

Anness I

**Lista tal-isem, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi ta' animal, metodu ta'
amministrazzjoni, applikant fl-Istati Membri**

Stat Membru UE/ŻEE	Applikant	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
L-Awstrija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Ir-Repubblika Ċeka	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Id-Danimarka	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STRENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Franza	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STRENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Il-Ġermanja	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
L-Irlanda	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb

Stat Membru UE/ŻEE	Applikant	Isem	INN	Għamla farmaċewtika	Qawwa	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
L-Italja	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Il-Pajjiżi I-Baxxi	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Il-Portugall	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Spanja	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb
Ir-Renju Unit	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel L-Isvizzera	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Trab sabiex jintuża fl-ilma tax-xorb	500/125 mg/g	Majjali	Orali: F'ilma tax-xorb

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal STENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' STRENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer

1. Introduzzjoni

STRENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer fih amoxicillin u clavulanic acid bħala ingredjenti attivi. Amoxicillin huwa aminopenicillin semi-sintetiku b'attività batteriċidjali bi spettu wiesa'. Clavulanic acid, sustanza li tinstab b'mod naturali, hija inibitur ta' beta-lactamase u sinerġista kimika għal amoxicillin. It-taħlita ta' sustanzi attivi hija inkluża fil-prodotti mediċinali veterinarji li huma awtorizzati bħalissa fl-Unjoni Ewropea għal użu fl-ifrat, fil-ħnieżer, fil-klieb u fil-qtates. L-indikazzjonijiet proposti għal STRENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer huma t-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs ikkawżati minn mikroorganizmi suxxettibbli għat-taħlita ta' amoxicillin/clavulanic acid, jiġifieri *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. u infezzjonijiet gastrointestinali kkawżati minn *Clostridium* spp., *E. coli* u *Salmonella* spp.

L-applikant issottometta applikazzjoni għal proċedura deċentralizzata għal STRENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, li tirreferi għall-prodott ta' referenza Amoksiklav 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb awtorizzat fir-Repubblika Ċeka (MA Nru. 96/069/98-C). L-Istat Membru ta' referenza (RMS) huwa r-Repubblika Ċeka u huma involuti 10 Stati Membri kkonċernati (CMS): l-Awstrija, id-Danimarka, Franza, il-Ġermanja, l-Irlanda, l-Italja, il-Pajjiżi l-Baxxi, il-Portugall, Spanja u r-Renju Unit.

Matul il-proċedura deċentralizzata ġew identifikati riskji serji potenzjali mill-Pajjiżi l-Baxxi u mir-Renju Unit fir-rigward tan-nuqqas ta' dejta dwar id-degradazzjoni fil-ħamrija ta' amoxicillin u ta' clavulanic acid u l-assorbiment/id-deassorbiment ta' amoxicillin fil-ħamrija, li minħabba fihom ma setgħetx issir il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA). Dawn il-kwistjonijiet baqgħu ma ssolvewx u għalhekk inbeda riferiment skont l-Artikolu 33(1) tad-Direttiva 2001/82/KE għas-CMD(v). L-Istati Membri kkonċernati naqsu milli jilħqu ftehim rigward il-prodott u, konsegwentement, il-kwistjoni ġiet riferuta għas-CVMP fil-11 ta' Lulju 2012.

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE sar minħabba tħassib li l-applikant ma weriex b'mod sodisfaċenti s-sigurtà ambjentali ta' STRENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer minħabba nuqqas ta' dejta pivotali li mingħajrha mhuwiex possibbli li tingħied konkluzjoni dwar is-sigurtà ambjentali tal-prodott.

2. Valutazzjoni tad-dejta sottomessa

Sabiex jiġi indirizzat it-tħassib imqajjem mir-riferiment, l-applikant ipprova ERA adattata għal STRENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer u aktar informazzjoni dwar id-degradazzjoni fil-ħamrija u s-sorbiment għall-ħamrija. L-applikant ma ppropona ebda miżura ta' mitigazzjoni tar-riskji, minħabba li ma ġie identifikat ebda riskju ambjentali. Fid-dawl tad-dejta sottomessa, il-Kumitat ikkonkluda kif ġej fuq il-kwistjonijiet imqajma fin-notifika rċevuta mir-Repubblika Ċeka.

