

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, síly veterinárního léčivého přípravku, živočišných druhů, způsobů podání, žadatelů/držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Četnost a cesta podání	Doporučená dávka
Belgie	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Česká republika	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Dánsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Četnost a cesta podání	Doporučená dávka
Finsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Francie	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Irsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Itálie	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Četnost a cesta podání	Doporučená dávka
Lucembursko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Maďarsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Německo	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Četnost a cesta podání	Doporučená dávka
Nizozemsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Norsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Polsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Portugalsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Četnost a cesta podání	Doporučená dávka
Rakousko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Řecko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Slovensko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Spojené království	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti

Členský stát EU/EHP	Žadatel / Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léková forma	Síly	Živočišné druhy	Četnost a cesta podání	Doporučená dávka
Španělsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti
Švédsko	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tableta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kočky a psi	Perorální podání, dvakrát denně po dobu 5–7 dní	Standardní dávka 10 mg amoxicilinu/2,5 mg kyseliny klavulanové/kg živé hmotnosti

Příloha II

Vědecké závěry pro udělení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Clavudale 50 mg tablety pro kočky a psy a související názvy (*viz příloha I*), dále jen Clavudale 50 mg

1. Úvod

Přípravek Clavudale 50 mg tablety obsahuje amoxicilin a kyselinu klavulanovou v poměru 4:1, tudíž jedna 50 mg tableta obsahuje 40 mg amoxicilinu/10 mg kyseliny klavulanové. Navržené indikace zahrnují škálu onemocnění, včetně hluboké a povrchové pyodermie, infekcí měkkých tkání, zubních infekcí, infekcí močových cest, respiračního onemocnění a enteritidy u psů a koček. Navrhovaná standardní dávka činí 12,5 mg/kg dvakrát denně po dobu 5–7 dnů. V menším množství případů (refrakterní případy) je navrhována dávka 25 mg/kg dvakrát denně až po dobu 28 dnů.

Přípravek Clavudale 50 mg byl schválen ve Spojeném království dne 8. ledna 2010 podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES. Udává se bioekvivalence s referenčním přípravkem Synulox Palatable tablety 50 mg, který na trh uvádí společnost Pfizer Ltd a který je ve Spojeném království schválen od 20. srpna 1990.

Dotčeným členským státům (Belgie, Česká republika, Dánsko, Finsko, Francie, Irsko, Island, Lucembursko, Maďarsko, Německo, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Řecko, Slovenská republika, Španělsko a Švédsko) byla předložena žádost o udělení rozhodnutí o registraci v rámci postupu vzájemného uznávání. V průběhu řízení došlo k neshodě mezi referenčním členským státem a dotčenými členskými státy ohledně prokázání bioekvivalence u cílového druhu - koček. Dva dotčené členské státy (Nizozemsko a Švédsko) byly toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci přípravku Clavudale 50 mg k léčbě koček může představovat možné závažné riziko pro zdraví zvířat vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku nebyla dostatečně prokázána. V důsledku toho byla žádost předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán, aby vydal stanovisko k obavám vzneseným dotčenými členskými státy a aby vyhodnotil poměr přínosů a rizik přípravku Clavudale 50 mg.

2. Hodnocení předložených údajů

Tato záležitost byla předložena k přezkoumání podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES na základě skutečnosti, že žadatel dostatečně neprokázal bioekvivalenci mezi generickým přípravkem Clavudale 50 mg tablety pro kočky a psy a referenčním přípravkem Synulox Palatable tablety 50 mg u cílového druhu - koček.

Žadatel u koček provedl dvoufázovou zkříženou studii bioekvivalence *in vivo*. Dále byla provedena srovnávací studie *in vitro* rozpustnosti mezi generickým a referenčním přípravkem. V *in vivo* studii bioekvivalence provedené na kočkách se 90% interval spolehlivosti poměru geometrických průměrů hlavních farmakokinetických parametrů na prokázání bioekvivalence nacházel v případě kyseliny klavulanové v předem definovaných hranicích přijatelnosti o hodnotách 0,8 až 1,25. V případě amoxicilinu se však spodní hranice 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a oblast pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC) nacházely těsně pod hranicí přijatelnosti. Když se z analýzy vyloučily údaje týkající se jedné konkrétní kočky, které žadatel považoval za odlehle, nacházel se 90% interval spolehlivosti v hranicích přijatelnosti. Výbor CVMP však považoval za nevhodné vyloučit výsledky z analýzy bioekvivalence,

nebylo-li pro to učiněno opatření v protokolu studie. Důvod abnormálního farmakokinetického profilu u této kočky není znám.

Usoudilo se, že s ohledem na podobnou variabilitu pozorovanou mezi studií na kočkách a větší studií bioekvivalence u psů, mohl menší rozsah studie koček způsobit, že ji snáze nepříznivě ovlivnily údaje jedné kočky s abnormálním farmakokinetickým profilem. Nezdá se, že prokazování bioekvivalence mohlo být rovněž ovlivněno spíše plánem studie (nedostatek síly) než skutečným nesplněním podmínek bioekvivalence mezi generickým a referenčním přípravkem.

Pokyny k provádění studií bioekvivalence udávají, že bioekvivalence (založená na údajích *in vivo*) by se měla vždy stanovovat na základě průkazných studií u každého hlavního živočišného druhu, pro který je indikace požadována. Studie bioekvivalence u psů však poskytuje ujištění, že léková forma přípravku pravděpodobně není faktorem, který přispívá k ovlivňování biologické dostupnosti u koček, vezme-li se v úvahu skutečnost, že tablety 50 mg a 250 mg jsou přímo úměrné a bioekvivalence byla u obou léčivých látek dostatečně prokázána na psech. Bylo prokázáno, že běžně užívané pomocné látky obsažené v generické lékové formě neovlivnily u psů rychlost ani míru absorpce amoxicilinu.

Studie rozpustnosti, které předložil žadatel, prokázaly podobné profily rozpouštění při srovnávání generického a referenčního přípravku o různých koncentracích léčivé látky, což poskytuje další ujištění o farmaceutické kvalitě tablet.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a také k současné snaze omezit počet zvířat ve studiích se považovalo za zbytečné a neopodstatněné požadovat po žadateli, aby provedl další rozsáhlejší studii u koček.

Zdůvodnění doporučení udělit rozhodnutí o registraci

Poté, co výbor CVMP zvážil všechny předložené písemné údaje, dospěl k závěru, že neexistují žádné přesné vědecké podklady pro vyvození závěru o závažném riziku pro cílový druh - kočky na základě nižšího limitu spolehlivosti AUC amoxicilinu, který se nacházel pouze těsně pod předem určenou spodní hranicí. Vzhledem k

- dobře známým léčivým látkám a pomocným látkám,
- podobnosti lékových forem generického a referenčního přípravku,
- uznanému prokázání bioekvivalence v rámci hranic přijatelnosti 0,8–1,25 u psů za použití tablet o jiné síle,
- podobným a velmi rychlým profilem rozpouštění generického a referenčního přípravku při třech různých hodnotách pH,

se usuzuje, že průkaznost důkazů podporuje tvrzení, že přínosy tohoto přípravku při jeho použití u koček převyšují jeho možná rizika.

Výbor CVMP proto doporučuje udělit rozhodnutí o registraci přípravku Clavudale 50 mg tablety pro kočky a psy a související názvy (viz příloha I), na něž se vztahuje souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace uvedené v příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečné verze, ke kterým se dospělo v průběhu postupu koordinační skupiny.