

I. melléklet

Megnevezések, gyógyszerforma, az állatgyógyászati készítmény hatáserőssége, állatfajok, alkalmazási mód, a kérelmező / a forgalomba hozatali engedély jogosultjának listája a tagállamokban

EU/EGT-tagállam	Kérelmező/A forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Ausztria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5-7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Belgium	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5-7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Cseh Köztársaság	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5-7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Dánia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5-7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm

EU/EGT-tagállam	Kérelmező/A forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Egyesült Királyság	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5–7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Finnország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5–7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Franciaország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5–7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Görögország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5–7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm

EU/EGT-tagállam	Kérelmező/A forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Hollandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Írország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Izland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Lengyelország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm

EU/EGT-tagállam	Kérelmező/A forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Luxemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Magyarország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Németország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Norvégia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm

EU/EGT-tagállam	Kérelmező/A forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Állatfaj	Alkalmazás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Portugália	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Spanyolország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Svédország	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm
Szlovákia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletta	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Macska és kutya	Belsőleges alkalmazás, naponta kétszer 5- 7 napig	A szokványos adag 10 mg amoxicillin/ 2,5 mg klavulánsav/ testtömegkilogramm

II. melléklet

A forgalomba hozatali engedély kiadására vonatkozó tudományos következtetések

A macskáknek és kutyáknek szánt Clavudale 50 mg tabletta és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet), a továbbiakban „Clavudale 50 mg” tudományos értékelésének átfogó összegzése

1. Bevezetés

A „Clavudale 50 mg” tabletta 4:1 arányban tartalmaz amoxicillint és klavulánsavat, így az 50 mg-os tablettában 40 mg amoxicillin/10 mg klavulánsav található. A javasolt javallatok különféle betegségekre vonatkoznak, beleértve a kutyáknál és macskáknál előforduló, mély és felületes bőrgennyedést, lágyrészfertőzéseket, fogfertőzéseket, húgyúti fertőzéseket, légúti betegséget és bélgyulladást. A javasolt szokványos adag naponta kétszer 12,5 mg/kg 5–7 napon át. Az esetek kisebb részénél (kezelésre nem reagáló esetek) a javasolt adag naponta kétszer 25 mg/kg, legfeljebb 28 napig adva.

A „Clavudale 50 mg” tablettát az Egyesült Királyságban 2010. január 8-án engedélyezték a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján. A kérelem szerint a referenciakészítménnyel, a Pfizer Ltd. által forgalmazott és az Egyesült Királyságban 1990. augusztus 20. óta engedéllyel rendelkező Synulox Palatable 50 mg tablettával biológiai egyenértékűség áll fenn.

A kérelmet az érintett tagállamoknak (Ausztria, Belgium, Cseh Köztársaság, Dánia, Finnország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Izland, Írország, Lengyelország, Luxemburg, Németország, Norvégia, Magyarország, Portugália, Spanyolország, Svédország és Szlovákia) a kölcsönös elismerési eljárás keretében nyújtották be. Az eljárás során a referencia-tagállam és az érintett tagállamok között nézeteltérés támadt a biológiai egyenértékűség macska célállatfajnál történő igazolása terén. Két érintett tagállam (Hollandia és Svédország) úgy vélte, hogy a Clavudale 50 mg macskáknál végzett alkalmazásra történő engedélyezése komoly kockázatot jelenthet az állatok egészségére, mivel a készítmény biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták kielégítően. Ezért az ügyet az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) elé terjesztették.

A CVMP-t felkérték, hogy véleményezze az érintett tagállamok által felvetett aggályokat, és döntsön a Clavudale 50 mg előny-kockázat profiljáról.

2. A benyújtott adatok értékelése

A 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést annak alapján nyújtották be, hogy a kérelmező nem igazolta kielégítően a generikus készítmény, a macskáknek és kutyáknek szánt Clavudale 50 mg tabletta, illetve a referenciakészítmény, a Synulox Palatable 50 mg tabletta macska célállatfajnál fennálló biológiai egyenértékűségét.

