

Aneks I

Wykaz nazw, postać farmaceutyczna, moc produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunki zwierząt, droga podania, wnioskodawca w państwach członkowskich

Państwo członkowskie EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podawania
Austria	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Czechy	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Dania	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Francja	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Niemcy	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia

Państwo członkowskie EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podawania
Irlandia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Włochy	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Holandia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Portugalia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia
Hiszpania	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia

Państwo członkowskie EU / EEA	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podawania
Wielka Brytania	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Szwajcaria	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Proszek do podania w wodzie do picia	500/125 mg/g	Świnie	Doustnie: W wodzie do picia

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy wydania pozwolenia na
dopuszczenie do obrotu dla produktu
STRENZEN 500 / 125 mg / g w postaci proszku do stosowania z
wodą do picia u świń**

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń

1. Wstęp

Produkt STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń zawiera amoksycylinę i kwas klawulanowy jako składniki czynne. Amoksycylina jest półsyntetyczną aminopenicyliną o szerokim spektrum działania bakteriobójczego. Kwas klawulanowy jest naturalnie występującym inhibitorem beta-laktamazy i wykazuje chemiczny synergizm z amoksycyliną. Opisująca kombinacja substancji czynnych jest składnikiem weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania na terenie Unii Europejskiej u bydła, świń, psów i kotów. Zaproponowane wskazania do stosowania produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń obejmują zakażenia dróg oddechowych wywołane przez mikroorganizmy wrażliwe na kombinację amoksycyliny i kwasu klawulanowego, tj. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp oraz *Streptococcus* spp., a także zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez bakterie *Clostridium* spp., *E. coli* oraz *Salmonella* spp.

Wnioskodawca wystąpił z wnioskiem o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń, zgodnym z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami, odnoszącym się do produktu referencyjnego Amoksiklav 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia, dopuszczonego do obrotu w Republice Czeskiej (nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 96/069/98-C). Referencyjnym państwem członkowskim (RMS) jest Republika Czeska, a 10 zainteresowanych państw członkowskich (CMS) to: Austria, Dania, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Holandia, Portugalia, Hiszpania oraz Wielka Brytania.

Podczas procedury zdecentralizowanej Holandia i Wielka Brytania zidentyfikowały potencjalne poważne zagrożenia związane z brakiem danych dotyczących degradacji amoksycyliny i kwasu klawulanowego w glebie oraz glebowej adsorpcji/desorpcji amoksycyliny. Z tego powodu niemożliwe było zakończenie oceny ryzyka dla środowiska (ang. Environmental Risk Assessment, ERA). Kwestie te pozostawały nierozwiązane, w związku z czym – zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE – do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i procedur zdecentralizowanych (leki weterynaryjne) (CMD(v)) skierowano procedurę arbitrażową. Państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia dotyczącego wspomnianego produktu i w dniu 11 lipca 2012 r. poddano tę kwestię arbitrażowi CVMP.

Procedurę arbitrażową wszczęto zgodnie z art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE z powodu obaw, iż wnioskodawca nie wykazał w zadowalający sposób bezpieczeństwa produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń dla środowiska z uwagi na brak głównych danych, bez których niemożliwe jest stwierdzenie, czy produkt jest bezpieczny dla środowiska.

2. Ocena przedłożonych danych

W odpowiedzi na wątpliwości sformułowane w procedurze arbitrażowej wnioskodawca przedłożył uzupełnioną ocenę produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń pod względem ryzyka dla środowiska, jak również dalsze informacje dotyczące degradacji i sorpcji produktu w glebie. Wnioskodawca nie zaproponował żadnych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, gdyż nie zidentyfikowano żadnych zagrożeń dla środowiska. Po rozważeniu przedłożonych danych Komitet stwierdził, co następuje w sprawie kwestii poruszonych w powiadomieniu wystosowanym przez Republikę Czeską.

2.1. Ocena produktu po względem ryzyka dla środowiska

Komitet rozważył, czy ocenę ryzyka dla środowiska można zakończyć w oparciu o dostępne informacje lub czy wymagane są dodatkowe dane.

Produkt zawierający amoksycylinę i kwas klawulanowy (w postaci soli potasowej) w stosunku 4:1 jest wskazany do stosowania u świń z hodowli intensywnych w leczeniu zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy, w tym zakażeń dróg oddechowych. Gatunki docelowe są leczone z użyciem dawki amoksycyliny wynoszącej 20 mg/kg masy ciała oraz dawki kwasu klawulanowego wynoszącej 5 mg/kg masy ciała przez 5 kolejnych dni. Przechodzenie leku do środowiska będzie odbywać się poprzez naniesienie zawiesiny na powierzchnię gleby.

