

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, der Darreichungsform, der Stärke des Tierarzneimittels, der Zieltierarten, der Art der Anwendung sowie des Antragsstellers/Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärken	Zieltierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Österreich	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Belgien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Tschechische Republik	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Dänemark	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärken	Zieltierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Finnland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Frankreich	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Deutschland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Griechenland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärken	Zieltierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Ungarn	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Island	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Irland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Luxemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärken	Zieltierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Niederlande	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Norwegen	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Polen	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	Darreichungsform	Stärken	Zieltierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Slowakische Republik	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Spanien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Schweden	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht
Vereinigtes Königreich	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletten	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katzen und Hunde	Zum Eingeben, zweimal täglich über 5 - 7 Tage	Standarddosisverhältnis 10 mg Amoxicillin/ 2,5 mg Clavulansäure/ kg Körpergewicht

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen in Bezug auf die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Clavudale 50-mg-Tabletten für Katzen und Hunde sowie zugehörige Bezeichnungen (*siehe Anhang I*), im Folgenden bezeichnet als Clavudale 50 mg

1. Einleitung

Clavudale 50-mg-Tabletten enthalten Amoxicillin und Clavulansäure im Verhältnis 4:1, so dass jede 50-mg-Tablette 40 mg Amoxicillin/10 mg Clavulansäure enthält. Die vorgeschlagenen Indikationen erstrecken sich auf verschiedene Erkrankungen bei Hunden und Katzen, u. a. tiefe und oberflächliche Pyodermie, Weichteilinfektionen, Zahninfektionen, Harnwegsinfektionen, Erkrankungen der Atemwege und Enteritis. Die vorgeschlagene Standarddosis beträgt 12,5 mg/kg zweimal täglich über 5 - 7 Tage. Für eine Minderheit von Fällen (refraktäre Fälle) wird eine Dosis von 25 mg/kg zweimal täglich über bis zu 28 Tage empfohlen.

Clavudale 50 mg wurde im Vereinigten Königreich am 8.1.2010 gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG zugelassen. Entsprechend der Behauptung besteht eine Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel, Synulox Schmackhafte Tabletten 50 mg, das von Pfizer Ltd. vertrieben wird und im Vereinigten Königreich seit dem 20.8.1990 zugelassen ist.

Der Antrag wurde bei den betroffenen Mitgliedstaaten (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakische Republik, Spanien und Schweden) im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eingereicht. Im Laufe des Verfahrens traten zwischen dem Referenzmitgliedstaat und den betroffenen Mitgliedstaaten Meinungsverschiedenheiten bezüglich des Nachweises einer Bioäquivalenz bei der Zieltierart Katze auf. Zwei betroffene Mitgliedstaaten (die Niederlande und Schweden) vertraten die Auffassung, die Zulassung von Clavudale 50 mg bei Katzen stelle möglicherweise eine schwerwiegende Gefährdung der Tiergesundheit dar, da die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels nicht ausreichend nachgewiesen worden seien. Daraufhin wurde die Angelegenheit an den CVMP verwiesen.

Der CVMP wurde ersucht, zu den Bedenken der betroffenen Mitgliedstaaten Stellung zu nehmen und eine Schlussfolgerung bezüglich des Nutzen/Risiko-Verhältnisses von Clavudale 50 mg zu ziehen.

2. Beurteilung der vorgelegten Daten

Dieses Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG wurde eingeleitet, da der Antragsteller die Bioäquivalenz zwischen dem Generikum, Clavudale 50-mg-Tabletten für Katzen und Hunde, und dem Referenzarzneimittel, Synulox Schmackhafte Tabletten 50 mg, bei der Zieltierart Katze nicht zufriedenstellend nachgewiesen hatte.

Der Antragsteller hatte eine zweiphasige Crossover-Bioäquivalenzstudie *in vivo* bei Katzen durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine Auflösungsstudie *in vitro* durchgeführt, bei der das Generikum und das Referenzarzneimittel miteinander verglichen wurden. Im Rahmen der *In-vivo*-Bioäquivalenzstudie an Katzen lag das 90%-Konfidenzintervall für das Verhältnis geometrischer Mittel der zulassungsrelevanten pharmakokinetischen Parameter zum Nachweis einer Bioäquivalenz innerhalb der im Vorfeld festgelegten Akzeptanzgrenzen für Clavulansäure von 0,8 bis 1,25. Im Falle von Amoxicillin lag allerdings der untere Grenzwert des 90%-Konfidenzintervalls für das Verhältnis geometrischer Mittel für die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der

Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC) knapp unterhalb der Akzeptanzgrenze. Wurden die Daten einer bestimmten Katze – die vom Antragsteller als Ausreißer bewertet wurden – aus der Analyse ausgeschlossen, lag das 90-%-Konfidenzintervall innerhalb der Akzeptanzgrenzen. Der CVMP vertrat jedoch die Ansicht, dass es unangemessen sei, Ergebnisse aus einer Bioäquivalenzanalyse auszuschließen, sofern dies nicht zuvor im Prüfplan entsprechend festgelegt worden ist. Der Grund für das anomale pharmakokinetische Profil bei dieser Katze ist nicht bekannt.

Angesichts der vergleichbaren Variabilität, die zwischen der Studie an Katzen und der größeren Studie an Hunden zur Bioäquivalenz zu beobachten war, ging man davon aus, dass sich in der Katzen-Studie aufgrund ihrer kleineren Größe das anomale pharmakokinetische Profil einer einzelnen Katze möglicherweise stärker auswirkte. Die Tatsache, dass keine Bioäquivalenz nachgewiesen werden konnte, dürfte eher durch das Studiendesign (mangelnde Power) als durch eine echte Nicht-Bioäquivalenz des Generikums und des Referenzarzneimittels beeinflusst worden sein.

In der Leitlinie zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien wird darauf hingewiesen, dass eine Bioäquivalenz (auf der Basis von *In-vivo*-Daten) stets auf der Grundlage beweiskräftiger Untersuchungen bei allen wichtigen Zieltierarten, für die eine Indikation beantragt wird, nachzuweisen ist. Dessen ungeachtet kann anhand der Bioäquivalenzstudie an Hunden davon ausgegangen werden, dass die Formulierung des Arzneimittels wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit bei Katzen hat, da diese bei den 50-mg- und 250-mg-Tabletten direkt proportional ist und bei Hunden für beide Wirkstoffe eine Bioäquivalenz zufriedenstellend nachgewiesen wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die häufig angewendeten Hilfsstoffe der generischen Formulierung beim Hund keine Auswirkungen auf die Geschwindigkeit oder das Ausmaß der Amoxicillin-Aufnahme hatten.

Die vom Antragsteller vorgelegten Auflösungsstudien ergaben bei der Gegenüberstellung verschiedener Stärken des Generikums und des Referenzarzneimittels vergleichbare Auflösungsprofile, was hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität der Tabletten weitere Gewissheit bietet.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen sowie der aktuellen Bemühungen, die Anzahl der Studientiere zu verringern, wurde es als nicht erforderlich und nicht gerechtfertigt betrachtet, den Antragsteller zu ersuchen, eine weitere, größere Studie an Katzen durchzuführen.

Gründe für die Empfehlung in Bezug auf die Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Nach Prüfung aller schriftlich vorgelegten Daten kommt der CVMP zu dem Fazit, dass es keine schlüssige wissenschaftliche Grundlage für eine Schlussfolgerung im Sinne einer schwerwiegenden Gefährdung der Zieltierart Katze durch eine niedrigere Konfidenzgrenze für die AUC von Amoxicillin gibt, die knapp unter dem im Vorfeld festgelegten unteren Grenzwert lag. Angesichts

- der gut dokumentierten Wirkstoffe und Hilfsstoffe;
- der Ähnlichkeit der Formulierung des Generikums und des Referenzarzneimittels;
- des allgemein anerkannten Nachweises einer Bioäquivalenz innerhalb der Akzeptanzgrenzen 0,8 – 1,25 bei Hunden unter einer anderen Tablettenstärke;
- der vergleichbaren und äußerst raschen Auflösungsprofile des Generikums und des Referenzarzneimittels bei drei verschiedenen pH-Werten;

stützen nach Ansicht des CVMP sämtliche Nachweise den Schluss, dass die Vorteile des Arzneimittels bei einer Anwendung bei der Katze gegenüber den potenziellen Risiken überwiegen.

Daher empfiehlt der CVMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Clavudale 50-mg-Tabletten für Katzen und Hunde sowie zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind die während des Koordinierungsgruppenverfahrens erzielten endgültigen Fassungen.