

I priedas

Veterinarinių vaistinių preparatų pavadinimų, farmacinių formų, stiprumų, paskirties gyvūnų rūšių, vartojimo būdų, ir pareiškėjų / rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Austrija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Belgija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Čekija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Danija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Suomija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Prancūzija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Vokietija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Graikija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Vengrija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Islandija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Airija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Liuksemburgas	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Nyderlandai	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Norvegija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Lenkija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Portugalija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	Farmacinė forma	Stiprumas	Paskirties gyvūnų rūšis	Dažnumas ir vartojimo būdas	Rekomenduojama dozė
Slovakija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Ispanija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Švedija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė
Jungtinė Karalystė	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletė	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katės ir šunys	Vartojamas per burną du kartus per parą 5–7 dianas	Standartinė 10 mg amoksicilino ir 2,5 mg klavulano rūgšties/kg kūno svorio dozė

II priedas

Mokslinēs iřvados dēl rinkodaros teisēs suteikimo

Bendra Clavudale 50 mg tablečių katėms ir šunims ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), toliau vadinamų Clavudale 50 mg, mokslinio įvertinimo santrauka

1. Įvadas

Clavudale 50 mg tablečių sudėtyje yra amoksicilino ir klavulano rūgšties santykiu 4:1, taigi 50 mg tabletėje yra 40 mg amoksicilino ir 10 mg klavulano rūgšties. Siūlomos indikacijos apima kačių ir šunų gydymą nuo įvairių ligų, įskaitant gilią ir paviršinę piodermiją, minkštųjų audinių infekcijas, dantų infekcijas, šlapimtakių infekcijas, kvėpavimo takų ligą ir enteritą. Siūloma standartinė dozė – 12,5 mg/kg du kartus per parą 5–7 dienas. Retais atvejais (kai liga sunkiai išgydoma), siūloma dozė – 25 mg/kg du kartus per parą iki 28 dienų.

Clavudale 50 mg rinkodaros teisė buvo suteikta Jungtinėje Karalystėje pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį. Teigiama, kad vaistas yra biologiškai lygiavertis referenciniam preparatui Synulox Palatable Tablets 50 mg, kurį tiekia bendrovė „Pfizer Ltd“ ir kurio rinkodaros teisė Jungtinėje Karalystėje suteikta 1990 m. rugpjūčio 20 d.

Paraiška pateikta susijusioms valstybėms narėms (Austrijai, Belgijai, Čekijai, Danijai, Suomijai, Prancūzijai, Vokietijai, Graikijai, Vengrijai, Islandijai, Airijai, Liuksemburgui, Nyderlandams, Norvegijai, Lenkijai, Portugalijai, Slovakijai, Ispanijai ir Švedijai) pagal savitarpio pripažinimo procedūrą. Taikant procedūrą referencinė valstybė narė ir susijusios valstybės narės nesutarė, ar įrodyta preparato biologinė atitiktis katėms. Dvi susijusios valstybės narės (Nyderlandai ir Švedija) manė, kad katėms gydyti patvirtintas Clavudale 50 mg gali kelti rimtą pavojų gyvūnų sveikatai, nes preparato saugumo ir veiksmingumo įrodymų nepakanka. Todėl šis klausimas perduotas svarstyti CVMP.

CVMP paprašyta pateikti nuomonę dėl susijusių valstybių narių iškeltų abejonių ir padaryti išvadas dėl Clavudale 50 mg naudos ir rizikos santykio.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Šis kreipimasis pagal Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalį pateiktas dėl to, kad pareiškėjas pateikė nepakankamus generinio preparato – Clavudale 50 mg tablečių katėms ir šunims – ir referencinio preparato Synulox Palatable Tablets 50 mg biologinės atitikties katėms įrodymus.

Pareiškėjas atliko dviejų laikotarpių kryžminį biologinės atitikties tyrimą su katėmis *in vivo*. Taip pat buvo atliktas lyginamasis generinio ir referencinio preparatų tirpimo tyrimas *in vitro*. Atliekant biologinės atitikties tyrimą su katėmis *in vivo*, klavulano rūgšties atveju pagrindinių biologinę atitiktį įrodančių farmakokinetinių parametrų geometrinių vidurkių koeficiento 90 % pasikliautinis intervalas tilpo nustatyta priimtino diapazone nuo 0,8 iki 1,25. Tačiau amoksicilino atveju didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir ploto po koncentracijos plazmoje kitimo laiko atžvilgiu kreive (AUC) geometrinių vidurkių koeficiento 90 % pasikliautinio intervalo apatinė riba buvo kiek žemiau priimtino ribos. Iš analizės pašalinus vienos katės, kurios tyrimų duomenis pareiškėjas laikė anomaliniais, duomenis, 90 % pasikliautinis intervalas tilpo priimtino diapazone. Tačiau CVMP manė, kad nedera šalinti rezultatų iš biologinės atitikties analizės, jeigu tai nebuvo numatyta tyrimo protokole. Šios katės anomalinių farmakokinetikos duomenų priežastis nežinoma.

Manoma, kad, turint omeny panašų kačių tyrimo ir didesnės apimties biologinės atitikties tyrimo su šunimis rezultatų variantiškumą, dėl mažesnės kačių tyrimo apimties vienos katės anomaliniai

farmakokinetikos duomenys galėjo turėti didesnę poveikį jo rezultatams. Tyrimo struktūra (galios trūkumas), o ne tikra generinio ir referencinio preparatų biologinė neatitiktis, galėjo turėti įtakos tam, kad nepavyko įrodyti biologinės neatitikties.

Biologinės neatitikties tyrimų atlikimo gairėse nurodyta, kad biologinė neatitiktis (remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis) visada turėtų būti nustatoma remiantis galutiniais tyrimais su kiekviena pagrindine indikacijose nurodyta gyvūnų rūšimi. Vis dėlto iš biologinės neatitikties tyrimo su šunimis rezultatų aiškiai matyti, jog mažai tikėtina, kad preparato formulė turėtų įtakos preparato biologiniam įsisavinamumui skiriant jį katėms, turint omeny, kad 50 mg ir 250 mg tabletės yra tiesiogiai proporcingos sudėties, ir abiejų veikliųjų medžiagų atveju pateikti pakankami biologinės neatitikties šunims įrodymai. Įrodyta, kad šunų atveju plačiai naudojamos pagalbinės medžiagos, esančios generinio vaisto sudėtyje, neturėjo poveikio amoksicilino absorbcijos greičiui ar laipsniui.

Iš pareiškėjo pateiktų tirpimo tyrimų matyti, kad, palyginus skirtingų stiprumų generinį ir referencinį preparatus, gauti panašūs tirpimo duomenys, o tai yra dar vienas tablečių farmacinės kokybės įrodymas.

Atsižvelgiant į pirmiau išdėstytus argumentus bei pastangas sumažinti tyrimuose dalyvaujančių gyvūnų skaičių, nuspręsta, kad prašyti pareiškėjo atlikti kitą, didesnės apimties tyrimą su katėmis nėra nei būtina, nei pateisinama.

Pagrindas rekomendacijai suteikti rinkodaros teises

Apsvarstęs visus raštu pateiktus duomenis, CVMP nusprendė, kad daryti išvadą, jog katėms gresia rimtas pavojus dėl žemesnės amoksicilino AUC pasikliautinojo intervalo ribos, kuri yra vos žemiau nustatytos apatinės ribos, nėra realaus mokslinio pagrindo. Atsižvelgiant į:

- gerai žinomas veikliasis ir pagalbinės medžiagos;
- generinio ir referencinio preparato formulių panašumą;
- pripažintus biologinės neatitikties 0,8–1,25 priimtimumo diapazone, skiriant šunims skirtingo stiprumo tabletes, įrodymus;
- panašaus ir labai greito generinio ir referencinio preparatų tirpimo, esant trimis skirtingoms pH vertėms, duomenis;

manoma, jog, remiantis turimais įrodymais, šio preparato nauda skiriant jį katėms gydyti yra didesnė už jo keliamą riziką.

Todėl CVMP rekomenduoja suteikti Clavudale 50 mg tablečių katėms ir šunims ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.

III priedas

Preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra galutiniai variantai, gauti atlikus koordinavimo grupės procedūrą.