

Príloha I

**Zoznam názvov, liekové formy, sily veterinárneho lieku,
druhov zvierat, cesty podania, žiadateľov v členských štátoch**

Členský štát EU/EEA	Žiadateľ	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Zvierací druh	Cesta podania
Rakúsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Česká republika	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Dánsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Francúzsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Nemecko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Írsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Taliansko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode

Členský štát EU/EEA	Žiadateľ	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Zvierací druh	Cesta podania
Holandsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Portugalsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Španielsko	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode
Spojené kráľovstvo	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švajčiarsko	STENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prášok na perorálny roztok	500/125 mg/g	Ošípaná	Perorálne: V pitnej vode

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie udelenia povolenia
na uvedenie na trh pre liek STENZEN 500 / 125 mg / g prášok
na podanie v pitnej vode pre ošípané**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané

1. Úvod

Liek STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané obsahuje účinné látky amoxicilín a kyselinu klavulónovú. Amoxicilín je polosyntetický aminopenicilín so širokospektrálnou baktericídnu účinnosťou. Kyselina klavulónová je prirodzene sa vyskytujúca látka, ktorá je inhibítorom betalaktamázy a chemickým synergistom amoxicilínu. Kombinácia účinných látok patrí medzi veterinárne lieky, ktoré sú v súčasnosti povolené v Európskej únii na použitie u hovädzieho dobytku, ošípaných, psov a mačiek. Navrhované indikácie pre liek STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané sú liečba infekcií dýchacích ciest spôsobených mikroorganizmami citlivými na kombináciu amoxicilínu/kyseliny klavulónovej, teda *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., a gastrointestinálnych infekcií spôsobených mikroorganizmami *Clostridium* spp., *E. coli* a *Salmonella* spp.

Žiadateľ predložil žiadosť o decentralizovaný postup pre liek STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané podľa článku 13 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES v znení zmien, pričom uviedol referenčný liek Amoksiklav 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode povolený v Českej republike (MA č. 96/069/98-C). Referenčným členským štátom (RMS) je Česká republika a postup sa týka 10 zainteresovaných členských štátov (CMS): Dánska, Francúzska, Holandska, Írsko, Nemecko, Portugalsko, Rakúsko, Spojené kráľovstvo, Španielsko a Taliansko.

Počas decentralizovaného postupu Holandsko a Spojené kráľovstvo identifikovali potenciálne závažné riziká v súvislosti s chýbajúcimi údajmi o rozklade amoxicilínu a kyseliny klavulónovej v pôde a o adsorpcii/desorpcii amoxicilínu v pôde, v dôsledku čoho nebolo možné dokončiť posúdenie rizík pre životné prostredie (ERA). Tieto problémy zostali nevyriešené, preto sa iniciovalo predloženie podnetu Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – veterinárne lieky (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Zainteresované členské štáty nedokázali dosiahnuť dohodu v súvislosti s liekom, preto bola 11. júla 2012 vec predložená výboru CVMP.

Dôvodom tohto predloženia podnetu podľa článku 33 ods. 4 smernice č. 2001/82/ES boli obavy, že žiadateľ uspokojujúco nepreukázal bezpečnosť lieku STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané pre životné prostredie z dôvodu chýbajúcich dôležitých údajov, bez ktorých nie je možné dospieť k záveru o bezpečnosti lieku pre životné prostredie.

2. Hodnotenie predložených údajov

S cieľom vyriešiť obavy vyjadrené v rámci predloženia podnetu žiadateľ poskytol upravené ERA pre liek STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané a ďalšie informácie o rozklade v pôde a sorpcii v pôde. Žiadateľ nenavrhoval žiadne opatrenia na zmiernenie rizík, pretože neidentifikoval žiadne riziká pre životné prostredie. Vzhľadom na predložené údaje výbor dospel k týmto záverom v súvislosti s otázkami uvedenými v oznámení prijatom od Českej republiky.

2.1. Posúdenie rizík lieku pre životné prostredie

Výbor posudzoval, či možno posúdenie rizík pre životné prostredie dokončiť na základe dostupných informácií, alebo je potrebné poskytnúť ďalšie údaje.

Tento liek obsahujúci amoxicilín a kyselinu klavulónovú (vo forme draselnjej soli) v pomere 4:1 je indikovaný na liečbu infekcií ošípaných z intenzívneho odchovu spôsobených mikroorganizmami vrátane respiračných ochorení. Cieľové druhy sa liečia 20 mg/kg telesnej hmotnosti amoxicilínu a 5 mg/kg telesnej hmotnosti kyseliny klavulónovej počas 5 po sebe idúcich dní. K vystaveniu životného prostredia dochádza ukladáním močovky na povrch zeme.

