

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies-alvo, via de administração, requerente nos Estados Membros.

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécie animal	Via de administração
Áustria	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
República Checa	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Dinamarca	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
França	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Alemanha	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Irlanda	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	INN	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécie animal	Via de administração
Itália	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Holanda	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Espanha	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida
Reino Unido	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Suíça	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pó para utilização na água de bebida	500/125 mg/g	Suínos	Oral: na água de bebida

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a concessão da
Autorização de Introdução no Mercado para STRENZEN
500 / 125 mg / g pó para utilização na água de beber para
suínos**

Resumo da avaliação científica do STRENZEN 500 / 125 mg / g pó para utilização na água de beber para suínos

1. Introdução

STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos contém amoxicilina e ácido clavulânico como ingredientes ativos. A amoxicilina é uma aminopenicilina semissintética com uma atividade bactericida de largo espectro. O ácido clavulânico, uma substância de ocorrência natural, é um inibidor da beta-lactamase e um sinérgico químico da amoxicilina. Esta associação de substâncias ativas está incluída em medicamentos veterinários atualmente autorizados na União Europeia para utilização em bovinos, suínos, cães e gatos. As indicações propostas para STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos são o tratamento de infeções do trato respiratório causadas por microrganismos suscetíveis à associação amoxicilina/ácido clavulânico, ou seja, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. e o tratamento de infeções gastrointestinais causadas por *Clostridium* spp., *E. coli* e *Salmonella* spp.

O requerente submeteu um pedido relativo a um procedimento descentralizado para STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativamente ao medicamento de referência Amoksiklav 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber, autorizado na República Checa (Autorização de Introdução no Mercado n.º 96/069/98-C). O Estado-Membro de referência (EMR) é a República Checa e os 10 Estados-Membros envolvidos (EME) são os seguintes: Alemanha, Áustria, Dinamarca, Espanha, França, Irlanda, Itália, Países Baixos, Portugal e Reino Unido.

No decurso do procedimento descentralizado, os Países Baixos e o Reino Unido identificaram potenciais riscos graves relacionados com a falta de dados sobre a degradação da amoxicilina e do ácido clavulânico no solo e sobre a adsorção/dessorção da amoxicilina no solo, razão pela qual não foi possível realizar a avaliação de riscos ambientais (ARA). Estas questões não foram resolvidas e, por conseguinte, foram remetidas para o CMD(v), o qual deu início a um procedimento de consulta nos termos do n.º 1 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE. Os Estados-Membros envolvidos não chegaram a acordo relativamente ao medicamento e, por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP em 11 de julho de 2012.

Esta consulta, realizada nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE, teve origem nas preocupações de que o requerente não conseguira demonstrar de forma satisfatória a segurança ambiental do STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos devido à falta de dados essenciais, sem os quais não é possível chegar a uma conclusão sobre a segurança ambiental do medicamento.

2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações que surgiram no âmbito do procedimento de consulta, o requerente forneceu uma ARA adaptada relativa ao STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e informações adicionais sobre a degradação no solo e a sorção para o solo. O requerente não propôs quaisquer medidas de mitigação dos riscos, pois não identificou quaisquer riscos ambientais. Tendo em conta os dados apresentados, o Comité chegou às seguintes conclusões sobre as questões referidas na notificação remetida pela República Checa.

2.1. Avaliação de riscos ambientais do medicamento

O Comité ponderou se seria possível realizar a avaliação de riscos ambientais com base nas informações disponíveis ou se seria necessário fornecer dados adicionais.

O medicamento que contém amoxicilina e ácido clavulânico (sob a forma de sal de potássio) numa proporção de 4:1 está indicado para o tratamento de infeções causadas por microrganismos em suínos de produção intensiva, incluindo doenças respiratórias. As espécies alvo são tratadas com 20 mg/kg PC de amoxicilina e 5 mg/kg PC de ácido clavulânico durante 5 dias consecutivos. A exposição do ambiente ocorrerá por meio da aplicação de estrume na terra.