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi złożonych produktów farmaceutycznych (EMA/CVMP/83804/2005) oceną ryzyka dla środowiska jest objęte działanie produktu złożonego.

Gleba

Przewidywane stężenia w środowisku (ang. predicted environmental concentrations, PEC) obliczono w odniesieniu do amoksycyliny i kwasu klawulanowego w fazie I. Wszystkie wartości PEC_{gleba} odnoszące się do amoksycyliny przekroczyły wartość progową wynoszącą 100 µg/kg. Za wariant pesymistyczny uznano leczenie prosiąt odstawionych od ssania maciory. W dalszej analizie użyto wartości PEC_{gleba} wynoszącej 869 µg/kg. Wartości PEC_{gleba} odnoszące się do kwasu klawulanowego podawanego prosiętom odstawionym od ssania maciory oraz tucznikom przekroczyły wartość progową wynoszącą 100 µg/kg. Za wariant pesymistyczny ponownie uznano leczenie prosiąt odstawionych od ssania maciory. W dalszej analizie użyto wartości PEC_{gleba} wynoszącej 217 µg/kg. Wartość PEC_{gleba} odnosząca się do kombinacji wyniosła 1086 µg/kg. Wymagane było przeprowadzenie oceny w fazie II.

Przedłożone wyniki badania dotyczącego degradacji amoksycyliny w glebie uznano za dopuszczalne, choć w badaniu wykorzystano materiał nieznakowany, a wydajność ekstrakcji była nieco niższa od zalecanej w wytycznej OECD nr 307. Metabolitów amoksycyliny nie uznaje się za zagrożenie większe niż ich związek macierzysty, stąd przedstawioną ocenę ryzyka dla środowiska uznano za dopuszczalną jako wariant pesymistyczny, mimo że nie wzięto w niej pod uwagę produktów transformacji substancji czynnej.

Badania nad działaniem w środowisku lądowym

Współczynniki ryzyka (ang. risk quotients, RQ) obliczone w odniesieniu do roślin lądowych i dżdżownic nie przekroczyły wartości progowej wynoszącej 1, zatem produkt można uznać za bezpieczny dla organizmów lądowych.

Woda

Na podstawie wartości PEC_{gleba} obliczono wartości $PEC_{\text{wody gruntowe}}$ oraz $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$.

Wartość $PEC_{\text{wody gruntowe}}$ dla obu związków przekroczyła wartość progową wynoszącą 0,1 µg/l (wartość $PEC_{\text{wody gruntowe}}$ odnosząca się do amoksycyliny wyniosła 95,40 µg/l, a do kwasu klawulanowego – 3,27 µg/l). Wartość $PEC_{\text{wody gruntowe}}$ odnosząca się do kombinacji wyniosła 98,67 µg/l.

W związku z tym wnioskodawca zastosował zaawansowane modele obliczeń PEC dla wód gruntowych (FOCUS), zgodnie z opisem zawartym w wytycznych CVMP dotyczących oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Zastosowanie zaawansowanych modeli obliczeń PEC dla wód gruntowych przy najniższej wartości K_{oc} (40,4 ml/g) jako wariancie pesymistycznym potwierdziło, że przewidywane stężenia w środowisku w żadnym z wariantów nie przekroczyły wartości progowej 0,1 µg/l i że produkt nie stanowi zagrożenia dla wód gruntowych.

Środowisko wodne

Obliczona wartość $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$ odnosząca się do amoksycyliny wyniosła 31,80 µg/l, a do kwasu klawulanowego – 1,09 µg/l. Wartość $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$ odnosząca się do kombinacji wyniosła 32,89 µg/l. Wartość tę zastosowano później w obliczeniach współczynników ryzyka w odniesieniu do organizmów wodnych. Wartości współczynników ryzyka w odniesieniu do rodziny Daphnidae oraz ryb nie przekroczyły wartości progowej wynoszącej 1, ale w przypadku glonów wartość ta została przekroczona. W odniesieniu do glonów konieczna była dalsza ocena, w związku z tym wnioskodawca przedłożył zaawansowane modele obliczeń PEC dla wód powierzchniowych (FOCUS).

Obliczona wartość $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$, zmodyfikowana z użyciem modelowania FOCUS i skorygowana do postaci sumy przewidywanego stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego (kombinacji) w wodach powierzchniowych, wyniosła 0,036 µg/l. Zmodyfikowaną wartość $PEC_{\text{wody powierzchniowe}}$ zastosowano do ponownego obliczenia współczynników ryzyka w odniesieniu do glonów.

Zmodyfikowana wartość współczynnika ryzyka wynosząca 0,7 nie przekracza wartości progowej równej 1, w związku z tym produkt nie stanowi zagrożenia dla środowiska wodnego, tj. wód powierzchniowych.

