

## **Dodatek I**

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, vlagatelja v državah članicah**

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Vlagatelj</b>	<b>Ime</b>	<b>INN</b>	<b>Farmaceutvska oblika</b>	<b>Jakost</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe</b>
Avstrija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENGEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Češka	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENGEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Danska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENGEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Francija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENGEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Nemčija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENGEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Irska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENGEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Vlagatelj</b>	<b>Ime</b>	<b>INN</b>	<b>Farmaceutvska oblika</b>	<b>Jakost</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe</b>
Italija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENZEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Nizozemska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENZEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Portugalska	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENZEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Španija	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENZEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi
Združeno kraljestvo	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Švica	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Prašek za uporabo v pitni vodi	500/125 mg/g	Prašiči	Peroralno: v pitni vodi

## **Priloga II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom STENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče**

# Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče

## 1. Uvod

Zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče vsebuje zdravilni učinkovini amoksisicilin in klavulansko kislino. Amoksisicilin je polsintetični aminopenicilin s širokim spektrom baktericidnega delovanja. Klavulanska kislina, sicer naravno prisotna snov, je zaviralec betalaktamaze in kemični sinergist za amoksisicilin. Omenjeno kombinacijo zdravilnih učinkovin vsebujejo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v Evropski uniji za uporabo pri govedu, prašičih, psih in mačkah. Predlagani indikaciji za zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče sta zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročajo mikroorganizmi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp. in *Streptococcus* spp., občutljivi za kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline, ter zdravljenje okužb prebavil, ki jih povzročajo *Clostridium* spp., *E. coli* in *Salmonella* spp.

Predlagatelj je za zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče predložil vlogo za decentralizirani postopek v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, ki se sklicuje na referenčno zdravilo Amoksiklav 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje, odobreno v Češki republiki (št. dovoljenja za promet: 96/069/98-C). Referenčna država članica je Češka republika, vključenih pa je še 10 zadevnih držav članic: Avstrija, Danska, Francija, Nemčija, Irska, Italija, Nizozemska, Portugalska, Španija in Združeno kraljestvo.

Med decentraliziranim postopkom sta Nizozemska in Združeno kraljestvo izpostavila morebitna resna tveganja zaradi pomanjkljivih podatkov o razgradnji amoksicilina in klavulanske kisline v tleh ter adsorpciji/desorpciji amoksicilina v tleh, zaradi katerih ni bilo mogoče podati dokončne ocene tveganja za okolje. Ta vprašanja so ostala nerešena, zato je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, ki je bil predložen Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Ker zadevne države članice niso uspele doseči dogovora v zvezi z zdravilom, je bila zadeva 11. julija 2012 predložena odboru CVMP.

Napotitveni postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES je bil sprožen zaradi skrbi, da predlagatelj ni zadovoljivo dokazal, da je zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče varno za okolje, saj ni predložil ključnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko ocenili varnost zdravila za okolje.

## 2. Ocena predloženih podatkov

Da bi odpravil zadržke, zaradi katerih je bil sprožen napotitveni postopek, je predlagatelj predložil prilagojeno oceno tveganja za okolje za zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče in dodatne podatke o razgradnji ter adsorpciji/desorpciji v tleh. Ker predlagatelj ni ugotovil tveganja za okolje, ni predlagal nobenih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Po preučitvi predloženih podatkov je odbor glede vprašanj, ki jih je v sporočilu poslala Češka republika, podal zaključke, ki so navedeni v nadaljevanju.

### 2.1. Ocena tveganja za okolje pri tem zdravilu

Odbor je preučil, ali je na podlagi razpoložljivih informacij mogoče podati oceno tveganja za okolje ali pa bi bilo treba zagotoviti dodatne podatke.

Zdravilo, ki vsebuje amoksisilin in klavulansko kislino (v obliki kalijeve soli) v razmerju 4 : 1, je indicirano za zdravljenje prašičev v intenzivni reji z okužbami, ki jih povzročajo mikroorganizmi, vključno z boleznimi dihal. Ciljne vrste se 5 zaporednih dni zdravi z 20 mg amoksicilina/kg telesne mase in 5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase. Do izpostavljenosti okolja zdravilu pride po politju gnojevke po tleh.

Skladno s smernicami za farmacevtske proizvode s fiksno kombinacijo (EMEA/CVMP/83804/2005) so v oceni tveganja za okolje obravnavani učinki kombiniranega zdravila.