2.1. Valutazzjoni tar-riskju ambjentali tal-prodott

Il-Kumitat ikkunsidra jekk il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tistax issir fuq il-bażi tal-informazzjoni disponibbli, jew jekk hemmx bżonn li tiġi pprovduta aktar dejta.

Il-prodott li fih amoxicillin u clavulanic acid (fil-forma tal-melħ tal-potassju) fi proporzjon ta' 4:1 huwa indikat għall-kura tal-infezzjonijiet ikkawżati minn mikroorganizmi fi ħnieżer imrobbija b'mod intensiv, inkluż mard respiratorju. L-ispeċi fil-mira huma kkurati b'20 mg/kg bw ta' amoxicillin u b'5 mg/kg bw ta' clavulanic acid għal 5 ijiem konsekuttivi. L-esponiment għall-ambjent sejra tkun permezz tal-applikazzjoni tad-demel fuq l-art.

Skont il-linja gwida dwar il-prodotti farmaċewtiċi b'kombinazzjoni fissa (EMEA/CVMP/83804/2005), il-Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali timmira lejn l-effetti tal-prodott ikkombinat.

II-ħamrija

Il-koncentrazzjonijiet ambjentali previsti (PECs) ta' amoxicillin u clavulanic acid fil-ħamrija ġew ikkalkolati fl-ewwel fażi. Il-valuri kollha tal-PEC_{ħamrija} għal amoxicillin qabżu l-valur ta' skattar ta' 100 µg/kg. Il-kura tal-ħnieżer tal-ftim tqieset bħala l-aġħar sitwazzjoni possibbli. Il-valur tal-PEC_{ħamrija} ta' 869 µg/kg intuża fil-valutazzjoni sussegwenti. Il-valuri tal-PEC_{ħamrija} għal clavulanic acid amministrat fil-ħnieżer tat-trobbija u fil-ħnieżer tat-tismin qabżu l-valur ta' skattar ta' 100 µg/kg. L-aġħar sitwazzjoni possibbli ġiet ikkunsidrata wkoll fil-kura tal-ħnieżer tat-trobbija. Il-valur tal-PEC_{ħamrija} ta' 217 µg/kg intuża fil-valutazzjoni sussegwenti. Il-(kombinazzjoni) tal-PEC_{ħamrija} kienet ta' 1086 µg/kg. Barra minn hekk, kienet meħtieġa l-valutazzjoni fit-tieni fażi.

L-istudju pprovdut dwar id-degradazzjoni tal-ħamrija minn amoxicillin huwa meqjus bħala aċċettabbli, anki jekk intuża materjal mhux ittikkettjat u l-effiċjenzi tal-estrazzjoni kienu ftit inqas minn dawk irrakkomandati fil-linja gwida 307 tal-OECD. Il-metaboliti ta' amoxicillin mhumiex meqjusin bħala li jikkawżaw riskju oġġla mill-kompost prinċipali, għalhekk, l-ERA pprezentata hija meqjusa bħala l-aġħar sitwazzjoni possibbli u hija aċċettabbli, minkejja l-fatt li ma tiħux f'kunsiderazzjoni l-prodotti ta' trasformazzjoni tas-sustanza attiva.

Studji dwar l-effetti terrestri

Il-kwozjenti tar-riskju (RQs) li ġew ikkalkolati għall-pjanti terrestri u l-ħniex kienu taħt il-valur ta' skattar ta' 1 u l-prodott jista' jitqies bħala sigur għall-organizmi terrestri.

L-ilma

Abbażi tal-valuri tal-PEC_{ħamrija}, ġew ikkalkolati l-PEC_{ilma} ta' taħt l-art u l-PEC_{ilma} tal-wiċċ.

Il-PEC_{ilma} ta' taħt l-art għaž-żewġ komposti kienet 'il fuq mill-valur ta' skattar ta' 0.1 µg/l (il-PEC_{ilma} ta' taħt l-art għal amoxicillin kienet ta' 95.40 µg/l u għal clavulanic acid kienet ta' 3.27 µg/l). Il-(kombinazzjoni) tal-PEC_{ilma} ta' taħt l-art kienet ta' 98.67 µg/l.

