

I lisa

Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, taotlejate/ müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Austria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Belgia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Tšehhi Vabariik	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Taani	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Soome	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Prantsusmaa	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Saksamaa	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Kreeka	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Ungari	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Island	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Iirimaa	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Luksemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Madalmaad	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Norra	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Poola	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliik	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Slovaki Vabariik	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Hispaania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Rootsi	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta
Ühendkuningriik	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kassid ja koerad	Suukaudne, kaks korda ööpäevas 5-7 päeva	Standardannus 10 mg amoksitsilliini / 2,5 mg klavulaanhapet kehamassi kg kohta

II lisa

Müügiloa andmise teaduslikud järeldused

Kassidele ja koertele ette nähtud Clavudale 50 mg tablettide ja sarnaste nimetuste (vt I lisa), edaspidi „Clavudale 50 mg“, teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Clavudale 50 mg tabletid sisaldavad amoksitsilliini ja klavulaanhapet suhtes 4:1, seega sisaldab 50 mg tablett 40 mg amoksitsilliini ja 10 mg klavulaanhapet. Esitatud näidustused hõlmavad koerte ja kasside mitmeid haigusi, sealhulgas süva- ja pindmine püodermia, pehmekudede infektsioonid, dentaalinfektsioonid, kuseteede infektsioonid, hingamisteede haigused ja enteriit. Kavandatud standardannus on 12,5 mg kehamassi kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas 5–7 päeva jooksul. Harvadel juhtudel (ravile allumatutel juhtudel) kavandatakse kasutada annust 25 mg kehamassi kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas kuni 28 päeva jooksul.

Ravimi Clavudale 50 mg müügiluba anti Ühendkuningriigis 8. jaanuaril 2010 vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõikele 1. Väideti, et ravim on bioekvivalentne võrdlusravimiga, Synulox Palatable 50 mg tablettidega, mida turustab Pfizer Ltd ja mille müügiluba anti Ühendkuningriigis 20. augustil 1990.

Asjaomastele liikmesriikidele (Austria, Belgia, Hispaania, Iirimaa, Island, Kreeka, Luksemburg, Madalmaad, Norra, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Rootsi, Saksamaa, Slovaki Vabariik, Soome, Taani, Tšehhi Vabariik ja Ungari) esitati vastastikuse tunnustamise menetluse raames taotlus. Menetluse käigus tekkis viiteliikmesriigi ja asjaomaste liikmesriikide vahel lahkarvamus bioekvivalentsuse tõendamise osas kassidel. Kaks asjaomast liikmesriiki (Madalmaad ja Rootsi) leidsid, et müügiloa andmine Clavudale 50 mg kasutamiseks kassidel võib ohustada looma tervist, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole piisavalt tõendatud. Seetõttu tehti esildis veterinaarravimite komiteele.

Veterinaarravimite komiteel paluti esitada arvamus asjaomaste liikmesriikide tõstatatud probleemide kohta ja teha järeldused Clavudale 50 mg kasulikkuse ja riski suhte kohta.

2. Esitatud andmete hindamine

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohase esildise aluseks oli asjaolu, et taotleja ei olnud piisavalt tõendanud geneerilise ravimi, kassidele ja koertele ette nähtud Clavudale 50 mg tablettide ja võrdlusravimi Synulox Palatable 50 mg tablettide bioekvivalentsust kassidel.

Taotleja oli teinud kaheperioodilise *in vivo* bioekvivalentsuse ristuuringu kassidel. Peale selle tehti geneerilise ja võrdlusravimi võrdlev *in vitro* lahustuvusuuring. Kassidel tehtud *in vivo* bioekvivalentsusuuringus oli klavulaanhappe bioekvivalentsuse tõendamiseks kasutatud kesksete farmakokineetiliste näitajate, geomeetriliste keskmiste suhte 90% usaldusvahemik eelmääratud aktsepteerimispiirides 0,8 - 1,25. Amoksitsilliini korral oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja plasmakontsentratsiooni/aja kõveraalse pindala (AUC) geomeetriliste keskmiste suhte 90% usaldusvahemiku alumine piir veidi alla aktsepteerimispiiri. Kui analüüsist jäeti välja ühe kassi andmed, mida taotleja pidas ekslikeks andmeteks, oli 90% usaldusvahemik aktsepteerimispiirides. Veterinaarravimite komitee pidas aga bioekvivalentsuse analüüsist tulemuste väljajätmist nõuete rikkumiseks, kui sellekohast tingimust uuringuprotokollis ei olnud. Anomaalia põhjus nimetatud kassi farmakokineetilises profiilis ei ole teada.

Veterinaarravimite komitee leidis, et arvestades kassidel tehtud uuringus ja koertel tehtud suuremas bioekvivalentsusuuringus täheldatud sarnast varieeruvust, võis kassidel tehtud uuringu ühe kassi, kelle farmakokineetilises profiilis esines anomaalia, tulemuste mõjude suhtes tundlikumaks muuta uuringu väiksus. Asjaolu, et bioekvivalentsust ei suudetud tõendada, võis pigem põhjustada uuringu ülesehitus (uuringu väiksus) kui geneerilise ja võrdlusravimi tõeline bioekvivalentsuse puudumine.

Bioekvivalentsusuuringute suunise kohaselt tuleb bioekvivalentsus alati tuvastada (*in vivo* andmete põhjal) veenvate uuringute põhjal, mis on tehtud igal peamisel loomaliigil, kellele on ravim näidustatud. Sellele vaatamata kinnitab koertel tehtud bioekvivalentsusuuring, et kassidel biosaadavust mõjutav tegur ei ole tõenäoliselt ravimi koostis, sest 50 mg ja 250 mg tabletid on otseselt proportsionaalsed ja koertel tõendati bioekvivalentsus rahuldavalt mõlema toimeaine korral. Näidati, et geneerilise ravimi koostises sageli kasutatavad abiained ei mõjutanud koertel amoksitsilliini imendumise kiirust ega ulatust.

Taotleja esitatud lahustuvusuuringud näitasid, et geneerilise ja võrdlusravimi eri tugevuste võrdlemisel oli lahustuvus sarnane, mis kinnitab veelgi tablettide farmatseutilist kvaliteeti.

Arvestades eespool öeldut ja praegust suundumust kasutada vähem katseloomi, ei peetud vajalikuks ja õigustatuks nõuda taotlejalt veel ühe suurema uuringu tegemist kassidel.

Müügiloa andmise soovitusel alused

Olles läbi vaadanud kõik kirjalikult esitatud andmed, jõudis veterinaarravimite komitee järeldusele, et puudub range teaduslik alus, mille põhjal järeldada, et amoksitsilliini kõveraalse pindala alumise usalduspiiri põhjal, mis oli ainult veidi alla eelmääratud alumise piiri, oleks ravim kassidele ohtlik.

Võttes arvesse, et

- ravim sisaldab tuntud toimeaineid ja abiaineid;
- geneerilise ja võrdlusravimi koostis on sarnane;
- koertel on aktsepteeritav bioekvivalentsus tõendatud teise tugevusega tablettidega uuringus, mille usaldusvahemik oli aktsepteerimispiirides 0,8 - 1,25;
- geneerilise ja võrdlusravimi lahustuvus kolmel pH-väärtusel on sarnane ja väga kiire,

otsustas veterinaarravimite komitee, et tõendite kaalukus toetab asjaolu, et ravimi kasulikkus kassidele on suurem kui võimalikud riskid.

Seetõttu soovib veterinaarravimite komitee anda müügiloa kassidele ja koertele ette nähtud Clavudale 50 mg tablettidele ja sarnastele nimetustele (vt I lisa), mille ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplik versioon.