De acordo com a norma orientadora relativa a medicamentos de associação fixa (EMEA/CVMP/83804/2005), a avaliação de riscos ambientais tem por objetivo avaliar os efeitos do medicamento de associação.

Solo

As concentrações ambientais previstas (CAP) de amoxicilina e ácido clavulânico no solo foram calculadas na fase I. Todos os valores das CAP_{solo} relativos à amoxicilina excederam o valor de referência de 100 µg/kg. O tratamento dos leitões desmamados foi considerado o pior cenário possível. Na avaliação subsequente, foi utilizado o valor de CAP_{solo} de 869 µg/kg. Os valores de CAP_{solo} relativos ao ácido clavulânico administrado a leitões desmamados e a suínos de engorda excederam o valor de referência de 100 µg/kg. O tratamento dos leitões desmamados foi igualmente considerado o pior cenário possível. Na avaliação subsequente, foi utilizado o valor de CAP_{solo} de 217 µg/kg. A CAP_{solo} (associação) foi de 1086 µg/kg. Foi necessária a avaliação na fase II.

O estudo fornecido relativo à degradação da amoxicilina no solo é considerado aceitável, apesar da utilização de material não marcado e de as eficiências de extração terem sido ligeiramente inferiores às recomendadas na norma orientadora n.º 307 da OCDE. Considera-se que os metabolitos da amoxicilina não representam um risco maior do que o composto de origem. Por conseguinte, a ARA apresentada é considerada o pior cenário possível e é aceitável, ainda que não tenha em conta os produtos de transformação da substância ativa.

Estudos dos efeitos nos ambientes terrestres

Os coeficientes de risco (CR) calculados para as plantas terrestres e para as minhocas situaram-se abaixo do valor de referência de 1 e o medicamento pode ser considerado seguro para os organismos terrestres.

Água

Os valores da CAP_{águas subterrâneas} e da CAP_{águas superficiais} foram calculados com base nos valores da CAP_{solo}.

A CAP_{águas subterrâneas} de ambos os compostos situou-se acima do valor de referência de 0,1 µg/l (a CAP_{águas subterrâneas} da amoxicilina foi de 95,40 µg/l e a do ácido clavulânico foi de 3,27 µg/l). A CAP_{águas subterrâneas} (associação) correspondeu a 98,67 µg/l.

Por conseguinte, o requerente utilizou modelos avançados para o cálculo da CAP em águas subterrâneas (FOCUS), conforme referido na norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Os modelos avançados relativos às CAP em águas subterrâneas com o valor K_{OC} mais baixo (40,4 ml/g) como pior cenário possível confirmam que as concentrações ambientais previstas em todos os cenários se situaram abaixo do valor de referência de 0,1 µg/l e que o medicamento não representa qualquer risco para as águas subterrâneas.

Meio aquático

O cálculo da CAP_{águas superficiais} correspondeu a 31,80 µg/l relativamente à amoxicilina e a 1,09 µg/l relativamente ao ácido clavulânico. A CAP_{águas superficiais} (associação) foi de 32,89 µg/l. Este valor foi subsequentemente utilizado nos cálculos dos CR relativos aos organismos aquáticos. Os CR relativos às dáfrias e aos peixes situaram-se abaixo do valor de referência de 1 mas, no caso das algas, o CR situou-se acima do valor de referência. Na medida em que foi necessário uma avaliação adicional para as algas, o requerente apresentou modelos avançados relativos às CAP em águas superficiais (FOCUS).

O cálculo da CAP_{águas superficiais}, refinada pela modelação FOCUS e corrigida enquanto soma da concentração prevista de amoxicilina e ácido clavulânico (associação) nas águas superficiais, correspondeu a 0,036 µg/l. Utilizou-se o valor da CAP_{águas superficiais} refinada para o novo cálculo do CR relativo às algas.

