

## I priedas

**Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumo, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, pareiškėjų valstybėse narėse sąrašas**

<b>Valstybė narė EU/EEA</b>	<b>Pareiškėjas</b>	<b>Pavadinimas</b>	<b>INN</b>	<b>Farmacinė forma</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Gyvūnų rūšys</b>	<b>Naudojimo būdas</b>
Austrija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Čekija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Danija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Prancūzija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Vokietija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Airija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Italija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STENZEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį

<b>Valstybė narė EU/EEA</b>	<b>Pareiškėjas</b>	<b>Pavadinimas</b>	<b>INN</b>	<b>Farmacinė forma</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Gyvūnų rūšys</b>	<b>Naudojimo būdas</b>
Olandija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Portugalija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Ispanija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį
Jungtinė Karalystė	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveicarija	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Milteliai, dedami į geriamą vandenį	500/125 mg/g	Kiaulės	Vartojama oraliniu būdu: į geriamą vandenį

## **II priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas suteikti STENZEN  
500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių  
kiaulėms rinkodaros leidimą**

# STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms mokslinio vertinimo bendroji santrauka

## 1. Įžanga

STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms sudėtyje yra veikliųjų medžiagų amoksicilino ir klavulano rūgštis. Amoksicilinas yra pusiau sintetinis, plataus baktericidinio veikimo spektro aminopenicilinas. Klavulano rūgštis yra natūrali medžiaga, kuri veikia kaip beta laktamazių inhibitorius ir cheminis amoksicilino sinergiklis. Šio veikliųjų medžiagų derinio yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti Europos Sąjungoje pagal galvijų, kaulių, šunų ir kačių gydymo indikacijas. Pasiūlytos STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms indikacijos yra amoksicilino ir klavulano rūgštis deriniui jautrių mikroorganizmų, t. y. bakterijų *Actinobacillus pleuropneumoniae*, pasterelių ir streptokokų sukeltamų kvėpavimo takų infekcijų gydymas ir klostridijų, bakterijų *E. coli* ir salmonelių sukeltamų virškinimo trakto infekcijų gydymas.

Paraišką dėl STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms rinkodaros leidimo suteikimo decentralizuotos procedūros būdu pareiškėjas pateikė vadovaudamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, kaip referencinį vaistą nurodydamas Čekijoje įregistruotus Amoksiklav 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamus miltelius (rinkodaros leidimas Nr. 96/069/98-C). Referencinė valstybė narė yra Čekija, o susijusios valstybės narės (10) – Austrija, Danija, Prancūzija, Vokietija, Airija, Italija, Nyderlandai, Portugalija, Ispanija ir Jungtinė Karalystė.

Decentralizuotos procedūros metu Nyderlandai ir Jungtinė Karalystė nustatė galimus rimtus pavojus, susijusius su duomenų apie amoksicilino ir klavulano rūgštis skilimą dirvožemyje bei amoksicilino adsorbciją ir desorbciją stoka, dėl kurios nebuvo galima atlikti išsamaus rizikos aplinkai vertinimo (RAV). Šie klausimai nebuvo išspręsti, todėl vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi kreiptasi į Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(v)). Kadangi susijusioms valstybėms narėms nepavyko susitarti dėl preparato, 2012 m. liepos 11 d. šis klausimas perduotas svarstyti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Ši Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra pradėta sunerimus, jog pareiškėjas pateikė nepakankamai įrodymų, kad STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojami milteliai kiaulėms yra saugūs aplinkai, kadangi nepateikta esminių duomenų, be kurių neįmanoma padaryti išvados dėl preparato saugumo aplinkai.

## 2. Pateiktų duomenų vertinimas

Siekdamas išspręsti kreipimosi procedūros metu iškeltus neraminčius klausimus, pareiškėjas pateikė adaptuotą STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms RAV bei papildomą informaciją apie preparato skilimą ir sorbciją dirvožemyje. Rizikos mažinimo priemonių pareiškėjas nepasiūlė, nes nenustatė jokios rizikos aplinkai. Dėl klausimų, kurie buvo iškelti iš Čekijos gautame pranešime, atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, komitetas padarė toliau pateikiamas išvadas.

## **2.1. Preparato keliamos rizikos aplinkai vertinimas**

Komitetas apsvarstė, ar galima atlikti išsamų RAV remiantis turima informacija, ar reikia pateikti daugiau duomenų.

Preparatas, kurio sudėtyje santykiu 4:1 yra amoksicilino ir klavulano rūgšties (kalio druskos forma), naudojamas pagal mikroorganizmų sukeltamų intensyviu būdu auginamų kiaulių infekcijų, taip pat kvėpavimo sistemos ligų, gydymo indikacijas. Penkias dienas iš eilės paskirties rūšies gyvūnai gydomi amoksicilino 20 mg/kg kūno svorio ir klavulano rūgšties 5 mg/kg kūno svorio dozių deriniu. Poveikis aplinkai pasireiškia žemę palaisčius jų srutomis.

Vadovaujantis fiksuotų vaistų dozių derinių gairėmis (EMEA/CVMP/83804/2005), vertinant preparato keliamą riziką aplinkai analizuojamas sudėtinio preparato poveikis.

### **Dirvožemis**

I etape apskaičiuota amoksicilino ir klavulano rūgšties numatoma gamtinė koncentracija (NGK) dirvožemyje. Visos amoksicilino NGK reikšmės viršijo kritinę 100 µg/kg vertę. Neseniai nujunkytų paršelių gydymas vertintas kaip blogiausias scenarijus. NGK<sub>dirvožemyje</sub> reikšmė (869 µg/kg) buvo naudojama atliekant tolesnį vertinimą. Klavulano rūgšties, kuria gydyti neseniai nujunkyti paršeliai ir penimosios kiaulės, NGK<sub>dirvožemyje</sub> reikšmės viršijo kritinę 100 µg/kg vertę. Neseniai nujunkytų paršelių gydymas taip pat vertintas kaip blogiausias scenarijus. NGK<sub>dirvožemyje</sub> reikšmė (217 µg/kg) buvo naudojama atliekant tolesnį vertinimą. Derinio NGK<sub>dirvožemyje</sub> buvo 1 086 µg/kg. Vertinimui atlikti prireikė II etapo.

Pateiktas amoksicilino skilimo dirvožemyje tyrimas laikomas priimtiniu, nors jį atliekant buvo naudojama nepaženklinta medžiaga, o ekstrahavimo efektyvumas buvo šiek tiek mažesnis, nei rekomenduotas EBPO gairėse Nr. 307. Manoma, kad amoksicilino metabolitų keliamą riziką yra ne didesnė, nei pirminio junginio, todėl pateiktas RAV laikomas blogiausiu scenarijumi ir yra priimtinas, nepaisant to, kad jį atliekant neatsižvelgta į veikliosios medžiagos transformacijos produktus.

### **Poveikio sausumai tyrimai**

Apskaičiuoti rizikos sausumos augalams ir sliekams koeficientai buvo mažesni už kritinę vieneto vertę, todėl šį preparatą galima laikyti saugiu sausumos organizmams.

### **Vanduo**

Remiantis NGK<sub>dirvožemyje</sub> reikšmėmis, apskaičiuota NGK<sub>požeminiame vandenyje</sub> ir NGK<sub>paviršiniame vandenyje</sub>.

Abiejų junginių NGK<sub>požeminiame vandenyje</sub> viršijo kritinę 0,1 µg/l vertę (amoksicilino NGK<sub>požeminiame vandenyje</sub> buvo 95,40 µg/l, o klavulano rūgšties – 3,27 µg/l). Derinio NGK<sub>požeminiame vandenyje</sub> buvo 98,67 µg/l.

Todėl pareiškėjas pritaikė sudėtingesnius CVMP veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo gairėse (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Red. 1) aprašytus modelius NGK požeminiame vandenyje apskaičiuoti (FOCUS).

Taikant sudėtingesnius modelius NGK požeminiame vandenyje apskaičiuoti, mažiausią pasiskirstymo koeficiento ( $K_{oc}$ ) reikšmę vertinant kaip blogiausią scenarijų, patvirtinta, kad numatyta gamtinė koncentracija visų scenarijų atveju buvo mažesnė už kritinę 0,1 µg/l vertę ir kad preparatas nekelia rizikos požeminiam vandeniui.

### **Vandens aplinka**

Apskaičiuota, kad amoksicilino NGK<sub>paviršiniame vandenyje</sub> yra 31,80 µg/l, o klavulano rūgšties – 1,09 µg/l. Derinio NGK<sub>paviršiniame vandenyje</sub> buvo 32,89 µg/l. Toliau ši reikšmė naudota apskaičiuojant vandens organizmams keliamos rizikos koeficientus. Dafnijoms ir žuvims keliamos rizikos koeficientai buvo

mažesni už kritinę vieneto vertę, tačiau dumbliams keliamos rizikos koeficientas kritinę vertę viršijo. Reikėjo atlikti išsamesnį dumbliams keliamos rizikos vertinimą, todėl pareiškėjas pateikė sudėtingesnius modelius NGK koncentracijai paviršiniame vandenyje apskaičiuoti (FOCUS).

Pagal FOCUS modelius patikslinta ir kaip suminė numatomos amoksicilino ir klavulano rūgšties (derinio) koncentracija paviršiniame vandenyje pakoreguota  $NGK_{\text{paviršiniame vandenyje}}$  buvo 0,036 µg/l. Naudojant patikslintą  $NGK_{\text{paviršiniame vandenyje}}$  reikšmę perskaičiuotas dumbliams keliamos rizikos koeficientas.

Patikslintas 0,7 rizikos koeficientas yra mažesnis už kritinę vieneto vertę, taigi preparatas nekelia rizikos vandens aplinkai (paviršiniam vandeniui).

