

Príloha I

Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku, druhy zvierat, cesta podania, žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh v členských štátoch

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Dávkovanie a cesta podania	Odporúčané dávkovanie
Rakúsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Belgicko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej 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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej 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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Dávkovanie a cesta podania	Odporúčané dávkovanie
Fínsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Francúzsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Nemecko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Grécko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Dávkovanie a cesta podania	Odporúčané dávkovanie
Maďarsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Island	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5-7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Írsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Luxembursko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Dávkovanie a cesta podania	Odporúčané dávkovanie
Holandsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Nórsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Poľsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej 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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Dávkovanie a cesta podania	Odporúčané dávkovanie
Slovenská 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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Španielsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Švédsko	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti
Spojené kráľovstvo	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	Mačky a psy	Perorálne podávanie, dvakrát denne počas 5 – 7 dní	Štandardný dávkový pomer 10 mg amoxicilínu/2,5 mg kyseliny klavulánovej/kg telesnej hmotnosti

Príloha II

Vedecké závery pre vydanie povolenia na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Clavudale 50 mg tableta pre mačky a psy a súvisiace názvy (*pozri prílohu I*), ďalej sa uvádza ako liek Clavudale 50 mg

1. Úvod

Liek Clavudale 50 mg tablety obsahuje amoxicilín a kyselinu klavulánovú v pomere 4:1, teda 50 mg tableta obsahuje 40 mg amoxicilínu/10 mg kyseliny klavulánovej. K navrhovaným indikáciami patria rôzne ochorenia vrátane hĺbkovej a povrchovej pyodermie, infekcií mäkkého tkaniva, zubných infekcií, infekcií močových ciest, respiračného ochorenia a enteritídy psov a mačiek. Navrhnutý štandardný dávkový pomer je 12,5 mg/kg dvakrát denne počas 5 – 7 dní. V menšine prípadov (refraktérne prípady) je navrhnutý dávkový pomer 25 mg/kg dvakrát denne až po dobu 28 dní.

Liek Clavudale 50 mg bol povolený v Spojenom kráľovstve 8. januára 2010 podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES. Existuje nárok na bioekvivalenciu s referenčným liekom, liekom Synulox Palatable tablety 50 mg, ktorý uviedla na trh spoločnosť Pfizer Ltd. a ktorý je povolený v Spojenom kráľovstve od 20. augusta 1990.

Dotknutým členským štátom (Belgicko, Česká republika, Dánsko, Fínsko, Francúzsko, Grécko, Holandsko, Írsko, Island, Luxembursko, Maďarsko, Nemecko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Rakúsko, Slovenská republika, Španielsko a Švédsko) bola predložená žiadosť v rámci postupu vzájomného uznávania. Počas tohto postupu vznikla nehoda medzi referenčným členským štátom a dotknutými členskými štátmi týkajúca sa dôkazu bioekvivalencie v prípade cieľového druhu mačky. Dva dotknuté členské štáty (Holandsko a Švédsko) usúdili, že povolenie lieku Clavudale 50 mg v prípade mačiek môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre zdravie zvierat, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku sa dostatočne nepreukázali. Záležitosť bola preto predložená výboru CVMP.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko k výhradám, ktoré mali dotknuté členské štáty, a aby vyvodil záver o pomere prínosu a rizika lieku Clavudale 50 mg.

2. Vyhodnotenie predložených údajov

Toto postúpenie veci podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES sa uskutočnilo na základe toho, že žiadateľ uspokojivo nepreukázal bioekvivalenciu medzi generickým liekom, liekom Clavudale 50 mg tableta pre mačky a psy, a referenčným liekom, liekom Synulox Palatable tablety 50 mg v prípade cieľového druhu mačky.

Žiadateľ uskutočnil na mačkách skríženú dvojfázovú štúdiu bioekvivalencie *in vivo*. Uskutočnila sa aj komparatívna štúdia *in vitro* skúmajúca rozpustnosť generického a referenčného lieku. Deväťdesiatpercentný interval spoľahlivosti pre pomer geometrických priemerov kľúčových farmakokinetických parametrov na preukázanie bioekvivalencie v štúdiu bioekvivalencie *in vivo* uskutočnenej na mačkách bol vo vopred definovaných hraniciach prijateľnosti 0,8 až 1,25 pre kyselinu klavulánovú. V prípade amoxicilínu však bola dolná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti pre pomer geometrických priemerov maximálnej koncentrácie v plazme (C_{max}) a oblasť pod krivkou plazmatickej koncentrácie/času (AUC) tesne pod hranicou prijateľnosti. Keď sa z analýzy vylúčili údaje týkajúce sa jednej mačky, ktoré žiadateľ považoval za nepatričné, 90 % interval spoľahlivosti bol v hraniciach prijateľnosti. Výbor CVMP však usúdil, že nebolo vhodné vylúčiť výsledky z analýzy bioekvivalencie, ak

sa takáto možnosť neuvádzala v protokole štúdie. Dôvod anomálneho farmakokinetického profilu v prípade tejto mačky nie je známy.

Usúdilo sa, že pokiaľ ide o podobnú variabilitu pozorovanú v štúdiu na mačkách a v rozsiahlejšej štúdiu bioekvivalencie na psoch, menší rozsah štúdie na mačkách mohol spôsobiť väčšiu citlivosť štúdie na vplyv jednej mačky s anomálnym farmakokinetickým profilom. Neúspešnosť pri dokazovaní bioekvivalencie mohla byť zrejme ovplyvnená skôr rozvrhom štúdie (nedostatočná sila), ako skutočnou biologickou nerovnosťou generického a referenčného lieku.

Z usmernenia pre vedenie štúdií bioekvivalencie vyplýva, že bioekvivalencia (založená na údajoch *in vivo*) má byť vždy založená na presvedčivých štúdiách uskutočnených v prípade každého významného druhu zvierata, pre ktorý sa indikácia požaduje. Štúdia bioekvivalencie na psoch však predstavuje ubezpečenie, že zmes lieku pravdepodobne nie je faktorom ovplyvňujúcim biologickú dostupnosť v prípade mačiek za predpokladu, že 50 mg a 250 mg tablety sú priamo úmerné a bioekvivalencia sa uspokojivo dokázala v prípade psov pre obidve účinné látky. V prípade psov sa preukázalo, že bežne používané pomocné látky prítomné v generickej zmesi neovplyvnili rýchlosť ani rozsah absorpcie amoxicilínu.

V štúdiách rozpustnosti, ktoré predložil žiadateľ, sa dokázali podobné profily rozpúšťania, keď sa porovnávali rôzne sily generického a referenčného lieku, čo poskytuje ďalšie ubezpečenie o farmaceutickej kvalite tabliet.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti, ako aj na súčasné úsilie vynaložené na zníženie počtu zvierat v štúdiách, sa nepovažovalo za nevyhnutné a odôvodnené vyžadovať, aby žiadateľ uskutočnil inú, rozsiahlejšiu štúdiu na mačkách.

Odôvodnenie odporúčenia vydať povolenia na uvedenie na trh

Po posúdení všetkých písomne predložených údajov výbor CVMP dospel k záveru, že nie je dostupný dôsledný vedecký podklad pre vyvodenie záveru o závažnom riziku v prípade cieľového druhu mačky na základe nižšej hranice spoľahlivosti pre AUC amoxicilínu, ktorá je len tesne pod vopred špecifikovanou dolnou hranicou. Vzhľadom na

- dobre známe účinné látky a pomocné látky,
- podobnosť zmesí generického a referenčného lieku,
- akceptovaný dôkaz bioekvivalencie v hraniciach prijateľnosti 0,8 – 1,25 v prípade psov pri rôznych silách tablety,
- podobný a veľmi rýchly profil rozpúšťania generického a referenčného lieku pri troch hodnotách pH,

sa usudzuje, že dôkazy podporujú skutočnosť, že prínosy tohto lieku použitého v prípade mačiek prevyšujú jeho potenciálne riziká.

Výbor CVMP preto odporúča vydanie povolení na uvedenie na trh pre liek Clavudale 50 mg tablety pre mačky a psy a súvisiace názvy (pozri prílohu I) a na tomto základe vypracovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sa uvádzajú v prílohe III.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú konečné verzie, ktoré sa dosiahli počas postupu v koordinačnej skupine.