O CR refinado de 0,7 situa-se abaixo do valor de referência de 1. Por conseguinte, o medicamento não representa um risco para o meio aquático – águas superficiais.

Com base na ARA revista e tendo em conta informações adicionais derivadas da literatura científica revista pelos pares, não foi identificado qualquer risco grave para o ambiente e o risco pode ser gerido de forma adequada com base nas condições de utilização propostas para o medicamento, de acordo com o RCM atualmente proposto.

A avaliação de riscos ambientais indica que o medicamento não representará um risco inaceitável para o ambiente quando for utilizado em conformidade com o RCM proposto.

Depois de considerar todos os dados apresentados por escrito e nas explicações orais, o CVMP concluiu que o conjunto de dados relativo à avaliação de riscos ambientais apresentado pelo requerente é considerado suficiente e que a relação benefício-risco global do medicamento é positiva.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado para o STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e nomes associados, para o qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do Parecer do CVMP.

3. Avaliação benefício-risco

Introdução

STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos e nomes associados contém amoxicilina e ácido clavulânico (sob a forma de sal de potássio) numa proporção de 4:1 como ingredientes ativos. A amoxicilina é uma aminopenicilina semissintética com uma atividade bactericida de largo espectro. O ácido clavulânico, uma substância de ocorrência natural, é um inibidor da beta-lactamase e um sinérgico químico da amoxicilina. Esta associação de substâncias ativas está incluída em medicamentos veterinários atualmente autorizados na União Europeia para utilização em bovinos, suínos, cães e gatos.

O pedido em questão, submetido através de um procedimento descentralizado, consiste num pedido genérico nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativamente ao medicamento de referência Amoksiklav 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber, registado na República Checa (autorização n.º 96/069/98-C).

Benefício terapêutico direto

O benefício do STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos consiste no tratamento das infecções causadas por microrganismos em suínos de produção intensiva, incluindo doenças respiratórias.

Benefícios indiretos ou adicionais

Não existentes.

Avaliação do risco

A qualidade, a segurança do animal alvo, a segurança do utilizador, os resíduos, a resistência e a eficácia não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Risco ambiental

Tendo em conta a totalidade das evidências apresentadas no dossiê e os dados disponíveis no domínio público, a ausência de dados relativos aos metabolitos não afeta a relação benefício-risco positiva do medicamento. Os dados sobre os metabolitos recolhidos junto de diferentes fontes públicas apontam para a inexistência de riscos ambientais (de acordo com a metodologia atual relativa a ARA).

É possível concluir que não se prevê que o medicamento represente um risco para o ambiente quando for utilizado de acordo com as recomendações incluídas no RCM.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

As advertências incluídas na literatura do medicamento permanecem adequadas. Não são necessárias medidas adicionais de mitigação ou gestão dos riscos na sequência deste procedimento de consulta.

Avaliação da relação benefício-risco

Globalmente, o conjunto de dados submetido pelo requerente relativamente à avaliação de riscos ambientais é considerado suficiente, tendo em conta a natureza deste pedido de Autorização de Introdução no Mercado (pedido genérico). Em conclusão, a relação benefício-risco de STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de beber para suínos é considerada positiva.

Fundamentos para a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para STRENZEN 500 / 125 mg / g pó para utilização na água de beber para suínos

Depois de considerar todos os dados submetidos, o CVMP concluiu que:

- os estudos relativos à degradação da amoxicilina e do ácido clavulânico no solo e à adsorção/dessorção da amoxicilina no solo fornecidos pelo requerente são aceitáveis;
- a literatura científica disponível ao público demonstra que os metabolitos da amoxicilina não representariam um risco maior do que o composto de origem e que a utilização da amoxicilina na avaliação do impacto ambiental é justificada;
- a ARA pode ser concluída e o medicamento não representa um risco inaceitável para o ambiente.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos veterinários referidos no Anexo I para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos se mantêm de acordo com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme referido no Anexo III.

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo

O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos correspondem às versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.