

## **Annex I**

**Lijst met naam, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, diersoort, toediening, aanvrager in de lidstaat.**

Lid EU/EEA	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Tsechische Republiek	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Denemarken	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Frankrijk	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Duitland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater

Lid EU/EEA	Aanvrager	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Ierland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Italië	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Nederland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater
Spanje	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater

<b>Lid EU/EEA</b>	<b>Aanvrager</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Toedieningsweg</b>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Zwitserland	STRENGEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Poeder voor gebruik in drinkwater	500/125 mg/g	Varkens	Oraal: in drinkwater

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens**

# Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens

## 1. Inleiding

STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens bevat amoxicilline en clavulaanzuur als werkzame stoffen. Amoxicilline is een semisynthetische aminopenicilline met een bacteriedodende werking met een breed spectrum. Clavulaanzuur, een van nature voorkomende stof, is een bèta-lactamaseremmer en chemische synergist voor amoxicilline. De combinatie van werkzame stoffen wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die in de Europese Unie momenteel zijn goedgekeurd voor gebruik bij rundvee, varkens, honden en katten. De voorgestelde indicaties voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens zijn behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur, d.w.z. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. en gastro-intestinale infecties veroorzaakt door *Clostridium* spp., *E. coli* en *Salmonella* spp.

De aanvrager heeft een aanvraag ingediend voor een gedecentraliseerde procedure voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, en verwijst naar het referentiemiddel Amoksiklav 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater, dat is goedgekeurd in Tsjechië (nummer van de handelsvergunning 96/069/98-C). De rapporterende lidstaat is Tsjechië en de tien betrokken lidstaten zijn: Denemarken, Duitsland, Frankrijk, Ierland, Italië, Nederland, Oostenrijk, Portugal, Spanje en het Verenigd Koninkrijk.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure werden door Nederland en het Verenigd Koninkrijk mogelijke ernstige risico's vastgesteld met betrekking tot het ontbreken van gegevens over de afbraak van amoxicilline en clavulaanzuur in de bodem en de adsorptie/desorptie van amoxicilline in de bodem, waardoor de milieurisicobeoordeling (ERA) niet kon worden voltooid. Aangezien deze kwesties onopgelost bleven, werd een verwijzingsprocedure krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG ingeleid door de CMD(v). De betrokken lidstaten wisten geen overeenstemming te bereiken over het middel en daarom werd de zaak op 11 juli 2012 verwezen naar het CVMP.

Deze verwijzing krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG vond plaats vanwege bedenkingen dat de aanvrager de milieuviligheid van STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens niet voldoende had aangetoond wegens het ontbreken van belangrijke gegevens die nodig zijn om conclusies te trekken over de milieuviligheid van het middel.

## 2. Beoordeling van de ingediende gegevens

In verband met de uit de verwijzing naar voren gekomen bedenkingen overlegde de aanvrager een aangepaste ERA voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens, alsook verdere informatie over de afbraak in de bodem en sorptie aan de bodem. De aanvrager stelde geen risicobeperkende maatregelen voor, omdat er geen milieurisico's werden vastgesteld. Rekening houdend met de ingediende gegevens, heeft het CVMP het volgende besloten over de kwesties die in de van Tsjechië ontvangen kennisgeving worden aangevoerd.

### 2.1. Milieurisicobeoordeling van het geneesmiddel

Het CVMP beoordeelde of de milieurisicobeoordeling kan worden voltooid op basis van de beschikbare informatie dan wel of verdere gegevens moeten worden overgelegd.

Het geneesmiddel, dat amoxicilline en clavulaanzuur (in de vorm van kaliumzout) bevat in een verhouding van 4:1, is geïndiceerd voor de behandeling van door micro-organismen veroorzaakte infecties, waaronder luchtwegaandoeningen, bij intensief gefokte varkens. De doeldiersoort wordt behandeld met 20 mg/kg lichaamsgewicht amoxicilline en 5 mg/kg lichaamsgewicht clavulaanzuur gedurende vijf opeenvolgende dagen. De blootstelling aan het milieu vindt plaats door het uitrijden van mengmest op het land.

Volgens het richtsnoer voor farmaceutische vaste combinatieproducten (EMA/CVMP/83804/2005) is de milieurisicobeoordeling gericht op de effecten van het combinatieproduct.

