

## **Приложение I**

**Списък на наименованията, фармацевтична форма, концентрация на ветеринарномедицинския продукт, видове животни, за които е предназначен, начин на приложение, заявител/притежател на лиценз за употреба в държавите-членки**

Държава-членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценза за употреба	Наименование на ВМП	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза
Австрия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Белгия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Чешка република	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Дания	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло

Държава-членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценза за употреба	Наименование на ВМП	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза
Финландия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 m g клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Франция	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 m g клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Германия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 m g клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Гърция	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 m g клавулонова киселина на килограм телесно тегло

Държава-членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценза за употреба	Наименование на ВМП	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза
Унгария	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Исландия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Ирландия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Люксембург	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло

Държава-членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценза за употреба	Наименование на ВМП	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза
Нидерландия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Норвегия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Полша	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Португалия	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло

Държава-членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценза за употреба	Наименование на ВМП	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение	Препоръчителна доза
Словашка република	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Испания	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Швеция	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло
Обединено кралство	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Таблетка	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Котки и кучета	Перорално приложение, два пъти дневно за 5-7 дни	Стандартна доза от 10 mg амоксицилин/2,5 mg клавулонова киселина на килограм телесно тегло

## **Приложение II**

### **Научни заключения за издаване на лиценза за употреба**

# Общо резюме на научната оценка на Clavudale 50 mg таблетки за котки и кучета и свързани с него имена (вж. Приложение I), наричан по-долу Clavudale 50 mg

## 1. Въведение

Clavudale 50 mg таблетки съдържа амоксицилин (*amoxicillin*) и клавулонова киселина (*clavulanic acid*) в съотношение 4:1, като по този начин 50 mg таблетка съдържа 40 mg амоксицилин/10 mg клавулонова киселина. Предложените показания са няколко заболявания, включващи дълбока и повърхностна пиодермия, инфекции на меките тъкано, зъбни инфекции, инфекции на пикочните пътища, респираторно заболяване и ентерит при кучета и котки. Предлагащата стандартна доза е 12,5 mg на килограм два пъти дневно за 5-7 дни. При малка част от случаите (рефрактерни случаи) се предлага дозировка от 25 mg на килограм два пъти дневно за до 28 дни.

Clavudale 50 mg е разрешен в Обединеното кралство на 8 януари 2010 г. по член 13, параграф 1 на Директива 2001/82/ЕО. Заявена е биоеквивалентност с референтния продукт, Synulox Palatable таблетки 50 mg, предлаган от Pfizer Ltd и разрешен в Обединеното кралство от 20 август 1990 г.

Заявлението е подадено до засегнатите държави-членки (Австрия, Белгия, Чешката република, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Исландия, Ирландия, Люксембург, Нидерландия, Норвегия, Полша, Португалия, Словашката република, Испания и Швеция) по процедура за взаимно признаване. В хода на процедурата възниква несъгласие между референтната държава-членка и засегнатите държави-членки относно демонстрирането на биоеквивалентност във видовете животни, за които е предназначен ветеринарномедицинският продукт. Две от засегнатите държави-членки (Нидерландия и Швеция) считат, че лицензирането на Clavudale 50 mg може да представлява потенциален сериозен риск за здравето на животните, тъй като безопасността и ефикасността на продукта не са достатъчно добре демонстрирани. Впоследствие CVMP е сезиран по въпроса.

От CVMP е изискано становище по въпросите, повдигнати от засегнатите държави-членки, както и да направи заключение за съотношението полза/риск за Clavudale 50 mg.

## 2. Оценка на подадените данни

Сезирането по член 33, параграф 4 на Директива 2001/82/ЕО е извършено на базата на това, че заявителят не е демонстрирал задоволително биоеквивалентност между генеричния продукт, Clavudale 50 mg таблетки за котки и кучета, и референтния продукт, Synulox Palatable таблетки 50 mg за котки.

Заявителят провежда *in vivo* биоеквивалентно, *cross-over* проучване с два периода, при котки. В допълнение е проведено сравнително *in vitro* проучване на разтворимостта между генеричния и референтния продукт. В биоеквивалентното *in vivo* проучване, проведено при котки, 90% доверителен интервал за съотношението на средните геометрични на основните фармакокинетични параметри за демонстриране на биоеквивалентност попада в предварително определените допустими граници от 0,8 до 1,25 за клавулоновата киселина. По отношение на амоксицилина обаче долната граница на 90% доверителен интервал за съотношението на средните геометрични за максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и кривата зона под плазмената концентрация/време падат малко под приетите граници. Когато данните от една определена котка, считана за откъсната от проучването от заявителя, се изключат от анализа,

90 % доверителен интервал попада в приетите граници. CVMP обаче счита, че е неподходящо да се изключват резултати от анализ за биоеквивалентност, ако това не е направено в протокола на проучването. Причината за аномалния фармакокинетичен профил при тази котка не е известна.

Приема се, че предвид сходната променливост, наблюдавана между проучването при котки и по-голямото биоеквивалентно проучване при кучета, по-малкият размер на проучването при котките може да го е направило по-податливо на ефекта на една котка с аномален фармакокинетичен профил. Невъзможността да се докаже биоеквивалентност може да е била повлияна също така от модела на проучването (липса на сила на статистическия анализ) в по-голяма степен, отколкото от истинска липса на бионаличност на генеричния и на референтния продукт.

Ръководството за провеждане на проучвания за биоеквивалентност посочва, че биоеквивалентността (базирана на *in vivo* данни) трябва винаги да бъде определяна на базата на категорични данни при всички главни животински видове, за които се твърди, че е показан лекарственият продукт. Въпреки всичко проучването на биоеквивалентността при кучета демонстрира гаранции, че е малко вероятно съставът на продукта да е отговорният фактор, повлияващ бионаличността при котки, като се има предвид, че 50 mg и 250 mg таблетките са право пропорционални и бионаличността е задоволително демонстрирана при кучета и за двете активни субстанции. Демонстрира се, че при кучета обичайно използваните помощни вещества, налични в състава на генеричното лекарство, не повлияват скоростта или размера на абсорбцията на амоксицилина.

Проучванията за разтворимост, предоставени от заявителя, демонстрират сходни профили на разтворимост при сравняване на различните концентрации на генеричния и на референтния продукт, което осигурява допълнителни гаранции за фармацевтичното качество на таблетките.

Като се вземе предвид горното, както и настоящите усилия да се намали броят на животните, включени в проучванията, се счита за неоснователно и неоправдано да се изисква от заявителя да извършва друго по-голямо проучване при котки.

## **Основания за препоръката за издаване на лицензи за употреба**

Като вземат предвид всички представени в писмен вид данни, CVMP заключава, че няма строги научни основания за приемане на сериозен риск при котешкия целеви вид на базата на по-ниския доверителен интервал за AUC на амоксицилин, който пада съвсем леко под предварително определената долна граница. Като се имат предвид:

- добре познатите активни субстанции и помощни вещества;
- сходството на съставите на генеричното и референтното лекарство;
- приета демонстрация на биоеквивалентност в рамките на 0,8-1,25 допустими граници при кучета с таблетки с различна концентрация;
- сходните и много бързи профили на разтваряне на генеричния и референтния продукт при три различни стойности на pH;

се счита, че тежестта на доказателствата подкрепя това, че ползите от продукта при употреба при котки превишават потенциалните рискове.

Следователно CVMP препоръчва издаване на лицензи за употреба на Clavudale 50 mg таблетки за котки и кучета и свързани с него имена (вж. Приложение I), за които кратката характеристика на продукта, етикетът и листовката за употреба са изложени в Приложение III.

## **Приложение III**

### **Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба**

Валидните кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба са окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група.