

## **Allegato I**

**Elenco dei nomi, forma farmaceutica, dosaggi del medicinale veterinario, specie di destinazione, via di somministrazione, richiedente negli Stati Membri**

<b>Stato Membro EU/EEA</b>	<b>Richiedente</b>	<b>Nome</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Specie di destinazione</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Austria	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
Czech Republic	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
Denmark	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
France	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
Germany	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere

<b>Stato Membro EU/EEA</b>	<b>Richiedente</b>	<b>Nome</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Specie di destinazione</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Ireland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
Italia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
The Netherlands	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere
Spain	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere

<b>Stato Membro EU/EEA</b>	<b>Richiedente</b>	<b>Nome</b>	<b>INN</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Specie di destinazione</b>	<b>Via di somministrazione</b>
United Kingdom	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Svizzera	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Polvere per uso in acqua da bere	500/125 mg/g	Suini	Orale: in acqua da bere

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per l'assegnazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per STRENZEN 500/125 mg/g polvere per l'uso in acqua potabile nei suini**

# Sintesi generale della valutazione scientifica di STRENZEN 500/125 mg/g polvere per l'uso in acqua potabile nei suini

## 1. Introduzione

STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini contiene amoxicillina e acido clavulanico come principi attivi. L'amoxicillina è un'aminopenicillina semi-sintetica con attività battericida ad ampio spettro. L'acido clavulanico, una sostanza esistente in natura, è un inibitore della beta-lattamasi e una sostanza chimica avente sinergia con l'amoxicillina. La combinazione di principi attivi è inclusa in medicinali veterinari attualmente autorizzati nell'Unione europea per l'uso nei bovini, suini, cani e gatti. Le indicazioni proposte per STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini sono il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio provocate da microrganismi suscettibili alla combinazione amoxicillina/acido clavulanico cioè *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella spp*, *Streptococcus spp*. e delle infezioni gastrointestinali provocate da *Clostridium spp.*, *E. coli* e *Salmonella spp*.

Il richiedente ha presentato una domanda di autorizzazione per una procedura decentrata per STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini in conformità all'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, come emendata, che si riferisce al prodotto di riferimento Amoksiklav 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile autorizzato in Repubblica Ceca (MA N. 96/069/98-C). Lo Stato membro di riferimento (RMS) è la Repubblica Ceca e riguarda 10 Stati membri interessati (CMS): Austria, Danimarca, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna e Regno Unito.

Sono stati identificati gravi rischi potenziali durante la procedura decentrata da parte dei Paesi Bassi e del Regno Unito, riguardo la mancanza di dati in merito alla degradazione dell'amoxicillina e dell'acido clavulanico nel suolo e all'assorbimento/desorbimento dell'amoxicillina nel suolo, che hanno determinato il mancato completamento della valutazione del rischio ambientale (ERA). Questi problemi sono rimasti irrisolti ed è stata quindi avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso veterinario (CMD(v)). Gli Stati membri implicati non sono riusciti a raggiungere un accordo riguardo al prodotto e la questione è stata di conseguenza deferita al CVMP l'11 luglio 2012.

Questo deferimento secondo l'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE consegue al fatto che il richiedente l'autorizzazione non ha dimostrato in modo soddisfacente la sicurezza ambientale di STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini per la mancanza di dati cardine senza i quali non è possibile trarre conclusioni in merito alla sicurezza ambientale del prodotto.

## 2. Valutazione dei dati presentati

Per rispondere ai timori destando dalla procedura di deferimento, il richiedente ha fornito un ERA adattato a STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini e ulteriori informazioni sulla degradazione e sull'assorbimento nel suolo. Il richiedente non ha suggerito alcuna misura di mitigazione dei rischi, poiché non ha identificato alcun rischio ambientale. In considerazione dei dati sottoposti, il comitato ha concluso quanto segue in merito ai problemi sollevati nella notifica ricevuta dalla Repubblica Ceca.

## **2.1. Valutazione dei rischi ambientali del prodotto**

Il comitato ha esaminato se la valutazione del rischio ambientale possa essere completata sulla base delle informazioni disponibili o se sia necessario che siano forniti ulteriori dati.

Il prodotto contenente amoxicillina e acido clavulanico (in forma di sale di potassio) in un rapporto 4:1 è indicato per il trattamento di infezioni provocate da microorganismi in suini allevati in modo intensivo, comprese le malattie respiratorie. Le specie bersaglio sono state trattate con 20 mg/kg pc di amoxicillina e 5 mg/kg pc di acido clavulanico per 5 giorni consecutivi. L'esposizione ambientale avverrà attraverso l'applicazione di un impasto semiliquido nella terra.

Secondo le linee guida sui prodotti di combinazioni farmaceutiche fisse (EMEA/CVMP/83804/2005), la valutazione dei rischi ambientali si concentra sugli effetti del prodotto di combinazione.

### **Suolo**

Le concentrazioni ambientali previste (PEC) di amoxicillina e acido clavulanico nel suolo sono state calcolate in fase I. Tutti i valori della  $PEC_{\text{suolo}}$  per l'amoxicillina superavano il valore soglia di 100 µg/kg. Il trattamento su suini svezzati è stato considerato sulla base del peggiore dei casi. Il valore della  $PEC_{\text{suolo}}$  di 869 µg/kg è stato usato nella valutazione successiva. I valori della  $PEC_{\text{suolo}}$  per l'acido clavulanico somministrato in suini svezzati e suini da ingrasso superavano il valore soglia di 100 µg/kg. È stato anche considerato il trattamento dei suini svezzati sulla base del peggiore dei casi. Il valore della  $PEC_{\text{suolo}}$  di 217 µg/kg è stato usato nella valutazione successiva. La  $PEC_{\text{suolo}}$  (combinazione) era di 1086 µg/kg. È stata richiesta una valutazione di fase II.

Lo studio fornito sulla degradazione nel suolo dell'amoxicillina è stato considerato accettabile, anche se è stato utilizzato materiale non etichettato e l'efficienza di estrazione era leggermente inferiore a quella raccomandata nelle linee guida OECD 307. I metaboliti dell'amoxicillina non sono stati considerati per simulare un rischio maggiore rispetto al composto originale, pertanto la ERA presentata viene considerata come il peggiore dei casi ed è accettabile, nonostante non tenga conto dei prodotti di trasformazione del principio attivo.

### **Studi degli effetti terrestri**

I quozienti di rischio (QR) calcolati per le piante terrestri e per i vermi di terra erano inferiori al valore soglia di 1 ed il prodotto può essere considerato sicuro per gli organismi terrestri.

### **Acqua**

Sulla base della  $PEC_{\text{suolo}}$  sono stati calcolati i valori  $PEC_{\text{acquesotterranee}}$  e  $PEC_{\text{acquesuperficiali}}$ .

La  $PEC_{\text{acquesotterranee}}$  per entrambi i composti era superiore al valore soglia di 0,1 µg/l (la  $PEC_{\text{acquesotterranee}}$  per l'amoxicillina era 95,40 µg/l e per l'acido clavulanico 3,27 µg/l). La  $PEC_{\text{acquesotterranee}}$  (combinazione) era di 98,67 µg/kg.

Pertanto il richiedente ha usato modelli avanzati per il calcolo della PEC nelle acque sotterranee (FOCUS), secondo quanto descritto nelle linee guide CVMP sulla valutazione dell'impatto ambientale per i medicinali veterinari (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

I modelli avanzati per la PEC nelle acque sotterranee con il valore più basso di  $K_{OC}$  (40,4 ml/g) nel peggiore dei casi confermano che le concentrazioni ambientali previste in tutti gli scenari erano inferiori al valore soglia di 0,1 µg/l ed il prodotto non rappresenta alcun rischio per le acque sotterranee.

### Ambiente acquatico

È stata calcolata la  $PEC_{acquesuperficiali}$  come 31,80 µg/l per amoxicillina e 1,09 µg/l per l'acido clavulanico. La  $PEC_{acquesuperficiali}$  (combinazione) era di 32,89 µg/l. Questo valore è stato successivamente usato nei calcoli per i QR degli organismi acquatici. I QR per i dafnidi e i pesci erano inferiori al valore soglia di 1, ma per le alghe il QR era superiore al valore soglia. È stata richiesta un'ulteriore valutazione per le alghe, pertanto il richiedente l'autorizzazione ha presentato modelli avanzati per le PEC nelle acque superficiali (FOCUS).

È stata calcolata la  $PEC_{acquesuperficiali}$  perfezionata con modello FOCUS e corretta come somma di concentrazioni previste di amoxicillina e acido clavulanico (combinazione) in acque superficiali come 0,036 µg/l. Il valore della  $PEC_{acquesuperficiali}$  perfezionato è stato usato per ricalcolare il QR per le alghe.

Il QR perfezionato di 0,7 è inferiore al valore soglia di 1, pertanto il prodotto non rappresenta un rischio per l'ambiente acquatico – acque superficiali.

Sulla base della ERA revisionata e considerando le informazioni aggiuntive provenienti da pareri della letteratura scientifica revisionata, non è stato identificato alcun rischio grave per l'ambiente e il rischio può essere gestito correttamente dalle condizioni proposte per l'uso del prodotto come quelle dell'RCP attualmente proposto.

La valutazione del rischio ambientale indica che il prodotto non rappresenta un rischio inaccettabile per l'ambiente se usato in conformità all'RCP proposto.

Avendo considerato tutti i dati globalmente presentati nella spiegazione orale e scritta, il CVMP è giunto alla conclusione che il pacchetto dati riguardante la valutazione del rischio ambientale presentato dal richiedente l'autorizzazione è considerato sufficiente e il rapporto rischi/benefici globale del prodotto è positivo.

Pertanto, il CVMP ha raccomandato l'assegnazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini e denominazioni associate, per il quale il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono stabiliti nell'Allegato III del parere del CVMP.

## **3. Valutazione del rapporto rischi/benefici**

### ***Introduzione***

STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini e denominazioni associate contiene amoxicillina e acido clavulanico (in forma di sale di potassio) in un rapporto 4:1 come principi attivi. L'amoxicillina è un'aminopenicillina semi-sintetica con attività battericida ad ampio spettro. L'acido clavulanico, una sostanza esistente in natura è un inibitore della beta-lattamasi, avente sinergia chimica con l'amoxicillina. La combinazione di principi attivi è inclusa in medicinali veterinari attualmente autorizzati nell'Unione europea per l'uso nei bovini, suini, cani e gatti.

La richiesta di autorizzazione in questione, presentata attraverso procedura decentrata, è una richiesta di autorizzazione generica in conformità all'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, come emendata, che si riferisce al prodotto di riferimento Amoksiklav 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile registrata in Repubblica Ceca (N. 96/069/98-C).

### ***Benefici terapeutici diretti***

Il beneficio di STRENZEN 500/125 mg/g polvere per uso in acqua potabile nei suini è che consente di trattare le infezioni provocate da microorganismi, incluse le malattie respiratorie, nei suini allevati in modo intensivo.

### ***Benefici indiretti o aggiuntivi***

Nessuno.

### ***Valutazione dei rischi***

Qualità, sicurezza dell'animale di destinazione, sicurezza dell'utilizzatore, residui, resistenze ed efficacia non sono stati valutati in questa procedura di deferimento.

### ***Rischio ambientale***

In considerazione delle prove totali presentate nel fascicolo e dei dati disponibili di pubblico dominio, l'assenza di dati riguardanti i metaboliti non influenza il positivo rapporto rischi/benefici del prodotto. I dati raccolti da differenti fonti pubbliche sui metaboliti indicano che non esistono rischi ambientali (in conformità all'attuale metodologia di ERA).

Può essere concluso che non ci si aspetta che il prodotto rappresenti un rischio per l'ambiente se usato in conformità alle raccomandazioni dell'RCP.

### ***Gestione o misure di mitigazione dei rischi***

Le avvertenze presenti nella letteratura del prodotto restano appropriate. A seguito di questa procedura di deferimento non è necessaria alcuna ulteriore misura di gestione o di mitigazione dei rischi.

### ***Valutazione del rapporto rischi/benefici***

Nel complesso, il pacchetto dati presentato dal richiedente l'autorizzazione riguardante la valutazione del rischio ambientale è considerato sufficiente per tenere in considerazione la natura di questa domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio (richiesta di autorizzazione generica). In conclusione, il rapporto rischi/benefici è considerato positivo per STRENZEN 500/125 mg/g polvere per l'uso in acqua potabile nei suini.

## **Motivazioni per l'assegnazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per STRENZEN 500/125 mg/g polvere per l'uso in acqua potabile per suini**

Avendo considerato tutti i dati presentati, il CVMP è giunto alla conclusione che:

- gli studi sulla degradazione nel suolo di amoxicillina e acido clavulanico e sull'assorbimento/desorbimento dell'amoxicillina nel suolo forniti dal richiedente sono accettabili;
- la letteratura scientifica pubblicamente disponibile dimostra che i metaboliti dell'amoxicillina non possono rappresentare un rischio maggiore rispetto al composto originale e che l'uso dell'amoxicillina nella valutazione dell'impatto ambientale è giustificato;
- la ERA può essere completata e il prodotto non pone alcun rischio inaccettabile per l'ambiente.

Pertanto, il CVMP ha raccomandato l'assegnazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali veterinari riportati nell'Allegato I per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi restano uguali alle versioni finali ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'Allegato III.

## **Allegato III**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono rappresentati dalle versioni finali ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento.