

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, το ζωικό είδος, την οδό χορήγησης, τον αιτούντα/κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητες	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Αυστρία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Βέλγιο	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Τσεχική Δημοκρατία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Δανία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητες	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Φινλανδία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Γαλλία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Γερμανία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Ελλάδα	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητες	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Ουγγαρία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Ισλανδία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Ιρλανδία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Λουξεμβούργο	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητες	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Κάτω Χώρες	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Νορβηγία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Πολωνία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Πορτογαλία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητες	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Σλοβακία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Ισπανία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Σουηδία	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους
Ηνωμένο Βασίλειο	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Δισκίο	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Γάτες και σκύλοι	Χορήγηση από το στόμα, δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες	Συνήθης δοσολογία 10 mg αμοξικιλίνης/ 2,5 mg κλαβουλανικού οξέος/kg σωματικού βάρους

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Clavudale 50 mg δισκία για γάτες και σκύλους και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I), αποκαλούμενου στο εξής Clavudale 50 mg

1. Εισαγωγή

Τα δισκία Clavudale 50 mg περιέχουν αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ σε αναλογία 4:1, ήτοι το δισκίο των 50 mg περιέχει 40 mg αμοξικιλίνης/10 mg κλαβουλανικού οξέος. Οι προτεινόμενες ενδείξεις αφορούν ένα ευρύ φάσμα νόσων όπου περιλαμβάνεται επιπολής και εν τω βάθει πυόδερμα, λοιμώξεις των μαλακών ιστών, οδοντικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, αναπνευστικές νόσοι και εντερίτιδα σε σκύλους και γάτες. Το προτεινόμενο σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι 12,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα για 5-7 ημέρες. Για ένα μικρό ποσοστό περιστατικών (δυσίατα περιστατικά), προτείνεται δόση 25 mg/kg δύο φορές την ημέρα για χρονικό διάστημα έως 28 ημερών.

Το Clavudale 50 mg έλαβε άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο στις 08/01/2010 δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Η εταιρεία ισχυρίζεται ότι το προϊόν είναι βιοϊσοδύναμο με το προϊόν αναφοράς, το Synulox Palatable Tablets 50 mg που κυκλοφορεί από την Pfizer Ltd και έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο από τις 20/08/1990.

Η αίτηση υποβλήθηκε στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (Αυστρία, Βέλγιο, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ισλανδία, Ιρλανδία, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Σλοβακία, Ισπανία και Σουηδία) στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, προέκυψε διαφωνία μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και των ενδιαφερόμενων κρατών μελών σχετικά με την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας στις γάτες. Δύο ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (οι Κάτω Χώρες και η Σουηδία) εξέφρασαν την άποψη ότι η έγκριση του Clavudale 50 mg για γάτες μπορεί να ενέχει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για την υγεία των ζώων, διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος δεν είχαν καταδειχθεί επαρκώς. Κατά συνέπεια, το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CVMP.

Από τη CVMP ζητήθηκε να γνωμοδοτήσει σχετικά με τις ανησυχίες που εκφράστηκαν από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και να αποφανθεί επί της σχέσης οφέλους/κινδύνου για το Clavudale 50 mg.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Η εν λόγω παραπομπή δυνάμει του άρθρου 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ πραγματοποιήθηκε λόγω της ανεπαρκούς κατάδειξης βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του γενόσημου προϊόντος Clavudale 50 mg δισκία για γάτες και σκύλους και του προϊόντος αναφοράς Synulox Palatable Tablets 50 mg σε γάτες που αποτελούν τον πληθυσμό-στόχο.

Ο αιτών διενήργησε μια *in vivo* διασταυρούμενη μελέτη βιοϊσοδυναμίας δύο περιόδων σε γάτες. Επιπλέον, διενεργήθηκε μια συγκριτική *in vitro* μελέτη διάλυσης του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς. Στην *in vivo* μελέτη βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκε σε γάτες, το διάστημα εμπιστοσύνης 90% για το ποσοστό των γεωμετρικών μέσων των βασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας εμπίπτει εντός των προκαθορισμένων αποδεκτών ορίων 0,8 έως 1,25 για το κλαβουλανικό οξύ. Ωστόσο, στην περίπτωση της αμοξικιλίνης, το κάτω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% για το ποσοστό γεωμετρικών

μέσων για τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης/χρόνου (AUC) στο πλάσμα ήταν λίγο κάτω από τα αποδεκτά όρια. Αφότου ο αιτών απέκλεισε τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης γάτας τα οποία, στο πλαίσιο της ανάλυσης κρίθηκαν ως αποκλίνοντα, το διάστημα εμπιστοσύνης 90% που διαμορφώθηκε ικανοποιούσε το εύρος των αποδεκτών ορίων. Όμως, η CVMP έκρινε ότι δεν επιτρέπεται ο αποκλεισμός των αποτελεσμάτων μιας ανάλυσης βιοϊσοδυναμίας όταν δεν υπάρχει αντίστοιχη διάταξη στο πρωτόκολλο της μελέτης. Η αιτία εμφάνισης ανώμαλης φαρμακοκινητικής εικόνας στη συγκεκριμένη γάτα δεν είναι γνωστή.

Δεδομένης της παρόμοιας μεταβλητότητας μεταξύ της μελέτης σε γάτες και της μεγαλύτερης μελέτης βιοϊσοδυναμίας σε σκύλους, κρίθηκε ότι το μικρότερο μέγεθος της μελέτης σε γάτες ενδέχεται να καθιστά τη μελέτη πιο ευάλωτη στις επιδράσεις της ανώμαλης φαρμακοκινητικής εικόνας μιας γάτας. Η αδυναμία κατάδειξης βιοϊσοδυναμίας ενδέχεται να επηρεάστηκε από τον σχεδιασμό της μελέτης (αδυναμία) παρά από την πραγματική απουσία βιοϊσοδυναμίας του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς.

Η κατευθυντήρια γραμμή για τη διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας υποδεικνύει ότι η βιοϊσοδυναμία (με βάση τα *in vivo* δεδομένα) πρέπει να τεκμηριώνεται πάντα βάσει αδιαμφισβήτητων μελετών για κάθε μείζον είδος ζώου στο οποίο αφορά η ένδειξη. Παρά ταύτα, η μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε σκύλους παρέχει διασφαλίσεις ότι η σύνθεση του προϊόντος είναι απίθανο να αποτελεί παράγοντα επίδρασης της βιοδιαθεσιμότητας σε γάτες, δεδομένου ότι τα δισκία 50 mg και 250 mg είναι άμεσα ανάλογα και η βιοϊσοδυναμία καταδείχθηκε επαρκώς σε σκύλους για αμφότερες τις δραστικές ουσίες. Όπως καταδείχθηκε στους σκύλους, τα ευρέως χρησιμοποιούμενα έκδοχα που υπάρχουν στο γενόσημο σκεύασμα δεν επηρεάζουν το ποσοστό ή το βαθμό απορρόφησης της αμοξικιλίνης.

Οι μελέτες διάλυσης που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα κατέδειξαν παρόμοιες εικόνες διάλυσης κατά τη σύγκριση διαφόρων περιεκτικοτήτων του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, γεγονός που παρέχει πρόσθετες διασφαλίσεις σχετικά με τη φαρμακευτική ποιότητα των δισκίων.

Λαμβανομένων υπόψη των προαναφερθέντων, καθώς και των προσπαθειών που πραγματοποιούνται επί του παρόντος για τη μείωση του αριθμού των ζώων που λαμβάνουν μέρος στις μελέτες, η διενέργεια από τον αιτούντα άλλης, μεγαλύτερης μελέτης σε γάτες κρίθηκε μη αναγκαία και αδικαιολόγητη.

Λόγοι για την εισήγηση χορήγησης αδειών κυκλοφορίας

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν γραπτώς, η CVMP απεφάνθη ότι βάσει του κάτω ορίου εμπιστοσύνης της AUC της αμοξικιλίνης, το οποίο είναι ελάχιστα μικρότερο από το προκαθορισμένο χαμηλότερο όριο, δεν υπάρχει σαφής επιστημονική βάση για την τεκμηρίωση σοβαρού κινδύνου για τις γάτες ως πληθυσμό-στόχο. Λαμβάνοντας υπόψη

- τη γνωστή δραστική ουσία και τα έκδοχα
- την ομοιότητα των σκευασμάτων του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς
- την αποδεκτή κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας εντός των αποδεκτών ορίων 0,8-1,25 σε σκύλους με διαφορετικής περιεκτικότητας δισκία
- τις παρόμοιες και ιδιαίτερα ταχείες εικόνες διάλυσης του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς σε τρία διαφορετικά pH

κρίνεται ότι το βάρος της απόδειξης στηρίζει την άποψη ότι τα οφέλη του εν λόγω προϊόντος χορηγούμενου σε γάτες υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων που σχετίζονται με αυτό.

Ως εκ τούτου, η CVMP εισηγείται τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας στο Clavudale 50 mg δισκία για γάτες και σκύλους και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) για το οποίο η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού.