

## **Dodatek I**

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti veterinarskega zdravila, živalskih vrst, poti uporabe, predlagateljev/imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah**

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Farmacevtska oblika	Jakosti	Živalske vrste	Pogostnost in pot uporabe	Priporočeni odmerki
Avstrija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Belgija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Češka	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Danska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Farmacevtska oblika	Jakosti	Živalske vrste	Pogostnost in pot uporabe	Priporočeni odmerki
Finska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Francija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Nemčija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Grčija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Farmacevtska oblika	Jakosti	Živalske vrste	Pogostnost in pot uporabe	Priporočeni odmerki
Madžarska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Islandija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Irska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Luksemburg	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Farmacevtska oblika	Jakosti	Živalske vrste	Pogostnost in pot uporabe	Priporočeni odmerki
Nizozemska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Norveška	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Poljska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Portugalska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Farmacevtska oblika	Jakosti	Živalske vrste	Pogostnost in pot uporabe	Priporočeni odmerki
Slovaška	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Španija	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Švedska	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase
Združeno kraljestvo	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	Mačke in psi	Peroralna uporaba, dvakrat na dan 5–7 dni	Standardni odmerki 10 mg amoksicilina/2,5 mg klavulanske kisline/kg telesne mase

## **Dodatek II**

### **Znanstveni zaključki za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom**

# **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs in povezanih imen (glejte Dodatek I), v nadaljevanju „zdravilo Clavudale 50 mg“**

## **1. Uvod**

Tablete zdravila Clavudale 50 mg vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino v razmerju 4 : 1, kar pomeni, da 50-miligramskata tableta vsebuje 40 mg amoksicilina in 10 mg klavulanske kisline. Predlagane indikacije so različne bolezni ter vključujejo globoko in površinsko piodermo, okužbe mehkega tkiva, zobne okužbe, okužbe sečil, dihalno bolezen in enteritis pri psih in mačkah. Predlagani standardni odmerek je 12,5 mg/kg dvakrat na dan 5–7 dni. V manjšem številu primerov (neodzivni primeri) je predlagan odmerek 25 mg/kg dvakrat na dan do 28 dni.

Zdravilo Clavudale 50 mg je bilo v Združenem kraljestvu odobreno dne 8. januarja 2010 v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES. Zagotovljeno je, da je zdravilo biološko enakovredno referenčnemu zdravilu Synulox Palatable Tablets 50 mg, ki ga trži družba Pfizer Ltd in je v Združenem kraljestvu odobreno od 20. avgusta 1990.

V skladu s postopkom medsebojnega priznavanja je bila vloga predložena zadevnim državam članicam (Avstrija, Belgija, Češka, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Islandija, Irska, Luksemburg, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Slovaška, Španija in Švedska). Med postopkom je prišlo do nesoglasja med referenčno državo članico in zadevnimi državami članicami glede dokazovanja biološke enakovrednosti pri ciljni živalski vrsti mačk. Dve zadevni državi članici (Nizozemska in Švedska) sta menili, da bi lahko odobritev zdravila Clavudale 50 mg pri mačkah predstavljala morebitno resno tveganje za zdravje živali, saj varnost in učinkovitost zdravila nista bili ustrezno dokazani. Zato je bila zadeva napotena na CVMP.

CVMP je bil naprošen, da poda mnenje v zvezi z zadržki, ki so jih izrazile zadevne države članice, in sprejme sklep glede razmerja med tveganji in koristmi za zdravilo Clavudale 50 mg.

## **2. Vrednotenje predloženih podatkov**

Napotitev v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES je bila sprožena na osnovi dejstva, da predlagatelj ni ustrezno dokazal biološke enakovrednosti med generičnim zdravilom Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs in referenčnim zdravilom Synulox Palatable Tablets 50 mg pri ciljni živalski vrsti mačk.

Predlagatelj je pri mačkah izvedel navzkrižno študijo *in vivo* biološke enakovrednosti v dveh obdobjih. Izvedena je bila tudi primerjalna študija raztapljanja *in vitro* med generičnim in referenčnim zdravilom. Pri študiji biološke enakovrednosti *in vivo*, ki je bila izvedena pri mačkah, je bil 90-odstotni interval zaupanja kvocientov geometrijskih povprečij ključnih farmakokinetičnih parametrov za dokazovanje biološke enakovrednosti v predhodno opredeljenih mejah sprejemljivosti med 0,8 do 1,25 za klavulansko kislino. Vendar pa je bila v primeru amoksicilina spodnja meja 90-odstotnega intervala zaupanja za kvocienente geometrijskih povprečij za največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) in območje pod krivuljo koncentracija v plazmi/čas (AUC) nekoliko pod mejo sprejemljivosti. Ko so bili podatki, ki so bili pridobljeni pri določeni mački in za katere je predlagatelj menil, da odstopajo, izključeni iz analize, je 90-odstotni interval zaupanja padel znotraj meja sprejemljivosti. Vendar pa je CVMP menil, da je



izključevanje rezultatov iz analize biološke enakovrednosti neprimerno, če to ni opredeljeno v protokolu študije. Vzrok za neobičajni farmakokinetični profil pri tej mački ni znan.

Glede na to da je bila med študijo pri mačkah in večjo študijo biološke enakovrednosti pri psih opažena podobna variabilnost, se je štelo, da je študija pri mačkah zaradi manjšega obsega bolj občutljiva za učinke pri eni mački z neobičajnim farmakokinetičnim profilom. Neuspešnost pri dokazovanju biološke enakovrednosti je tako lahko posledica načrta študije (nezadostna moč) in ne resnične biološke neenakovrednosti generičnega in referenčnega zdravila.

Smernica o izvajanju študij biološke enakovrednosti navaja, da je treba biološko enakovrednost (na podlagi podatkov *in vivo*) vedno dokazati na podlagi prepričljivih študij pri vseh pomembnejših živalskih vrstah za vse predložene indikacije. Vendar pa študija biološke enakovrednosti pri psih zagotavlja, da formulacija zdravila verjetno ne vpliva na biološko razpoložljivost pri mačkah, glede na to, da so 50-miligramske in 250-miligramske tablete neposredno sorazmerne in je bila pri psih biološka enakovrednost ustrezno dokazana za obe zdravilni učinkovini. Dokazano je bilo, da pri psih pogosto rabljene pomožne snovi, ki so bile uporabljene v generični formulaciji, niso vplivale na hitrost ali obseg absorpcije amoksicilina.

Študije raztapljanja, ki jih je predložil predlagatelj, so pokazale podoben profil raztapljanja pri primerjavi različnih jakosti generičnega in referenčnega zdravila, kar še dodatno potrjuje farmacevtsko kakovost tablet.

Glede na navedeno in trenutna prizadevanja za zmanjšanje števila živali, ki sodelujejo v študijah, se je zahteva, da predlagatelj izvede še eno, večjo študijo pri mačkah, štela kot nepotrebna in neupravičena.

## **Podlaga za priporočilo za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom**

Ob upoštevanju vseh podatkov, predloženih v pisni obliki, je CVMP sklenil, da nižja meja zaupanja za AUC amoksicilina, ki je bila nekoliko pod predhodno določeno spodnjo mejo, ne predstavlja trdne znanstvene podlage za sklepanje o resnem tveganju pri ciljni vrsti mačk. Ob upoštevanju:

- dobro znanih zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi;
- podobnosti formulacij generičnega in referenčnega zdravila;
- dokazane biološke enakovrednosti v intervalu meja sprejemljivosti 0,8–1,25 pri psih z različnimi jakostmi tablet;
- podobnega in zelo hitrega profila raztapljanja generičnega in referenčnega zdravila pri treh vrednostih pH;

se šteje, da teža dokazov podpira trditev, da koristi zdravila pri uporabi pri mačkah odtehtajo z njim povezana morebitna tveganja.

Zato CVMP priporoča odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs in povezanimi imeni (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

## **Dodatek III**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo**

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku usklajevalne skupine.