

Anexa I

Lista de denumiri, forme farmaceutice, concentrații, specii țintă, căi de administrare și solicitanți în Statele Membre pentru produsul medicinal veterinar

Stat Membru EU/EEA	Solicitant	Denumire	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii țintă	Cale de administrare
Austria	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Republica Cehă	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Denemarca	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Franța	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Germania	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut

Stat Membru EU/EEA	Solicitant	Denumire	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii țintă	Cale de administrare
Irlanda	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Italia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g polvere per somministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Olanda	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Portugalia	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut
Spania	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut

Stat Membru EU/EEA	Solicitant	Denumire	INN	Formă farmaceutică	Concentrație	Specii țintă	Cale de administrare
Marea Britanie	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Elveția	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicilin trihydrate and potassium clavulanate	Pulbere pentru administrare în apa de băut	500/125 mg/g	Porci	Administrare orală: în apa de băut

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru acordarea autorizației de
introducere pe piață pentru STRENZEN 500/125 mg/g
pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine**

Rezumat general al evaluării științifice pentru STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine

1. Introducere

STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine conține amoxicilină și acid clavulanic ca ingrediente active. Amoxicilina este o aminopenicilină semisintetică cu activitate bactericidă cu spectru larg. Acidul clavulanic, o substanță produsă în mod natural, este un inhibitor al beta-lactamazei și o substanță chimică cu efect sinergic pentru amoxicilină. Combinația de substanțe active este inclusă în medicamentele de uz veterinar autorizate în prezent în Uniunea Europeană pentru utilizare la bovine, porcine, câini și pisici. Indicațiile propuse pentru STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine vizează tratamentul infecțiilor tractului respirator cauzate de microorganisme sensibile la combinația de amoxicilină/acid clavulanic, adică *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., precum și tratamentul infecțiilor gastrointestinale cauzate de *Clostridium* spp., *E. coli* și *Salmonella* spp.

Solicitantul a înaintat o cerere pentru o procedură descentralizată privind STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, făcând trimitere la produsul de referință Amoksiklav 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut, care a fost autorizat în Republica Cehă (MA nr. 96/069/98-C). Statul membru de referință (SMR) este Republica Cehă, iar în cauză sunt implicate 10 state membre (SMC): Austria, Danemarca, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Țările de Jos, Portugalia, Spania și Regatul Unit.

În timpul procedurii descentralizate, Țările de Jos și Regatul Unit au identificat potențiale riscuri grave legate de lipsa datelor privind degradarea amoxicilinei și acidului clavulanic în sol și adsorbția/desorbția amoxicilinei în sol, motiv pentru care evaluarea riscului asupra mediului (ERM) nu a putut fi finalizată. Aceste aspecte au rămas nerezolvate și, prin urmare, a fost inițiată o procedură de sesizare către CMD(v) în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. Statele membre în cauză nu au reușit să ajungă la un acord privind produsul și, în consecință, CVMP a fost sesizat cu privire la această chestiune la 11 iulie 2012.

Această procedură de sesizare, introdusă în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE, a fost inițiată datorită unor motive de îngrijorare legate de faptul că solicitantul nu a demonstrat în mod satisfăcător siguranța pentru mediu a STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine, din cauza lipsei datelor din studii pivot, în absența cărora nu se poate lua o decizie privind siguranța produsului pentru mediu.

2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare semnalate în cadrul sesizării, solicitantul a furnizat o ERM adaptată pentru STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine și informații suplimentare privind degradarea în sol și sorbția în sol. Solicitantul nu a propus nicio măsură de reducere a riscurilor întrucât nu a identificat niciun risc asupra mediului. Având în vedere datele prezentate, comitetul a concluzionat după cum urmează cu privire la problemele semnalate în notificarea primită de la Republica Cehă.

2.1. Evaluarea riscului produsului asupra mediului

Comitetul a analizat dacă evaluarea riscului asupra mediului poate fi finalizată pe baza informațiilor disponibile sau dacă este necesară furnizarea unor date suplimentare.

Produsul care conține amoxicilină și acid clavulanic (sub formă de sare de potasiu) în raport de 4:1 este indicat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme la porcinele crescute în mod intensiv, inclusiv pentru tratamentul bolilor respiratorii. Speciile țintă sunt tratate cu 20 mg amoxicilină/kg greutate corporală și cu 5 mg acid clavulanic/kg greutate corporală, timp de 5 zile consecutive. Mediul va fi expus prin depunerea dejecțiilor semilichide pe sol.

În conformitate cu ghidul privind produsele farmaceutice în combinație fixă (EMEA/CVMP/83804/2005), evaluarea riscului asupra mediului vizează efectele produsului combinat.

Solul

Concentrațiile previzibile în mediu (CPM) de amoxicilină și acid clavulanic în sol au fost calculate în Faza I. Toate valorile CPM_{sol} pentru amoxicilină au depășit valoarea de declanșare de 100 μg/kg. Tratamentul porceilor înțărcăți a fost considerat scenariul cel mai pesimist. În evaluarea ulterioară s-a utilizat valoarea CPM_{sol} de 869 μg/kg. Valorile CPM_{sol} pentru acidul clavulanic administrat la porcii înțărcăți și la porcii pentru îngrășat au depășit valoarea de declanșare de 100 μg/kg. Scenariul cel mai pesimist a fost considerat, de asemenea, tratamentul porceilor înțărcăți. În evaluarea ulterioară s-a utilizat valoarea CPM_{sol} de 217 μg/kg. Valoarea CPM_{sol} (pentru combinație) a fost de 1 086 μg/kg. A fost solicitată evaluarea în Faza a II-a.

Studiul prezentat privind degradarea în sol a amoxicilinei este considerat acceptabil chiar dacă s-a utilizat o substanță neetichetată și eficacitățile extracțiilor s-au situat ușor sub cele recomandate în orientarea OCDE 307. Nu se consideră că metaboliții amoxicilinei presupun un risc mai mare decât compusul părinte, prin urmare ERM se consideră a fi scenariul cel mai pesimist și este acceptabilă, în pofida faptului că nu ia în calcul producția de transformare ai substanței active.

Studii ale efectelor asupra ecosistemului terestru

Coeficienții de risc (RQ) calculați pentru plantele terestre și râme s-au situat sub valoarea de declanșare de 1 și se poate considera că produsul prezintă siguranță pentru organismele terestre.

Apa

Pe baza valorilor PEC_{sol}, au fost calculate valorile PEC_{ape freatică} și PEC_{ape de suprafață}.

Valoarea PEC_{ape freatică} pentru ambii compuși s-a situat deasupra valorii de declanșare de 0,1 μg/l (PEC_{ape freatică} pentru amoxicilină a fost de 95,40 μg/l și pentru acid clavulanic a fost de 3,27 μg/l). Valoarea PEC_{ape freatică} (combinație) a fost de 98,67 μg/l.

Prin urmare, solicitantul a utilizat modele superioare pentru calcularea valorii PEC în apele freatică (FOCUS), astfel cum se descrie în ghidul CVMP privind evaluarea impactului asupra mediului pentru medicamente de uz veterinar (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Modelele superioare de calculare a valorilor PEC în apele freatică cu valoarea K_{OC} minimă (40,4 ml/g) ca scenariul cel mai pesimist confirmă faptul că nivelurile concentrațiilor previzibile în mediu din toate scenariile s-au situat sub valoarea de declanșare de 0,1 μg/l și că produsul nu comportă niciun risc pentru apele freatică.

Mediul acvatic

Valoarea PEC_{ape de suprafață} calculată a fost de 31,80 μg/l pentru amoxicilină și de 1,09 μg/l pentru acid clavulanic. PEC_{ape de suprafață} (combinație) a fost de 32,89 μg/l. Această valoare a fost utilizată ulterior în

calcululele RQ pentru organismele acvatic. RQ pentru dafnii și pești au fost sub valoarea de declanșare de 1, însă pentru alge, RQ a depășit valoarea de declanșare. A fost solicitată o evaluare suplimentară pentru alge, în consecință solicitantul a prezentat modele superioare pentru obținerea valorilor PEC în apele de suprafață (FOCUS).

O valoare $PEC_{\text{ape de suprafață}}$ ajustată prin modelul FOCUS și corectată prin suma concentrațiilor previzibile de amoxicilină și acid clavulanic (în combinație) în apele de suprafață a fost calculată ca fiind de 0,036 $\mu\text{g/l}$. Valoarea $PEC_{\text{ape de suprafață}}$ ajustată a fost utilizată pentru recalcularea RQ pentru alge.