Podľa usmernenia o liekoch tvorených pevne stanovenými kombináciami (EMEA/CVMP/83804/2005) sa posúdenie rizík pre životné prostredie zameriava na účinky kombinovaného lieku.

Pôda

V 1. fáze sa vypočítali predpovedané environmentálne koncentrácie (PEC) amoxicilínu a kyseliny klavulónovej v pôde. Hodnoty $PEC_{pôda}$ pre amoxicilín prekročili prahovú hodnotu 100 µg/kg. Za scenár najhoršieho prípadu sa považovala liečba odstavených ošípaných. V nasledujúcom posúdení sa použila hodnota $PEC_{pôda}$ 869 µg/kg. Hodnoty $PEC_{pôda}$ pre kyselinu klavulónovú podávanú odstaveným ošípaným a vykrmovaným ošípaným prekročili prahovú hodnotu 100 µg/kg. Za scenár najhoršieho prípadu sa takisto považovala liečba odstavených ošípaných. V nasledujúcom posúdení sa použila hodnota $PEC_{pôda}$ 217 µg/kg. Hodnota $PEC_{pôda}$ (kombinácia) bola 1 086 µg/kg. Bola potrebná 2. fáza posúdenia.

Predložená štúdia o rozklade amoxicilínu v pôde sa považuje za prijateľnú, hoci sa použil neoznačený materiál a účinnosť extrakcie bola o niečo nižšia, ako sa odporúča v usmernení OECD č. 307. Metabolity amoxicilínu sa nepovažujú za rizikovejšie ako materská zlúčenina, takže aktuálne ERA sa považuje za scenár najhoršieho prípadu a je prijateľné napriek tomu, že neberie do úvahy produkty transformácie účinnej látky.

Štúdie týkajúce sa účinkov na suchozemské organizmy

Rizikové kvocienty (RQ) vypočítané pre suchozemské rastliny a dážďovky boli pod úrovňou prahovej hodnoty 1, takže liek možno považovať za bezpečný pre suchozemské organizmy.

Voda

Na základe hodnôt $PEC_{pôda}$ sa vypočítali hodnoty $PEC_{podzemné vody}$ a $PEC_{povrchové vody}$.

Hodnota $PEC_{podzemné vody}$ bola pre obe zlúčeniny nad úrovňou prahovej hodnoty 0,1 µg/l (hodnota $PEC_{podzemné vody}$ pre amoxicilín bola 95,40 µg/l a pre kyselinu klavulónovú 3,27 µg/l). Hodnota $PEC_{podzemné vody}$ (kombinácia) bola 98,67 µg/l.

Žiadateľ preto použil pokročilé modely na výpočet PEC v podzemných vodách (FOCUS), ktoré sú opísané v usmernení výboru CVMP o posudzovaní rizík veterinárnych liekov pre životné prostredie (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Pokročilé modely pre PEC v podzemných vodách s najnižšou hodnotou K_{OC} (40,4 ml/g) ako scenárom najhoršieho prípadu potvrdzujú, že predpovedané environmentálne koncentrácie boli vo všetkých scenároch nižšie ako prahová hodnota 0,1 µg/l a že liek nepredstavuje žiadne riziko pre podzemné vody.

Vodné prostredie

Vypočítaná hodnota $PEC_{povrchové vody}$ bola 31,80 µg/l pre amoxicilín a 1,09 µg/l pre kyselinu klavulónovú. Hodnota $PEC_{povrchové vody}$ (kombinácia) bola 32,89 µg/l. Táto hodnota sa následne použila vo výpočtoch hodnôt RQ pre vodné organizmy. Hodnoty RQ pre dafnie a ryby boli pod úrovňou prahovej hodnoty 1, ale hodnota RQ pre riasy bola nad úrovňou prahovej hodnoty. V prípade rias bolo potrebné ďalšie posúdenie, preto žiadateľ predložil pokročilé modely pre hodnoty PEC v povrchových vodách (FOCUS).

Vypočítaná hodnota $PEC_{\text{povrchové vody}}$, spresnená pomocou modelovania FOCUS a upravená ako súčet predpovedaných koncentrácií amoxicilínu a kyseliny klavulónovej (kombinácia) v povrchových vodách, bola 0,036 µg/l. Spresnená hodnota $PEC_{\text{povrchové vody}}$ sa použila na opätovný výpočet hodnoty RQ pre riasy.

Spresnená hodnota RQ 0,7 je pod úrovňou prahovej hodnoty 1, takže liek nepredstavuje riziko pre vodné prostredie – povrchové vody.

Na základe revidovaného ERA a vzhľadom na doplnkové informácie z vedeckej literatúry, ktorá bola predmetom partnerského preskúmania, nebolo identifikované žiadne závažné riziko pre životné prostredie. Riziko možno primerane riadiť prostredníctvom navrhovaných podmienok používania lieku v súlade s aktuálne navrhovaným súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Posúdenie rizík pre životné prostredie nasvedčuje tomu, že liek nebude predstavovať neprijateľné riziko pre životné prostredie, ak sa bude používať v súlade s navrhovaným súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Po zvážení celého súboru údajov predložených písomne a počas ústneho vysvetlenia výbor CVMP dospel k záveru, že súhrn údajov o posúdení rizík pre životné prostredie, ktoré predložil žiadateľ, možno považovať za dostatočný a že celkový pomer prínosu a rizika lieku je pozitívny.

Výbor CVMP preto odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh pre liek STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané a súvisiace názvy, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CVMP.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Liek STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané a súvisiace názvy obsahuje účinné látky amoxicilín a kyselinu klavulónovú (vo forme draselnej soli) v pomere 4:1. Amoxicilín je polosyntetický aminopenicilín so širokospektrálnou baktericídnu účinnosťou. Kyselina klavulónová je prirodzene sa vyskytujúca látka, ktorá je inhibítorom betalaktamázy a chemickým synergistom amoxicilínu. Kombinácia účinných látok patrí medzi veterinárne lieky, ktoré sú v súčasnosti povolené v Európskej únii na použitie u hovädzieho dobytku, ošípaných, psov a mačiek.

Predmetná žiadosť predložená prostredníctvom decentralizovaného postupu je generická žiadosť podľa článku 13 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES v znení zmien odkazujúca na referenčný liek Amoksiklav 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode registrovaný v Českej republike (č. 96/069/98-C).

Priamy terapeutický prínos

Prínos lieku STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošípané spočíva v možnosti liečby infekcií ošípaných z intenzívnych odchovov spôsobených mikroorganizmami vrátane respiračných ochorení.

Nepriame alebo ďalšie prínosy

Žiadne.

Posúdenie rizík

Kvalita, bezpečnosť cieľového zvierťaťa, bezpečnosť používateľa, rezíduá, rezistencia a účinnosť sa v rámci tohto postupu pri predložení podnetu neposudzovali.

Riziko pre životné prostredie

Vzhľadom na celkový súbor dôkazov predložených v rámci dokumentácie a na údaje dostupné na verejnej doméne nemá neexistencia údajov o metabolitoch vplyv na pozitívny pomer prínosu a rizika lieku. Údaje o metabolitoch získané z rôznych verejných zdrojov nasvedčujú tomu, že neexistujú žiadne riziká pre životné prostredie (podľa súčasnej metodiky ERA).

Možno dospieť k záveru, že sa neočakáva, že by liek predstavoval riziko pre životné prostredie, ak sa používa v súlade s odporúčaniami v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Opatrenia na riadenie alebo zníženie rizík

Upozornenia uvedené v informáciách o lieku sú aj naďalej primerané. V dôsledku tohto postupu pri predložení podnetu nie je potrebné prijať žiadne ďalšie opatrenia na riadenie alebo zníženie rizík.

Hodnotenie pomeru prínosu a rizika

Celkovo sa súhrn údajov predložených žiadateľom v súvislosti s posúdením rizík pre životné prostredie považuje za dostatočný s prihliadnutím na povahu tejto žiadosti o povolenie na uvedenie na trh (generická žiadosť). Na záver možno konštatovať, že pomer prínosu a rizika lieku STENZEN 500/125 mg/g prášok na podanie v pitnej vode pre ošpané sa považuje za pozitívny.

Odôvodnenie udelenia povolenia na uvedenie na trh pre liek STENZEN 500 / 125 mg / g prášok na podanie v pitnej vode pre ošpané

Výbor CVMP zvážil všetky predložené údaje a dospel k záveru, že:

- štúdie o rozklade amoxicilínu a kyseliny klavulónovej v pôde a o adsorpcii/desorpcii amoxicilínu v pôde, ktoré poskytol žiadateľ, sú prijateľné;
- vo verejne dostupnej vedeckej literatúre je preukázané, že metabolity amoxicilínu nepredstavujú vyššie riziko ako materská zlúčenina a že použitie amoxicilínu v posúdení rizík pre životné prostredie je odôvodnené;
- možno dokončiť ERA a liek nepredstavuje žiadne neprijateľné riziko pre životné prostredie.

Výbor CVMP preto odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh pre veterinárne lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré zostávajú platné súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov v konečných verziách vypracovaných počas postupu koordinačnej skupiny podľa prílohy III.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov predstavujú konečné verzie vypracované počas postupu koordinačnej skupiny.