### **Bodem**

De voorspelde concentraties in het milieu (PEC) voor amoxicilline en clavulaanzuur in de bodem werden berekend in fase I. Alle  $PEC_{\text{bodem}}$ -waarden voor amoxicilline overschreden de drempelwaarde van 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . De behandeling van gespeende biggen werd beschouwd als het worstcasescenario. De  $PEC_{\text{bodem}}$ -waarde 869  $\mu\text{g}/\text{kg}$  werd gebruikt in de daaropvolgende beoordeling. De  $PEC_{\text{bodem}}$ -waarden voor clavulaanzuur dat werd toegediend aan gespeende biggen en mestvarkens overschreed de drempelwaarde van 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . De behandeling van gespeende biggen werd ook als het worstcasescenario beschouwd. De  $PEC_{\text{bodem}}$ -waarde 217  $\mu\text{g}/\text{kg}$  werd gebruikt in de daaropvolgende beoordeling. De  $PEC_{\text{bodem}}$  (combinatie) was 1086  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . De beoordeling in fase II was vereist.

Het overgelegde onderzoek naar de afbraak van amoxicilline in de bodem wordt aanvaardbaar geacht, ook al werd gebruikgemaakt van niet-gelabeld materiaal en lagen de extractie-efficiënties iets onder de waarden die in OESO-richtsnoer 207 worden geadviseerd. De metabolieten van amoxicilline worden geacht geen hoger risico te vormen dan de moederverbinding; de overgelegde ERA wordt derhalve beschouwd als het worstcasescenario en is aanvaardbaar, ondanks het feit dat in de ERA geen rekening wordt gehouden met de transformatieproducten van de werkzame stof.

### **Onderzoek naar terrestrische effecten**

De berekende risicoquotiënten (RQ's) voor terrestrische planten en aardwormen lagen onder de drempelwaarde 1 en het middel kan als veilig worden beschouwd voor terrestrische organismen.

### **Water**

Op basis van de  $PEC_{\text{bodem}}$ -waarden werden de  $PEC_{\text{grondwater}}$  en  $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$  berekend.

De  $PEC_{\text{grondwater}}$  voor beide stoffen was hoger dan de drempelwaarde 0,1  $\mu\text{g}/\text{l}$  ( $PEC_{\text{grondwater}}$  voor amoxicilline was 95,40  $\mu\text{g}/\text{l}$  en voor clavulaanzuur 3,27  $\mu\text{g}/\text{l}$ ).  $PEC_{\text{grondwater}}$  (combinatie) was 98,67  $\mu\text{g}/\text{l}$ .

Om die reden maakte de aanvrager gebruik van geavanceerde modellen om de PEC in grondwater te berekenen (FOCUS), zoals beschreven in het CVMP-richtsnoer betreffende de milieurisicobeoordeling voor diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Geavanceerde modellen voor PEC's in grondwater met de laagste  $K_{\text{oc}}$ -waarde (40,4 ml/g) als worstcasescenario bevestigen dat de voorspelde concentraties in het milieu in alle scenario's onder de drempelwaarde 0,1  $\mu\text{g}/\text{l}$  lagen en dat het middel geen risico vormt voor het grondwater.

### **Aquatisch milieu**

De berekende  $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$  was 31,80  $\mu\text{g}/\text{l}$  voor amoxicilline en 1,09  $\mu\text{g}/\text{l}$  voor clavulaanzuur. De  $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$  (combinatie) was 32,89  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Deze waarde werd vervolgens gebruikt bij de berekening van RQ's voor aquatische organismen. De RQ's voor dafnia's en vissen lagen onder de drempelwaarde 1 maar de RQ voor algen lag boven de drempelwaarde. Aangezien voor algen een nadere beoordeling vereist was, overlegde de aanvrager geavanceerde modellen voor PEC's in oppervlaktewater (FOCUS).

De  $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$  verfijnd met behulp van FOCUS-modellen en gecorrigeerd als de som van de voorspelde concentratie amoxicilline en clavulaanzuur (combinatie) in het oppervlaktewater werd vastgesteld op 0,036  $\mu\text{g/l}$ . De verfijnde  $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$ -waarde werd gebruikt voor de herberekening van het RQ voor algen.

Aangezien het verfijnde RQ (0,7) onder de drempelwaarde 1 ligt, vormt het middel geen risico voor het aquatisch milieu – oppervlaktewater.