Remiantis peržiūrėtu RAV ir atsižvelgiant į papildomą informaciją iš specialistų recenzuojamos mokslinės literatūros, jokios rimtos rizikos aplinkai nenustatyta, o preparato keliamą riziką galima tinkamai valdyti laikantis pasiūlytų jo naudojimo sąlygų, kurios nurodytos šios procedūros metu pateiktame svarstyti vaisto apraše.

Iš RAV matyti, kad vadovaujantis pasiūlytu vaisto aprašu naudojamas šis preparatas nekels nepriimtinos rizikos aplinkai.

Apsvarstęs visus raštu ir žodžiu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad su RAV susijęs pareiškėjo pateiktas duomenų paketas atitinka reikalavimus, ir bendras šio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Todėl CVMP rekomendavo suteikti STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms ir susijusių pavadinimų, kurių vaisto aprašas, ženklimas ir pakuotės lapelis išdėstyti CVMP nuomonės III priede, rinkodaros leidimą.

### **3. Naudos ir rizikos įvertinimas**

#### ***Įžanga***

STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms ir susijusių pavadinimų sudėtyje santykiu 4:1 yra veikliųjų medžiagų amoksicilino ir klavulano rūgšties (kalio druskos forma). Amoksicilinas yra pusiau sintetinis, plataus baktericidinio veikimo spektro aminopenicilinas. Klavulano rūgštis yra natūrali medžiaga, kuri veikia kaip beta laktamazijų inhibitorius ir cheminis amoksicilino sinergiklis. Šio veikliųjų medžiagų derinio yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti Europos Sąjungoje pagal galvijų, kiaulių, šunų ir kačių gydymo indikacijas.

Ši decentralizuotos procedūros būdu pateikta paraiška pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį yra generinio vaisto paraiška, kurioje kaip referencinis vaistas nurodyti Čekijoje įregistruoti Amoksiklav 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojami milteliai (Nr. 96/069/98-C).

#### ***Tiesioginė terapinė nauda***

STRENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms nauda yra ta, kad juo galima gydyti mikroorganizmų sukeliamas intensyviu būdu auginamų kiaulių infekcijas, įskaitant kvėpavimo ligas.

#### ***Netiesioginė arba papildoma nauda***

Nėra.

### ***Rizikos vertinimas***

Kokybė, paskirties gyvūnų saugumas, naudotojų saugumas, likučiai, atsparumas ir veiksmingumas nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

### ***Rizika aplinkai***

Atsižvelgiant į visus dokumentų rinkinyje pateiktus įrodymus ir viešai prieinamus duomenis, tai, kad nėra su metabolitais susijusių duomenų, neturi poveikio teigiamam šio preparato naudai ir rizikai santykiui. Iš duomenų, kurie surinkti iš įvairių viešų informacijos apie metabolitus šaltinių, matyti, kad jie nekelia rizikos aplinkai (pagal šiuo metu taikomą RAV metodiką).

Todėl galima daryti išvadą, kad pagal vaisto apraše nurodytas rekomendacijas naudojamas šis preparatas neturėtų kelti rizikos aplinkai.

### ***Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės***

Rašytinėje informacijoje apie preparatą nurodyti įspėjimai tebėra tinkami. Dėl šios kreipimosi procedūros jokių papildomų rizikos valdymo ar mažinimo priemonių imtis nereikia.

### ***Naudos ir rizikos santykio vertinimas***

Apskritai, laikomasi nuomonės, kad atsižvelgiant į šios paraiškos gauti rinkodaros leidimą pobūdį (paraiška dėl generinio vaisto), su RAV susijęs pareiškėjo pateiktas duomenų paketas atitinka reikalavimus. Taigi, STENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms naudai ir rizikai santykis laikomas teigiamu.

## **Pagrindas suteikti STENZEN 500/125 mg/g su geriamuoju vandeniu naudojamų miltelių kiaulėms rinkodaros leidimą**

Apsvarstęs visus pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad:

- pareiškėjo pateikti amoksicilino ir klavulano rūgšties skilimo dirvožemyje bei amoksicilino adsorbcijos ir desorbcijos dirvožemyje tyrimai yra priimtini;
- iš viešai prieinamos mokslinės literatūros matyti, kad amoksicilino metabolitai nekeltų didesnio pavojaus nei pirminis junginys, ir kad atsižvelgiant į amoksicilino poveikį aplinkai, jo naudojimas yra pagrįstas;
- išsamų poveikio aplinkai vertinimą galima atlikti, o preparatas nekelia nepriimtinos rizikos aplinkai.

CVMP rekomendavo suteikti I priede nurodytą veterinarinių vaistų rinkodaros leidimą, paliekant galioti galutines Koordinavimo grupės procedūros metu suderintas jų vaisto aprašo, ženklinimo ir informacinio lapelio versijas, kaip nurodyta III priede.

## **III priedas**

### **Vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis**

Galioja galutinės vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio versijos, kurios suderintos Koordinavimo grupės procedūros metu.