BILAG I

Liste over veterinærlægemidlets navne, lægemiddelform, styrke, dyrearter, indgivelsesvej, ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	Lægemiddelform	Styrker	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Østrig	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Belgien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Tjekkiet	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Danmark	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	Lægemiddelform	Styrker	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Finland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Frankrig	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Tyskland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Grækenland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	Lægemiddelform	Styrker	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Ungarn	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Island	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Irland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Luxembourg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	Lægemiddelform	Styrker	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Nederlandene	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Norge	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Polen	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	Lægemiddelform	Styrker	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Slovakiet	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Spanien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Sverige	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt
Det Forenede Kongerige	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Det Forenede Kongerige	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katte og hunde	Oral anvendelse to gange dagligt i 5-7 dage	Standarddosis på 10 mg amoxicillin/2,5 mg clavulansyre/kg legemsvægt

Bilag II

Videnskabelige konklusioner for udstedelse af markedsføringstilladelsen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Clavudale 50 mg tablet til hunde og katte og relaterede navne *(se bilag I)*, herefter benævnt Clavudale 50 mg

1. Indledning

Clavudale 50 mg tabletter indeholder amoxicillin og clavulansyre i forholdet 4:1, således at en 50 mg tablet indeholder 40 mg amoxicillin/10 mg clavulansyre. De anbefalede indikationer er en række sygdomme, herunder dyb og overfladisk pyoderma, bløddelsinfektioner, tandinfektioner, urinvejsinfektioner, åndedrætslidelser og enteritis hos hunde og katte. Den anbefalede startdosis er 12,5 mg/kg to gange dagligt i 5-7 dage. I et lille antal tilfælde (refraktære tilfælde) anbefales en dosis på 25 mg/kg to gange dagligt i op til 28 dage.

Clavudale 50 mg blev godkendt i Det Forenede Kongerige den 8. januar 2010 i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF. Det hævdes, at der er bioækvivalens med referencelægemidlet, Synulox Palatable Tablets, 50 mg, der markedsføres af Pfizer Ltd, og som har været godkendt i Det Forenede Kongerige siden den 20. august 1990.

Ansøgningen blev indgivet til de berørte medlemsstater (Østrig, Belgien, Den Tjekkiske Republik, Danmark, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Luxembourg, Nederlandene, Norge, Polen, Portugal, Slovakiet, Spanien og Sverige) i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Under proceduren var der uenighed mellem referencemedlemsstaten og berørte medlemsstater om påvisningen af bioækvivalens for katte. To berørte medlemsstater (Nederlandene og Sverige) var af den opfattelse, at godkendelsen af Clavudale 50 mg til katte kunne udgøre en potentiel alvorlig risiko for dyrs sundhed, eftersom lægemidlets sikkerhed og virkning ikke var blevet tilstrækkeligt påvist. Som følge heraf blev sagen indbragt for CVMP.

CVMP blev anmodet om at afgive udtalelse om de betænkeligheder, som de berørte medlemsstater havde givet udtryk for, og om at drage en konklusion om risk/benefit-forholdet for Clavudale 50 mg.

2. Vurdering af de fremsendte data

Denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF blev foretaget, fordi ansøgeren ikke på tilfredsstillende vis havde påvist bioækvivalens mellem det generiske lægemiddel, Clavudale 50 mg tablet til katte og hunde, og referencelægemidlet, Synulox Palatable Tablets 50 mg, for kattes vedkommende.

Ansøgeren havde gennemført en toperioders *in vivo*-overkrydsningsundersøgelse af bioækvivalens hos katte. Derudover blev der gennemført en sammenlignende *in vitro*-opløsningsundersøgelse mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlet. I *in vivo*-bioækvivalensundersøgelsen gennemført hos katte lå 90 %-konfidensintervallet for den geometriske middelværdi for de pivotale farmakokinetiske parametre til påvisning af bioækvivalens inden for det på forhånd fastsatte godkendelsesinterval på 0,8 til 1,25 for clavulansyre. Når det gælder amoxicillin, lå den nedre grænse af 90 %-konfidensintervallet for den geometriske middelværdi for den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og området under plasmakoncentration/tidskurven (AUC) lige under godkendelsesintervallet. Når data fra en bestemt kat, der af ansøgeren blev anset for at ligge uden for hovedgruppen, blev udelukket fra analysen, lå 90 %-konfidensintervallet inden for godkendelsesintervallet. CVMP fandt imidlertid, at det var uhensigtsmæssigt at udelukke resultater fra en bioækvivalensanalyse, hvis undersøgelsesprotokollen

ikke indeholdt en bestemmelse herom. Årsagen til den unormale farmakokinetiske profil hos denne kat er ukendt.

Man konkluderede, at da der sås en tilsvarende varians mellem undersøgelsen af katte og den større bioækvivalensundersøgelse af hunde, kan den mindre undersøgelse af katte have gjort den mere følsom over for virkningerne af en enkelt kat med en unormal farmakokinetisk profil. Den manglende påvisning af bioækvivalens kan have været påvirket af udformningen af undersøgelsen (manglende gyldighed) frem for af en ægte manglende bioækvivalens mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlerne.

Retningslinjen for gennemførelse af bioækvivalensundersøgelser indikerer, at bioækvivalens (baseret på *in vivo*-data) altid bør fastslås på grundlag af fyldestgørende undersøgelser for hver af de store dyrearter, der er omfattet af den indikation, der ansøges om. Ikke desto mindre giver bioækvivalensundersøgelsen hos hunde sikkerhed for, at formuleringen af lægemidlet sandsynligvis ikke er en bidragende faktor, der påvirker biotilgængeligheden hos katte, da 50 mg og 250 mg tabletter er direkte proportionale, og bioækvivalens blev tilfredsstillende påvist hos hunde for begge de aktive stoffer. Det blev påvist, at de almindeligt anvendte hjælpestoffer, der findes i den generiske formulering, ikke påvirker hastighed eller omfang af absorptionen af amoxicillin hos hunde.

De opløsningsundersøgelser, ansøgeren fremlagde, viste ensartede opløsningsprofiler, når forskellige styrker af det generiske lægemiddel og referencelægemidlet blev sammenlignet, hvilket giver yderligere garanti for tabletternes farmaceutiske kvalitet.

I lyset af ovenstående og de aktuelle bestræbelser på at nedbringe antallet af dyr, der bruges i undersøgelser, blev det anset for unødvendigt og ubegrundet at anmode ansøgeren om at gennemføre en ny, større undersøgelse af katte.

Begrundelse for anbefaling af udstedelse af en markedsføringstilladelse

CVMP vurderede alle de fremlagte skriftlige data og konkluderede, at der ikke var noget solidt videnskabeligt grundlag for at fastslå, at der var en alvorlig risiko for katte baseret på en nedre konfidensgrænse for AUC for amoxicillin, der lå lige under den på forhånd fastsatte nedre grænse. I lyset af

- det velkendte aktive stof og de velkendte hjælpestoffer
- overensstemmelsen mellem formuleringerne af det generiske lægemiddel og referencelægemidlet
- den godkendte påvisning af bioækvivalens inden for 0,8-1,25 godkendelsesintervallet hos hunde med en anden tabletstyrke
- de ensartede og meget hurtige opløsningsprofiler for det generiske lægemiddel og referencelægemidlerne ved tre pH-værdier

anses vægten af evidens for at støtte den konklusion, at fordelene ved dette lægemiddel, når det bruges til katte, opvejer de potentielle risici.

CVMP anbefaler derfor, at der udstedes markedsføringstilladelse for Clavudale 50 mg tabletter til katte og hunde og relaterede navne (se bilag I), for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.