Na podstawie poprawionej oceny ryzyka dla środowiska i biorąc pod uwagę dodatkowe informacje zawarte w recenzowanych publikacjach naukowych, nie zidentyfikowano poważnych zagrożeń dla środowiska, a istniejącym ryzykiem można odpowiednio zarządzać za pomocą zaproponowanych warunków stosowania produktu, zgodnie z obecnie proponowaną ChPL.

Wyniki oceny ryzyka dla środowiska wskazują, że produkt nie będzie źródłem niedopuszczalnego poziomu ryzyka dla środowiska w przypadku jego stosowania zgodnie z proponowaną ChPL.

Po uwzględnieniu wszystkich danych ogólnych przedłożonych na piśmie oraz wyjaśnień ustnych CVMP stwierdził, że pakiet danych dotyczących oceny ryzyka dla środowiska przedłożony przez wnioskodawcę jest wystarczający, a ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu jest korzystny.

W związku z tym CVMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń i nazw produktów związanych, których charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie oraz ulotkę dla użytkownika przedstawiono w Aneksie III opinii CVMP.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Produkt STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń i nazwy produktów związanych zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy (w postaci soli potasowej) w stosunku 4:1 jako składniki czynne. Amoksycylina jest półsyntetyczną aminopenicyliną o szerokim spektrum działania bakteriobójczego. Kwas klawulanowy jest naturalnie występującym inhibitorem beta-laktamazy i wykazuje chemiczny synergizm z amoksycyliną. Opisywana kombinacja substancji czynnych jest składnikiem weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania na terenie Unii Europejskiej u bydła, świń, psów i kotów.

Rozpatrywany wniosek, przedłożony w drodze procedury zdecentralizowanej, jest wnioskiem dotyczącym leku odtwórczego, zgodnym z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami, odnoszącym się do produktu referencyjnego Amoksiklav 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia, dopuszczonego do obrotu w Republice Czeskiej (nr 96/069/98-C).

Bezpośrednia korzyść lecznicza

Korzyścią z podawania produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń jest możliwość leczenia zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy u świń z hodowli intensywnych, w tym zakażeń dróg oddechowych.

Korzyści pośrednie lub dodatkowe

Brak.

Ocena ryzyka

W niniejszej procedurze nie oceniano jakości produktu, bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i użytkownika, pozostałości ani oporności i skuteczności produktu.

Ryzyko dla środowiska

Biorąc pod uwagę wszystkie dowody przedstawione w dokumentacji oraz dane dostępne w domenie publicznej, uznano, że brak danych dotyczących metabolitów nie wpływa na korzystny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu. Dane dotyczące metabolitów zebrane z różnych powszechnie dostępnych źródeł wskazują, że nie istnieją żadne zagrożenia dla środowiska naturalnego (zgodnie z obecną metodologią oceny ryzyka dla środowiska).

Można stwierdzić, iż nie przewiduje się wystąpienia zagrożenia dla środowiska ze strony produktu, jeśli będzie on stosowany zgodnie z proponowaną ChPL.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Ostrzeżenia zawarte w dokumentacji produktu pozostają aktualne. Nie ma dodatkowych wymagań dotyczących zarządzania ryzykiem ani działań służących zminimalizowaniu ryzyka po przeprowadzeniu niniejszej procedury arbitrażowej.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ogólnie przedłożony przez wnioskodawcę pakiet danych dotyczący oceny ryzyka dla środowiska uznano za wystarczający, biorąc pod uwagę charakter tego wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (wniosek dotyczący leku odtwórczego). Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu STENZEN 500/125 mg/g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń uznano za pozytywny.

Podstawy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu STENZEN 500 / 125 mg / g w postaci proszku do stosowania z wodą do picia u świń

Po uwzględnieniu wszystkich przedstawionych danych CVMP uznał, że:

- Przedłożone przez wnioskodawcę wyniki badań dotyczących degradacji amoksycyliny i kwasu klawulanowego w glebie oraz glebowej adsorpcji/desorpcji amoksycyliny są dopuszczalne;
- Powszechnie dostępne publikacje naukowe wskazują, że metabolity amoksycyliny nie stanowiłyby zagrożenia większego niż ich związek macierzysty, a zastosowanie amoksycyliny w ocenie wpływu na środowisko jest zasadne;
- Ocenę ryzyka dla środowiska można zakończyć, a produkt nie jest źródłem niedopuszczalnego poziomu ryzyka dla środowiska.

W związku z tym CVMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dla użytkownika pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w Aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla użytkownika

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla użytkownika są ostatecznymi wersjami ustalonymi w przebiegu procedury grupy koordynacyjnej.