolyásolja a termék előny-kockázat arányát. A különböző nyilvános forrásokból összegyűjtött adatok azt jelzik, hogy környezeti kockázatok nem állnak fenn (a jelenlegi ERA módszertan szerint).

Megállapítható, hogy a termék a készítmény jellemzőinek összefoglalójában foglalt ajánlásoknak megfelelő használat esetén várhatóan nem jelent kockázatot a környezetre.

Kockázatkezelés vagy kockázatminimalizálási intézkedések

A készítménnyel kapcsolatos irodalomban szereplő figyelmeztetések továbbra is helytállóak. A jelen betérjesztési eljárás következményeként további kockázatkezelési vagy kockázatminimalizálási intézkedések nem szükségesek.

Az előny-kockázat profil értékelése

Összességében, a kérelmező által a környezetvédelmi kockázatértékelésre vonatkozóan benyújtott adatcsomag elegendőnek tekinthető, figyelembe véve a jelen forgalomba hozatali engedély kérelem természetét (generikus kérelem). Következésképp, a STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítmény előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető.

A STRENZEN 500/125 mg/g por sertések ivóvizében való alkalmazásra készítmény forgalomba hozatali engedélyének kiadására vonatkozó indoklás

A benyújtott adatok összességének mérlegelése alapján a CVMP megállapította, hogy:

- Az amoxicillin és klavulánsav talajban való lebomlására és az amoxicillin talajban történő adszorpciójára/deszorpciójára vonatkozóan a kérelmező által benyújtott vizsgálatok elfogadhatók;
- A nyilvánosan hozzáférhető tudományos irodalom az igazolja, hogy az amoxicillin metabolitjai nem jelentenének nagyobb kockázatot, mint az anyavegyület, és az amoxicillin alkalmazása indokolt a környezetre gyakorolt hatás vizsgálatában;
- Az ERA kitölthető és a készítmény nem jelent elfogadhatatlan kockázatot a környezetre.

Ezért a CVMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását az I. mellékletben foglalt állatgyógyászati készítményekre, amelyekre a vonatkozó készítmény jellemzők összefoglalói, címkeszövegek és használati utasítások a Koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban maradnak, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.

III. melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás érvényes változata a Koordinációs csoport eljárása során kidolgozott szövegváltozat.