

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä, hakijasta ja myyntiluvan haltijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Annostus ja antotapa	Suositeltu annos
Alankomaat	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Belgia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Espanja	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Irlanti	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Annostus ja antotapa	Suosittelun annos
Islanti	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Itävalta	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Kreikka	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Luxemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Annostus ja antotapa	Suositeltu annos
Norja	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Portugali	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Puola	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Annostus ja antotapa	Suosittelun annos
Ranska	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliiniä / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Ruotsi	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliiniä / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Saksa	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliiniä / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Annostus ja antotapa	Suosittelun annos
Slovakia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Suomi	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Tanska	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Tšekki	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	Lääkemuoto	Vahvuudet	Kohde- eläinlajit	Annostus ja antotapa	Suositeltu annos
Unkari	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti
Yhdistynyt kuningaskunta	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletti	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kissa ja koira	Suun kautta, kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan	Vakioannos 10 mg amoksisilliinia / 2,5 mg klavulaanihappo a painokiloa kohti

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset myyntiluvan myöntämiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs ja muita kauppanimiä (ks. liite I), jäljempänä Clavudale 50 mg

1. Johdanto

Clavudale 50 mg -tabletit sisältävät amoksisilliinia ja klavulaanihappoa suhteessa 4:1, eli 50 mg:n tabletti sisältää 40 mg amoksisilliinia ja 10 mg klavulaanihappoa. Ehdotettuihin käyttöaiheisiin kuuluu monia koirien ja kissojen sairauksia, kuten syvä ja pinnallinen märkäinen ihotulehdus, pehmytkudosinfektiot, hampaiden infektiot, virtsatieinfektiot, hengitystiesairaudet sekä suolitulehdus. Ehdotettu vakioannos on 12,5 mg painokiloa kohti kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan. Joissakin tapauksissa (hoitoon vastaamattomat tapaukset) ehdotettu annos on 25 mg painokiloa kohti kahdesti päivässä enintään 28 päivän ajan.

Clavudale 50 mg hyväksyttiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa 8. tammikuuta 2010 direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan nojalla. Valmisteen on osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen viitevalmisteen (Synulox Palatable Tablets 50 mg) kanssa. Sitä markkinoi Pfizer Ltd. ja se on hyväksytty Yhdistyneessä kuningaskunnassa 20. elokuuta 1990.

Hakemus toimitettiin asiaan osallisiin jäsenvaltioihin (Alankomaat, Belgia, Espanja, Irlanti, Islanti, Itävalta, Kreikka, Luxemburg, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Suomi, Tanska, Tšekki ja Unkari) keskinäisen tunnustamisen menettelyssä. Menettelyn aikana viitejäsenvaltion ja asiaan osallisten jäsenvaltioiden välillä oli erimielisyyksiä, jotka koskivat biologisen samanarvoisuuden osoittamista kohde-eläinlaji kissan osalta. Kaksi asiaan osallista jäsenvaltiota (Alankomaat ja Ruotsi) katsoi, että myyntiluvan myöntämisestä Clavudale 50 mg -valmisteele kissoja varten voi aiheutua mahdollinen vakava riski eläinten terveydelle, koska valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ollut osoitettu riittävästi. Tämän vuoksi asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsittelyyn.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto asiaan osallisten jäsenvaltioiden ilmaisemista huolenaiheista ja arvioimaan Clavudale 50 mg -valmisteen hyöty-riskisuhde.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukainen menettely aloitettiin sen vuoksi, ettei hakija ollut osoittanut rinnakkaisvalmisteen (Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs) ja viitevalmisteen (Synulox Palatable Tablets 50 mg) välistä biologista samanarvoisuutta riittävästi kissojen osalta.

Hakija oli tehnyt kaksi tutkimusjaksoa käsittävän vaihtovuoroisen *in vivo* -tutkimuksen biologisesta samanarvoisuudesta kissoilla. Lisäksi rinnakkais- ja viitevalmisteen välillä tehtiin vertaileva *in vitro* -liukenemistutkimus. Kissoilla tehdyssä biologista samanarvoisuutta käsittelevässä *in vivo* -tutkimuksessa 90 prosentin luottamusväli, joka koskee keskeisten farmakokineettisten parametrien geometrinen keskiarvojen suhdetta biologisen samanarvoisuuden osoittamisessa, oli klavulaanihapon osalta ennalta määritettyjen hyväksyttävyyssrajojen (0,8–1,25) mukainen. Amoksisilliinin osalta plasman huippupitoisuuden (C_{max}) ja plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) geometrinen keskiarvojen suhdetta koskevan 90 prosentin luottamusvälin alaraja jäi kuitenkin aivan hyväksymisrajan alle. Kun analyysistä poistettiin tiedot yhdestä kissasta, jota hakija piti vieraana havaintona, 90 prosentin luottamusväli pysyi hyväksymisrajojen sisällä. Eläinlääkekomitea kuitenkin katsoi, että tulosten poistaminen biologisen samanarvoisuuden analyysistä oli epäasianmukaista, jos tätä koskevaa määräystä ei ollut ilmoitettu tutkimussuunnitelmassa. Syytä tämän kissan poikkeavaan farmakokineettiseen profiiliin ei tiedetä.

Kissatutkimuksen ja laajemman biologista samanarvoisuutta käsittelevän koiratutkimuksen välillä oli havaittu samanlaista vaihtelua, joten katsottiin, että koska kissatutkimus oli suppeampi, yhden kissan poikkeava farmakokineettinen profiili on voinut vaikuttaa siihen voimakkaammin. Biologisen samanarvoisuuden osoittamisen epäonnistumiseen on voinut vaikuttaa myös tutkimuksen rakenne (testin voiman puute) rinnakkais- ja viitevalmisteiden välisen biologisen samanarvoisuuden varsinaista puuttumista enemmän.

Biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia koskevan ohjeiston mukaisesti biologinen samanarvoisuus (perustuen *in vivo* -tietoihin) on aina määritettävä todistusvoimaisten tutkimusten avulla kullekin pääasialliselle kohde-eläinlajille, jota koskeviin käyttöaiheisiin valmisteelle haetaan myyntilupaa. Tästä huolimatta koirilla tehty biologisen samanarvoisuuden tutkimus antaa lisänäyttöä siitä, että valmisteen koostumus ei todennäköisesti ole lääkevalmisteen hyötyosuuteen kissoissa vaikuttava tekijä, koska 50 mg:n ja 250 mg:n tabletit ovat suoraan verrannollisia ja koska biologinen samanarvoisuus koirilla voitiin osoittaa hyväksyttävästi molempien vaikuttavien aineiden osalta. Koirien osalta osoitettiin, että rinnakkaisvalmisteen sisältämät yleisesti käytössä olevat apuaineet eivät vaikuttaneet amoksisilliinin imeytymisen nopeuteen tai määrään.

Hakijan esittämät liukenemistutkimukset osoittivat, että liukenemisprofiilit ovat samanlaiset vertailtaessa rinnakkais- ja viitevalmisteiden eri vahvuuksia. Tämä antaa lisänäyttöä tablettien farmaseuttisesta laadusta.

Edellä esitetyn perusteella ja ottaen huomioon pyrkimykset vähentää tutkimuksiin osallistuvien eläinten määrää toisen kissoilla tehtävän laajemman tutkimuksen edellyttämistä hakijalta pidettiin tarpeettomana ja perusteettomana.

Perusteet myyntilupien myöntämistä koskevalle suositukselle

Arvioituaan kaikki kirjallisesti toimitetut tiedot eläinlääkekomitea päätti, ettei ole riittävää tieteellistä perustetta olettaa, että valmisteesta aiheutuisi kissoille vakava riski amoksisilliinin AUC-arvon alemman luottamusrajan perusteella, sillä se oli vain hieman ennalta määritetyn alarajan alapuolella. Ottaen huomioon, että

- vaikuttavat aineet ja apuaineet tunnetaan hyvin
- rinnakkais- ja viitevalmisteiden koostumukset ovat samankaltaisia
- biologinen samanarvoisuus oli osoitettu hyväksyttävästi hyväksymisrajojen 0,8–1,25 mukaisesti koirien hoidossa eri vahvuisilla tableteilla
- rinnakkais- ja viitevalmisteiden liukenemisprofiilit ovat samanlaiset ja hyvin nopeat kolmen pH:n perusteella,

todistusnäytön katsotaan tukevan sitä, että tämän valmisteen hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat kissojen hoidossa.

Näin ollen eläinlääkekomitea suosittelee myyntilupien myöntämistä Clavudale 50 mg tablets for cats and dogs -valmisteelle ja muille kaupanmille (ks. liite I), joita koskevat valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteet esitetään liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Voimassa oleva valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.