B'hekk, l-applikant uża mudelli avvanzati għall-kalkolazzjoni tal-PEC fl-ilma ta' taħt l-art (FOCUS), kif deskritti fil-linja gwida tas-CVMP dwar il-valutazzjoni tal-impatt ambjentali għal prodotti mediċinali veterinarji (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Il-mudelli avvanzati għall-PECs fl-ilma ta' taħt l-art bl-aktar valur baxx ta' K_{OC} (40.4 ml/g) bħala l-aġħar każ jikkonfermaw li l-koncentrazzjonijiet ambjentali previsti fix-xenarji kollha kienu taħt il-valur ta' skattar ta' 0.1 µg/l u li l-prodott ma jikkawża ebda riskju għall-ilma ta' taħt l-art.

L-ambjent akwatiku

Il-PEC_{ilma} tal-wiċċ ġiet ikkalkolata li hija 31.80 µg/l għall-amoxicillin u 1.09 µg/l għal clavulanic acid. Il-(kombinazzjoni) tal-PEC_{ilma} tal-wiċċ kienet ta' 32.89 µg/l. Dan il-valur intuża sussegwentement fil-kalkoli tal-RQs għall-organizmi akwatiċi. L-RQs għad-dafnji u l-ħut kienu taħt il-valur ta' skattar ta' 1, iżda l-RQ għall-alga kien 'il fuq mill-valur ta' skattar. Barra minn hekk, kienet meħtieġa valutazzjoni ulterjuri għall-alga, b'hekk, l-applikant issottometta mudelli avvanzati għall-PECs fl-ilma tal-wiċċ (FOCUS).

PEC_{ilma tal-wiċċ} raffinata mill-mudelli ta' FOCUS u kkoreguta b'halha somma tal-konċentrazzjoni prevista tal-ilma tal-wiċċ tal-(kombinazzjoni ta') amoxicillin u clavulanic acid g'iet ikkalkolata b'halha 0.036 µg/l. Il-valur raffinat tal-PEC_{ilma tal-wiċċ} intuża g'hall-kalkolazzjoni mill-ġdid tal-RQ g'hall-alga.

L-RQ raffinat ta' 0.7 huwa taħt il-valur ta' skattar ta' 1, b'hekk, il-prodott ma jikkawża ebda riskju g'hall-ambjent akwatiku – l-ilma tal-wiċċ.

Fuq il-baži tal-ERA riveduta u fid-dawl tal-informazzjoni addizzjonali mir-riċensjoni xjentifika riveduta mill-pari, ma g'ie identifikat ebda riskju serju g'hall-ambjent u r-riskju jista' jigi ġestit kif suppost mill-kundizzjonijiet proposti g'hall-użu tal-prodott skont l-SPC propost b'halissa.

Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tindika li l-prodott ma huwa ser jikkawża ebda riskju mhux aċċettabbli g'hall-ambjent meta jintuża skont l-SPC propost.

Wara li kkunsidra d-dejta globali kollha li g'iet sottomessa bil-miktub u fl-ispjegazzjoni orali, is-CVMP ikkonkluda li l-pakkett tad-dejta rigward il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali sottomess mill-applikant huwa meqjus b'halha suffiċjenti u li l-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċji u r-riskji huwa pożittiv.

G'halhekk, is-CVMP irrakkomanda li tingħata l-awtorizzazzjoni g'hat-tqegħid fis-suq ta' STENZEN 500/125 mg/g trab g'hal użu fl-ilma tax-xorb g'hall-ħnieżer u ismijiet assoċjati, li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif g'halihom jinsabu fl-Anness III tal-Opinjoni tas-CVMP.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji-riskji

Introduzzjoni

STENZEN 500/125 mg/g trab g'hal użu fl-ilma tax-xorb g'hall-ħnieżer u ismijiet assoċjati fihom amoxicillin u clavulanic acid (fil-forma tal-melħ tal-potassju) fi proporzjon ta' 4:1 b'halha ingredjenti attivi. Amoxicillin huwa aminopenicillin semi-sintetiku b'attività batteriċidali bi spettru wiesa'. Clavulanic acid, sustanza li tinstab b'mod naturali, hija inibitur ta' beta-lactamase u sinerġista kimika g'hal amoxicillin. It-taħlita ta' sustanzi attivi hija inkluża fil-prodotti mediċinali veterinarji li huma awtorizzati b'halissa fl-Unjoni Ewropea g'hal użu fl-ifrat, fil-ħnieżer, fil-klieb u fil-qtates.

L-applikazzjoni inkwistjoni, sottomessa permezz tal-proċedura deċentralizzata, hija applikazzjoni ġenerika skont l-Art. 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, li tirreferi g'hall-prodott ta' referenza Amoksiklav 500/125 mg/g trab g'hal użu fl-ilma tax-xorb irregjistrat fir-Repubblika Ċeka (Nru.96/069/98-C).

Benefiċċju terapewtiku dirett

Il-benefiċċju ta' STENZEN 500/125 mg/g trab g'hal użu fl-ilma tax-xorb g'hall-ħnieżer huwa l-kura tal-infezzjonijiet ikkawżati minn mikroorganizmi fi ħnieżer imrobbija b'mod intensiv, inkluż mard respiratorju.

Benefiċċji indiretti jew addizzjonali

Xejn.

Valutazzjoni tar-riskju

Il-kwalità, is-Ssigurtà tal-annimali fil-mira, is-Sigurtà tal-utenti, ir-Residwi, ir-Reżistenza u l-Effikaċja ma ġewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' riferiment.

Riskju ambjentali

Meta wieħed iqis l-evidenza totali pprezentata fid-dossier u d-dejta disponibbli fil-qasam pubbliku, in-nuqqas ta' dejta li tikkonċerna l-metaboliti ma jaffettwax il-proporzjon ta' benefiċċju-riskju tal-prodott. Id-dejta miġbura minn sorsi pubbliċi differenti dwar il-metaboliti tindika li ma hemm ebda riskju ambjentali (skont il-metodoloġija attwali tal-ERA).

Jista' jiġi konkluż li l-prodott mhuwiex mistenni li jikkawża riskju għall-ambjent meta jintuża skont ir-rakkomandazzjonijiet fl-SPC.

Miżuri ta' ġestjoni jew mitigazzjoni tar-riskji

It-twissijiet fir-riċensjoni tal-prodott jibqgħu xierqa. Mhumiex meħtieġa miżuri ta' ġestjoni jew mitigazzjoni tar-riskji ulterjuri bħala konsegwenza ta' din il-proċedura ta' riferiment.

Evalwazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji

B'mod ġenerali, il-pakkett tad-dejta sottomess mill-applikant fir-rigward tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali huwa meqjus bħala suffiċjenti meta wieħed iqis in-natura ta' din l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq (applikazzjoni ġenerika). Fl-aħħarnett, il-proporzjon ta' benefiċċji-riskji huwa meqjus bħala pożittiv għal STENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer.

Ir-raġunijiet għall-għoti ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tat-STENZEN 500/125 mg/g trab għal użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer

Wara li kkunsidra d-dejta kollha sottomessa, is-CVMP ikkonkluda li:

- L-istudji dwar id-degradazzjoni fil-ħamrija minn amoxicillin u clavulanic acid u l-assorbiment/id-deassorbiment ta' amoxicillin fil-ħamrija pprovduti mill-applikant huma aċċettabbli;
- Ir-riċensjoni xjentifika disponibbli għall-pubbliku turi li l-metaboliti ta' amoxicillin ma jikkawżawx riskju ogħla mill-kompost prinċipali, kif ukoll li l-użu ta' amoxicillin fil-valutazzjoni tal-impatt ambjentali huwa ġustifikat;
- L-ERA tista' ssir u l-prodott ma jikkawża ebda riskju mhux aċċettabbli għall-ambjent.

Għalhekk, is-CVMP irrakkomanda li tingħata l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali veterinarji msemmija fl-Anness I, li għalihom jibqa' japplika s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott validu, tikkettar u fuljett ta' tagħrif fir-rigward tal-verżjonijiet finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni msemmija fl-Anness III.

Anness III

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott validu, tikkettar u fuljett ta' tagħrif huma l-verżjonijiet finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.