Valoarea RQ ajustată de 0,7 se situează sub valoarea de declanșare de 1, prin urmare produsul nu comportă niciun risc pentru mediul acvatic – ape de suprafață.

Pe baza ERM revizuite și ținând cont de informațiile suplimentare din literatura de specialitate evaluată de experți, nu a fost identificat niciun risc grav pentru mediu, iar riscurile pot fi gestionate corespunzător prin intermediul condițiilor de utilizare a produsului propuse în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) propus în prezent.

Evaluarea riscului asupra mediului indică faptul că produsul nu va comporta un risc inacceptabil pentru mediu atunci când este utilizat în conformitate cu RCP-ul propus.

Având în vedere totalitatea datelor prezentate în scris și în explicațiile verbale, CVMP a concluzionat că pachetul de date privind evaluarea riscului asupra mediului prezentat de solicitant este considerat suficient și că raportul general beneficiu-risc al produsului este pozitiv.

Prin urmare, CVMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine și denumirile asociate pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prevăzute în Anexa III a Avizului CVMP.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine și denumirile asociate conține amoxicilină și acid clavulanic (sub formă de sare de potasiu) în raport de 4:1 ca ingrediente activi. Amoxicilina este o aminopenicilină semisintetică cu activitate bactericidă cu spectru larg. Acidul clavulanic, o substanță produsă în mod natural, este un inhibitor al beta-lactamazei și o substanță chimică cu efect sinergic pentru amoxicilină. Combinația de substanțe active este inclusă în medicamentele de uz veterinar autorizate în prezent în Uniunea Europeană pentru utilizare la bovine, porcine, câini și pisici.

Cererea în cauză, prezentată prin procedura descentralizată, este o cerere generică în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, făcând trimitere la produsul de referință Amoksiklav 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut, care a fost înregistrat în Republica Cehă (nr. 96/069/98-C).

Beneficiu terapeutic direct

Beneficiul STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine este că medicamentul poate fi administrat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme la porcinele crescute în mod intensiv, inclusiv pentru tratamentul bolilor respiratorii.

Beneficii indirecte sau suplimentare

Nu este cazul.

Evaluarea riscurilor

În această procedură de sesizare, Calitatea, Siguranța animalelor țintă, Siguranța utilizatorului, Reziduurile, Rezistența și eficacitatea nu au fost evaluate.

Riscul asupra mediului

Având în vedere totalitatea dovezilor prezentate în dosar și datele disponibile în domeniul public, lipsa datelor privind metabolizii nu afectează raportul pozitiv beneficiu-risc al produsului. Datele colectate din diferitele surse publice cu privire la metabolizii indică faptul că nu există riscuri asupra mediului (în conformitate cu metodologia ERM actuală).

Se poate concluziona că nu se preconizează ca produsul să comporte vreun risc asupra mediului atunci când este utilizat în conformitate cu recomandările din RCP.

Gestionarea riscurilor și măsuri de reducere a riscurilor

Avertismentele din literatura de specialitate privind produsul rămân adecvate. Ca urmare a acestei proceduri de sesizare, nu sunt necesare măsuri suplimentare de gestionare sau de reducere a riscurilor.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

În general, pachetul de date prezentate de solicitant cu privire la evaluarea riscului asupra mediului este considerat suficient, ținând cont de natura acestei cereri de autorizație de introducere pe piață (cerere generică). În concluzie, raportul beneficiu-risc este considerat pozitiv pentru STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine.

Motive pentru acordarea autorizației de introducere pe piață pentru STRENZEN 500/125 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porcine

După analizarea tuturor datelor prezentate, CVMP a concluzionat că:

- studiile furnizate de solicitant privind degradarea în sol a amoxicilinei și a acidului clavulanic și adsorbția/desorbția amoxicilinei în sol sunt acceptabile;
- literatura de specialitate disponibilă în domeniul public demonstrează că metabolizii amoxicilinei nu prezintă un risc mai mare decât compusul inițial și că utilizarea amoxicilinei în evaluarea impactului asupra mediului este justificată;
- ERM poate fi finalizată și produsul nu comportă niciun risc inacceptabil asupra mediului.

Prin urmare, CVMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar menționate în anexa I pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile se mențin în conformitate cu versiunile definitive obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Versiunile valabile ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului sunt versiunile definitive obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare.