

**I pielikums**

**Veterināro zāļu nosaukumu, farmaceitiskās formas, stipruma, dzīvnieku sugu, lietošanas veida, pieteikuma iesniedzēja dalībvalstis saraksts**

<b>Dalībvalsts EU/EEA</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs dalībvalstis</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>INN</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Aktivās vielas saturs</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Austrija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Čehijas Republika	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Dānija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Francija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Vācija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī

<b>Dalībvalsts EU/EEA</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs dalībvalstis</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>INN</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Aktivās vielas saturs</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Īrija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Itālija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Nīderlande	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Portugāle	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī
Spānija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī

<b>Dalībvalsts EU/EEA</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs dalībvalstis</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>INN</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Aktīvās vielas saturs</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Lielbritānija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Šveice	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī	500/125 mg/g	Cūkas	Perorāli: dzeramajā ūdenī

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un *STRENZEN* 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatojums**

# **STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

## **1. Ievads**

STRENZEN 500/125 mg/g pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām kā aktīvās sastāvdaļas satur amoksicilīnu un klavulānskābi. Amoksicilīns ir pussintētisks aminopenicilīns ar plaša spektra baktericīdu aktivitāti. Dabiski sastopamā viela klavulānskābe ir beta-laktamāzes inhibitora un amoksicilīna ķīmiskais sinerģists. Šāda aktīvo vielu kombinācija ir veterināro zāļu sastāvā, kas pašlaik Eiropas Savienībā reģistrētas lietošanai liellopiem, cūkām, suņiem un kaķiem. STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām ieteiktās indikācijas ir pret amoksicilīna/klavulānskābes kombināciju jutīgu mikroorganismu, t. i., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* sugu, *Streptococcus* sugu izraisītu elpceļu un *Clostridium* sugu, *E. coli* un *Salmonella* sugu izraisītu kuņģa-zarnu trakta infekciju ārstēšana.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām decentralizētās procedūras pieteikumu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, atsaucoties uz Čehijas Republikā reģistrētām atsauces zālēm Amoksiklav 500/125 mg/g pulveri lietošanai dzeramajā ūdenī (reģ. apliec. Nr. 96/069/98-C). Atsauces dalībvalsts ir Čehija, un 10 iesaistītās dalībvalstis ir Austrija, Dānija, Francija, Vācija, Īrija, Itālija, Nīderlande, Portugāle, Spānija un Apvienotā Karaliste.

Decentralizētās procedūras laikā Nīderlande un Apvienotā Karaliste konstatēja iespējamu nopietnu risku saistībā ar datu trūkumu par amoksicilīna un klavulānskābes sadalīšanos augsnē un amoksicilīna adsorbciju/desorbciju augsnē, tādēļ vides riska novērtējumu nav iespējams pabeigt. Šie jautājumi palika neatrisināti, un tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu, vēršoties pie CMD(v), uzsāka pārvērtēšanu. Iesaistītās dalībvalstis nespēja vienoties par šīm zālēm, un tā rezultātā 2012. gada 11. jūlijā šo lietu nosūtīja CVMP.

Šo pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu veica, jo bija bažas, ka pieteikuma iesniedzējs nav pietiekami pierādījis STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām drošumu apkārtējai videi, jo nav galveno datu, bez kuriem nav iespējams izdarīt secinājumus par zāļu drošumu apkārtējai videi.

## **2. Iesniegto datu novērtējums**

Lai novērstu pārvērtēšanas laikā izteiktās bažas, pieteikuma iesniedzējs iesniedza atjauninātu STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām vides riska novērtējumu un papildu informāciju par sadalīšanos un uzsūkšanos augsnē. Pieteikuma iesniedzējs neierosināja riska mazināšanas pasākumus, jo nebija konstatēts risks apkārtējai videi. Ņemot vērā iesniegtos datus un atbildot uz jautājumiem, kas bija uzdoti no Čehijas Republikas saņemtajā ziņojumā, Komiteja izdarīja turpmāk minētos secinājumus.

### **2.1. Zāļu vides riska novērtējums**

Komiteja vērtēja, vai, pamatojoties uz pieejamo informāciju, ir iespējams pabeigt vides riska novērtējumu, vai arī ir jāiesniedz papildu dati.

Zāles, kas satur amoksicilīnu un klavulānskābi (kālija sāls formā) attiecībā 4:1, ir indicētas mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai intensīvi audzētām cūkām, tostarp arī elpceļu slimību ārstēšanai. Mērķa sugas piecas dienas pēc kārtas tiek ārstētas ar 20 mg amoksicilīna/kg ķermeņa

masas un 5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas. Iedarbība uz vidi notiek, iestrādājot kūtsmēslus augsnē.

Saskaņā ar vadlīniju par fiksētas kombinācijas zālēm (EMEA/CVMP/83804/2005) vides riska novērtējums ietver kombinācijas ietekmes novērtēšanu.

### **Augsne**

Paredzamās amoksicilīna un klavulānskābes koncentrācijas augsnē (PKA) tika aprēķinātas 1. fāzē. Visas PKA<sub>augsnē</sub> vērtības amoksicilīnam pārsniedza robežvērtību 100 µg/kg. Uzskatīja, ka vissliktākais gadījums ir no sivēnmātes atšķirtu sivēnu ārstēšana. Turpmākai novērtēšanai izmantoja PKA<sub>augsnē</sub> vērtību 869 µg/kg. No sivēnmātes atšķirto sivēnu un nobarojamo cūku ārstēšanai izmantotās klavulānskābes PKA<sub>augsnē</sub> vērtības pārsniedza robežvērtību 100 µg/kg. Arī šajā gadījumā par sliktāko scenāriju uzskatīja no sivēnmātes atšķirtu sivēnu ārstēšanu. Turpmākai novērtēšanai izmantoja PKA<sub>augsnē</sub> vērtību 217 µg/kg. PKA<sub>augsnē</sub> (kombinācijai) bija 1086 µg/kg. Bija nepieciešama novērtēšana 2. fāzē.

Iesniegto pētījumu par amoksicilīna sadalīšanos augsnē uzskata par pieņemamu, neraugoties uz to, ka izmantots neparakšēts materiāls un ekstrakcijas efektīvās vērtības bija nedaudz zemākas par *OECD* 307. vadlīnijā ieteiktajām. Uzskata, ka amoksicilīna metabolīti nerada lielāku risku kā pamatsavienojums, tādēļ iesniegto vides riska novērtējumu uzskata par sliktākā scenārija izvērtējumu, un tas ir pieņemams, kaut arī neņem vērā aktīvās vielas pārveidošanās produktus.

### **Pētījumi par ietekmi uz sauszemes augiem un dzīvniekiem**

Sauszemes augiem un sliekām aprēķinātie riska koeficienti bija zem robežvērtības 1, un var uzskatīt, ka zāles ir drošas sauszemes organismiem.

### **Ūdens**

Pamatojoties uz PKA<sub>augsnē</sub> vērtībām, aprēķināja PKA<sub>pazemes ūdeņos</sub> un PKA<sub>virszemes ūdeņos</sub>.

PKA<sub>pazemes ūdeņos</sub> abiem savienojumiem pārsniedza robežvērtību 0,1 µg/l (PKA<sub>pazemes ūdeņos</sub> amoksicilīnam bija 95,40 µg/l un klavulānskābei 3,27 µg/l). PKA<sub>pazemes ūdeņos</sub> (kombinācijai) bija 98,67 µg/kg.

Pieteikuma iesniedzējs PKA aprēķināšanai pazemes ūdeņos izmantoja uzlabotus modeļus (*FOCUS*), kā aprakstīts *CVMP* vadlīnijā par veterināro zāļu ietekmes uz vidi novērtēšanu (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-1. red.).

Uzlabotie modeļi PKA aprēķināšanai pazemes ūdeņos ar mazāko K<sub>OC</sub> vērtību (40,4 ml/g) kā sliktāko scenāriju apstiprina, ka paredzētā koncentrācija vidē visos scenārijos ir bijusi zem robežvērtības 0,1 µg/l un zāles nerada risku pazemes ūdeņiem.

### **Ūdens vide**

Aprēķinātā PKA<sub>virszemes ūdeņos</sub> amoksicilīnam bija 31,80 µg/l, bet klavulānskābei – 1,09 µg/l. PKA<sub>virszemes ūdeņos</sub> (kombinācijai) bija 32,89 µg/kg. Šo vērtību pēc tam izmantoja riska koeficienta aprēķināšanai ūdens organismiem. Riska koeficienti dafnīdām un zivīm bija zem robežvērtības 1, bet aļģēm riska koeficients bija virs robežvērtības. Aļģēm bija nepieciešama turpmāka novērtēšana, tādēļ pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus par PKA virszemes ūdeņos, kas iegūti ar uzlabotiem modeļiem (*FOCUS*).

Precizējot ar *FOCUS* modelēšanu un koriģējot kā paredzamās amoksicilīna un klavulānskābes (kombinācijas) koncentrācijas virszemes ūdeņos summu, aprēķinātā PKA<sub>virszemes ūdeņos</sub> bija 0,036 µg/l. Precizēto PKA<sub>virszemes ūdeņos</sub> vērtību izmantoja riska koeficienta pārrēķināšanai aļģēm.

Precizētais riska koeficients 0,7 ir mazāks par robežvērtību 1, tādēļ zāles nerada risku ūdens videi, t. i., virszemes ūdeņiem.