### **Tla**

V I. fazi so izračunali predvidene okoljske koncentracije (predicted environmental concentrations – PEC) amoksicilina in klavulanske kisline v tleh. Vse vrednosti  $PEC_{tla}$  za amoksisilin so presegale mejno vrednost 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Najslabši možni primer naj bi bil zdravljenje tekačev/odstavljenecv. Pri nadaljnjem ocenjevanju so uporabili vrednost  $PEC_{tla}$  869  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Vrednosti  $PEC_{tla}$  za klavulansko kislino, ki so jo dajali tekačem/odstavljenecem in pitancem, so presegale mejno vrednost 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Najslabši možni primer naj bi bil prav tako zdravljenje tekačev/odstavljenecv. Pri nadaljnjem ocenjevanju so uporabili vrednost  $PEC_{tla}$  217  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Vrednost  $PEC_{tla}$  (za kombinacijo) je bila 1086  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Potrebna je bila II. faza ocenjevanja.

Kljub dejstvu, da so uporabili neoznačen material in da je bila učinkovitost ekstrakcije nekoliko manjša od tiste, ki jo priporočajo smernice OECD 307, je bila predložena študija o razgradnji amoksicilina v tleh ocenjena kot sprejemljiva. Presnovki amoksicilina naj ne bi predstavljali večjega tveganja kot izhodna spojina, zato so ocenili, da je bil v predloženi oceni tveganja za okolje upoštevan najslabši možni primer in da je ocena sprejemljiva, čeprav ne vključuje produktov pretvorbe zdravilne učinkovine.

### **Študije vpliva na kopenske organizme**

Količniki tveganja, izračunani za kopenske rastline in deževnike, so bili pod mejno vrednostjo 1, kar pomeni, da je zdravilo varno za kopenske organizme.

### **Voda**

Na podlagi vrednosti  $PEC_{tla}$  so izračunali tudi vrednosti  $PEC_{podtalnica}$  in  $PEC_{površinska\ voda}$ .

$PEC_{podtalnica}$  je bila za obe spojini nad mejno vrednostjo 0,1  $\mu\text{g}/\text{l}$  ( $PEC_{podtalnica}$  za amoksisilin je bila 95,40  $\mu\text{g}/\text{l}$ , za klavulansko kislino pa 3,27  $\mu\text{g}/\text{l}$ ).  $PEC_{podtalnica}$  (za kombinacijo) je bila 98,67  $\mu\text{g}/\text{l}$ .

Predlagatelj je nato uporabil napredne modele za izračun PEC v podtalnici (FOCUS), kot priporočajo smernice CVMP za oceno vpliva zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Napredni modeli za PEC v podtalnici, ki so kot najslabši možni primer upoštevali najmanjšo vrednost  $K_{OC}$  (40,4 ml/g), so potrdili, da so bile predvidene okoljske koncentracije v vseh primerih pod mejno vrednostjo 0,1  $\mu\text{g}/\text{l}$  in da zdravilo ne predstavlja tveganja za podtalnico.

### **Vodno okolje**

$PEC_{površinska\ voda}$ , izračunana za amoksisilin, je bila 31,80  $\mu\text{g}/\text{l}$ , za klavulansko kislino pa 1,09  $\mu\text{g}/\text{l}$ .  $PEC_{površinska\ voda}$  (za kombinacijo) je znašala 32,89  $\mu\text{g}/\text{l}$ . To vrednost so uporabili za nadaljnje izračune količnikov tveganja za vodne organizme. Količniki tveganja za vodne bolhe in ribe so bili pod mejno vrednostjo 1, za alge pa so presegali mejno vrednost. Ker je bila za alge potrebna podrobnejša ocena, je predlagatelj predložil napredne modele za izračun PEC v površinski vodi (FOCUS).

Vrednost  $PEC_{površinska\ voda}$ , natančneje izračunana z modelom FOCUS in predstavljena kot vsota predvidenih koncentracij v površinski vodi za amoksisilin in klavulansko kislino (kombinacija), je

znašala 0,036 µg/l. Novo vrednost  $PEC_{\text{površinska voda}}$  so nato uporabili za ponoven izračun količnika tveganja za alge.

Natančneje izračunan količnik tveganja je znašal 0,7 in ni presegal mejne vrednosti 1, kar pomeni, da zdravilo ne predstavlja tveganja za vodno okolje oziroma površinsko vodo.

Na podlagi posodobljene ocene okoljskega tveganja in pregleda dodatnih podatkov iz strokovno pregledane znanstvene literature niso bila ugotovljena resna tveganja za okolje, ostala tveganja pa je mogoče ustrezno obvladovati s predlaganimi pogoji za uporabo zdravila in trenutno predlaganim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Ocena tveganja za okolje kaže, da zdravilo ne predstavlja nesprejemljivega tveganja za okolje, če se uporablja skladno s predlaganim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Na podlagi pregleda vseh predloženih podatkov v obliki pisne dokumentacije in ustnih obrazložitvev je CVMP zaključil, da je dokumentacija, ki jo je v zvezi z oceno tveganja za okolje predložil predlagatelj, zadostna, in da je na splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo pozitivno.

Zato je CVMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče in povezanimi imeni; določila glede povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo so navedena v Prilogi III tega mnenja.

### **3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi**

#### ***Uvod***

Zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče in povezana imena vsebujejo zdravilni učinkovini amoksisilin in klavulansko kislino (v obliki kalijeve soli) v razmerju 4 : 1. Amoksisilin je polsintetični aminopenicilin s širokim spektrom baktericidnega delovanja. Klavulanska kislina, sicer naravno prisotna snov, je zaviralec betalaktamaze in kemični sinergist za amoksisilin. Omenjeno kombinacijo zdravilnih učinkovin vsebujejo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v Evropski uniji za uporabo pri govedu, prašičih, psih in mačkah.

Zadevna vloga, ki je bila predložena po decentraliziranem postopku, je generična vloga v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, kot je bila spremenjena, ki se sklicuje na referenčno zdravilo Amoksiklav 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje, registrirano v Češki republiki (št. 96/069/98-C).

#### ***Neposredna terapevtska korist***

Korist zdravila STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče je zdravljenje prašičev v intenzivni reji z okužbami, ki jih povzročajo mikroorganizmi, vključno z boleznimi dihal.

#### ***Neposredne ali dodatne koristi***

Jih ni.

#### ***Ocena tveganja***

V tem napotitvenem postopku kakovost, varnost zdravila za ciljno živalsko vrsto, varnost zdravila za uporabnika, ostanki, odpornost in učinkovitost niso bili obravnavani.

#### ***Tveganje za okolje***

Ob upoštevanju vseh dokazov, predloženih v dokumentaciji, in javno dostopnih podatkov je bilo ugotovljeno, da pomanjkanje podatkov o presnovkih ne vpliva na pozitivno razmerje med tveganji in

koristmi zdravila. Podatki o presnovkih, zbrani iz različnih javno dostopnih virov, kažejo, da ti ne predstavljajo tveganja za okolje (glede na trenutno metodologijo za oceno tveganja za okolje).

Zato je mogoče zaključiti, da ni verjetno, da bi zdravilo predstavljalo tveganje za okolje, kadar se uporablja skladno s priporočili v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

#### ***Obvladovanje tveganja ali ukrepi za zmanjšanje tveganja***

Opozorila v navodilih, priloženih zdravilu, so ustrezna. Med napotitvenim postopkom odbor ni ugotovil, da bi bili potrebni dodatni ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja.

#### ***Vrednotenje razmerja med tveganji in koristmi***

Na splošno je bila dokumentacija, ki jo je predlagatelj predložil v okviru ocene tveganja za okolje, ocenjena kot zadostna za tovrstno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (generična vloga), zato je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče pozitivno.

## **Podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom STRENZEN 500/125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče**

Na podlagi pregleda vseh predloženih podatkov je CHMP zaključil, da:

- so študije o razgradnji amoksicilina in klavulanske kisline v tleh in adsorpciji/desorpciji amoksicilina v tleh, ki jih je predložil predlagatelj, sprejemljive;
- javno dostopna znanstvena literatura potrjuje, da presnovki amoksicilina ne predstavljajo večjega tveganja kot izhodna spojina in da je uporaba amoksicilina v oceni vpliva na okolje utemeljena;
- je mogoče podati dokončno oceno tveganja za okolje in da zdravilo ne predstavlja nesprejemljivega tveganja za okolje.

Zato je CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v prilogi I, katerih povzetki glavnih značilnosti, označevanje in navodila za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v prilogi III.

## **Priloga III**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo**

Veljaven povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, ki so nastale med postopkom Skupine za usklajevanje.