Op basis van de herziene ERA en aanvullende informatie van wetenschappelijke 'peer-reviewed' literatuur werd geen ernstig risico voor het milieu vastgesteld, en het risico kan goed worden beheerst aan de hand van de voorgestelde voorwaarden voor gebruik van het middel overeenkomstig de huidige voorgestelde SPC.

Uit de milieurisicobeoordeling blijkt dat het middel geen onaanvaardbaar risico voor het milieu vormt wanneer het overeenkomstig de voorgestelde SPC wordt gebruikt.

Na beoordeling van alle gegevens die schriftelijk en in de mondelinge toelichting zijn ingediend, heeft het CVMP geconcludeerd dat het door de aanvrager ingediende gegevenspakket met betrekking tot de milieurisicobeoordeling toereikend wordt geacht en dat de algehele baten-risicoverhouding voor dit middel positief is.

Het CVMP heeft derhalve geadviseerd een handelsvergunning te verlenen voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en verwante namen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III van het advies van het CVMP.

### **3. Baten-risicobeoordeling**

#### ***Inleiding***

STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en verwante namen bevat amoxicilline en clavulaanzuur (in de vorm van kaliumzout) in een verhouding van 4:1 als werkzame stoffen. Amoxicilline is een semisynthetische aminopenicilline met een bacteriedodende werking met een breed spectrum. Clavulaanzuur, een van nature voorkomende stof, is een bèta-lactamaseremmer en chemische synergist voor amoxicilline. De combinatie van werkzame stoffen wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die in de Europese Unie momenteel zijn goedgekeurd voor gebruik bij rundvee, varkens, honden en katten.

De via de gedecentraliseerde procedure ingediende betreffende aanvraag is een generieke aanvraag krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, en verwijst naar het referentiemiddel Amoksiklav 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater dat is geregistreerd in Tsjechië (nr. 96/069/98-C).

#### ***Direct therapeutisch voordeel***

Het voordeel van STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens is dat door micro-organismen veroorzaakte infecties, waaronder luchtwegaandoeningen, bij intensief gefokte varkens kunnen worden behandeld.

#### ***Indirecte of bijkomende voordelen***

Geen.

### ***Beoordeling van de risico's***

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker, de residuen, deresistentie en de werkzaamheid niet beoordeeld.

### ***Milieurisico***

Gezien al het bewijs dat in het dossier wordt gepresenteerd en de in het publieke domein beschikbare gegevens kan worden gesteld dat het ontbreken van de gegevens met betrekking tot metabolieten niet van invloed is op de positieve baten-risicoverhouding van het middel. De uit verschillende publieke bronnen verzamelde gegevens over metabolieten wijzen erop dat er geen sprake is van milieurisico's (volgens de huidige ERA-methodologie).

Er kan worden geconcludeerd dat het geneesmiddel naar verwachting geen risico voor het milieu zal vormen bij gebruik overeenkomstig de aanbevelingen in de SPC.

### ***Risicobeheers- of risicoverminderende maatregelen***

De waarschuwingen in de literatuur over het middel blijven passend. Er zijn geen verdere risicobeheers- of risicoverminderende maatregelen vereist als gevolg van deze verwijzingsprocedure.

### ***Beoordeling van de baten-risicoverhouding***

Over het geheel genomen wordt het door de aanvrager ingediende gegevenspakket met betrekking tot de milieurisicobeoordeling toereikend geacht, rekening houdend met de aard van deze aanvraag voor een handelsvergunning (generieke aanvraag). De conclusie is dat de baten-risicoverhouding voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens positief wordt geacht.

## **Redenen voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen voor STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens**

Na beoordeling van alle ingediende gegevens heeft het CVMP geconcludeerd dat:

- de door de aanvrager overgelegde onderzoeken naar de afbraak van amoxicilline en clavulaanzuur in de bodem en de adsorptie/desorptie van amoxicilline in de bodem aanvaardbaar zijn;
- uit de voor het publiek toegankelijke wetenschappelijke literatuur blijkt dat metabolieten van amoxicilline geen groter risico zouden vormen dan de moederverbinding en dat het gebruik van amoxicilline in de milieurisicobeoordeling gerechtvaardigd is;
- de ERA kan worden voltooid en het middel geen onaanvaardbaar risico voor het milieu vormt.

Het CVMP heeft derhalve geadviseerd een handelsvergunning te verlenen voor de in bijlage I genoemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III.

## **Bijlage III**

### **Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter**

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de eindversies die tot stand kwamen tijdens de door de Coördinatiegroep gevolgde procedure.