Pamatojoties uz pārskatīto vides riska novērtējumu un ņemot vērā papildu informāciju no neatkarīgas zinātniski recenzētas zinātniskās literatūras, nopietnu risku videi nekonstatēja, un risku ir iespējams attiecīgi pārvaldīt, ievērojot ieteiktos zāļu lietošanas nosacījumus saskaņā ar pašlaik ieteikto zāļu aprakstu.

Vides riska novērtējums liecina, ka zāles nerada nepieņemamu risku videi, lietojot tās saskaņā ar ieteikto zāļu aprakstu.

Ņemot vērā visus rakstveidā un uzklausišanas laikā iesniegtos datus, CVMP secināja, ka pieteikuma iesniedzēja iesniegtā datu pakete par vides riska novērtējumu ir uzskatāma par pietiekamu un zāļu kopējā ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva.

Tādēļ CVMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību STRENZEN 500/125 mg/g pulverim lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām un sinonīmisku nosaukumu zālēm, kuru zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauti CVMP atzinuma III pielikumā.

### **3. Ieguvumu un riska novērtējums**

#### ***Ievads***

STRENZEN 500/125 mg/g pulveris lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām un sinonīmisku nosaukumu zāles kā aktīvās sastāvdaļas satur amoksicilīnu un klavulānskābi (kālija sāls formā) attiecībā 4:1.

Amoksicilīns ir pussintētisks aminopenicilīns ar plaša spektra baktericīdu aktivitāti. Dabiski sastopamā viela klavulānskābe ir beta-laktamāzes inhibitors un amoksicilīna ķīmisks sinerģists. Šāda aktīvo vielu kombinācija ir veterināro zāļu sastāvā, kas pašlaik Eiropas Savienībā reģistrētas lietošanai liellopiem, cūkām, suņiem un kaķiem.

Konkrētais pieteikums, kas iesniegts decentralizētas procedūras veidā, ir ģenērisks pieteikums saskaņā ar grozītās direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, atsaucoties uz Čehijā reģistrētām atsaucēs zālēm Amoksiklav 500/125 mg/g pulveri lietošanai dzeramajā ūdenī (Nr. 96/069/98-C).

#### ***Tiešs terapeitisks ieguvums***

STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām ieguvums ir iespēja ārstēt mikroorganismu izraisītas infekcijas intensīvi audzētām cūkām, to vidū arī elpceļu slimības.

#### ***Netieši vai papildu ieguvumi***

Nav.

#### ***Riska novērtējums***

Šajā pārvērtēšanas procedūrā kvalitāti, mērķa dzīvnieku drošumu, lietotāja drošumu, atliekvielas, rezistenci un efektivitāti nevērtēja.

#### ***Risks apkārtējai videi***

Ņemot vērā visus dokumentācijā iekļautos pierādījumus un publiskajā apritē pieejamos datus, datu trūkums par metabolītiem neietekmē zāļu pozitīvo ieguvumu un riska attiecību. Dati par metabolītiem, kas apkopoti no dažādiem publiski pieejamiem avotiem, liecina, ka šīs zāles nerada risku apkārtējai videi (saskaņā ar spēkā esošo vides riska novērtēšanas metodiku).

Var secināt, ka zāles nerada risku apkārtējai videi, lietojot saskaņā ar zāļu aprakstā sniegtajiem ieteikumiem.

### **Riska pārvaldība vai riska mazināšanas pasākumi**

Zāļu aprakstā tiek saglabāti atbilstoši brīdinājumi. Šīs pārvērtēšanas procedūras rezultātā nav nepieciešami plašāki riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi.

### **Ieguvumu un riska attiecības novērtēšana**

Kopumā, ņemot vērā šī reģistrācijas pieteikuma veidu (ģenēriskais pieteikums), pieteikuma iesniedzēja iesniegtā datu pakete par vides riska novērtējumu ir uzskatāma par pietiekamu. *STRENZEN* 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu.

## **STRENZEN 500/125 mg/g pulvera lietošanai dzeramajā ūdenī cūkām reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatojums**

Ņemot vērā visus iesniegtos datus, *CVMP* secināja, ka:

- pieteikuma iesniedzēja iesniegtie pētījumi par amoksicilīna un klavulānskābes sadalīšanos augsnē un amoksicilīna adsorbciju/desorbciju augsnē ir pieņemami;
- publiski pieejamā zinātniskā literatūrā ir dati, ka amoksicilīna metabolīti nerada lielāku risku kā izejas savienojums un amoksicilīna izmantošana ietekmes uz vidi novērtējumā ir pamatota;
- vides riska novērtējumu var pabeigt un zāles nerada nepieņemamu risku apkārtējai videi.

Tādēļ *CVMP* ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību I pielikumā minētajām veterinārajām zālēm, kuru spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās redakcijas, kas apstiprinātas Koordinācijas grupas procedūras laikā, kā minēts III pielikumā.

### **III pielikums**

#### **Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija**

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija atbilst galīgajai redakcijai, par ko Koordinācijas grupa vienojās procedūras laikā.