A kérelmező egy kétszakaszos, keresztezett *in vivo* biológiai egyenértékűségi vizsgálatot végzett macskáknál. Ezenfelül egy *in vitro* oldódási vizsgálat készült, amely a generikus és a referenciakészítményt hasonlította össze. A macskáknál végzett *in vivo* biológiai egyenértékűségi vizsgálatban a biológiai egyenértékűség igazolását szolgáló, döntő farmakokinetikai paraméterek geometriai átlagának arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum a klavulánsavra nézve előre meghatározott elfogadási korlátok, azaz 0,8 és 1,25 közé esett. Ami azonban az amoxicillint illeti, a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) és az idő függvényében ábrázolt plazmakoncentráció görbéje alatti terület (AUC) geometriai átlagainak arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum alsó határa valamivel az elfogadási korlát alá esett. Ha a kérelmező által kiugró értéknek ítélt, egy bizonyos macskától származó adatokat kizárták az elemzésből, a 90%-os konfidenciaintervallum az elfogadási

korlátok közé esett. A CVMP mindazonáltal úgy ítélte meg, hogy a biológiai egyenértékűségi elemzésből helytelen volt eredményeket kizárni, amennyiben a vizsgálati terv nem tartalmazott erre vonatkozó előírásokat. Nem ismert, mi az oka az e macskánál kapott ellentmondásos farmakokinetikai profilnak.

Úgy ítélték meg, hogy mivel a macskákra vonatkozó vizsgálatban és a nagyobb, kutyákra vonatkozó biológiai egyenértékűségi vizsgálatban hasonló változékonyság mutatkozott, a macskákon végzett vizsgálat kisebb mérete érzékenyebbé tette a vizsgálatot az egyetlen ellentmondásos farmakokinetikai profilú macska okozta hatásokra. A biológiai egyenértékűség igazolásának elmaradását sokkal inkább befolyásolhatta a vizsgálat elrendezése (a próba elégtelen ereje), mint a generikus és a referenciakészítmény biológiai egyenértékűségének tényleges hiánya.

A biológiai egyenértékűségi vizsgálatok elvégzéséről szóló iránymutatásban szerepel, hogy a biológiai egyenértékűséget (*in vivo* adatok alapján) minden esetben meggyőző vizsgálatok alapján kell megállapítani a kérelmezett javallatok tárgyát képező összes jelentősebb állatfajra nézve. A kutyákon végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálat mindazonáltal megnyugtató adatokkal szolgál a tekintetben, hogy valószínűtlen, hogy a termék formulálása hozzájárul a macskáknál fennálló biológiai hasznosulás befolyásolásához, mivel az 50 mg-os és 250 mg-os tabletták egyenes arányosságot mutatnak, és kutyák esetében mindkét hatóanyagra nézve kielégítően igazolták a biológiai egyenértékűséget. Kutyáknál igazolást nyert, hogy a generikus formulában megtalálható, gyakran alkalmazott segédanyagok nem voltak hatással az amoxicillin felszívódásának ütemére, sem annak mértékére.

A kérelmező által ismertetett oldódási vizsgálatok hasonló oldódási profilokat igazoltak a generikus és a referenciakészítmény különböző hatásereőségeinek összehasonlításakor, ami további biztosítékot jelent a tabletták gyógyszerészeti minőségét illetően.

A fentieket, valamint a vizsgálatokban részt vevő állatok számának csökkentésére irányuló jelenlegi törekvéseket figyelembe véve szükségtelennek és indokolatlannak ítélték, hogy a kérelmezőt felkérjék egy macskákra irányuló másik, nagyobb vizsgálat elvégzésére.

A forgalomba hozatali engedélyek kiadására irányuló javaslat indokolása

Az írásban benyújtott adatok összességének mérlegelését követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy nincs szigorú tudományos alapja annak a következtetésnek, hogy az amoxicillin AUC-értékre vonatkozó alacsonyabb, alig az előre meghatározott alsó korlát alá eső konfidenciaintervalluma alapján a macska célállatfajnál súlyos kockázat állna fenn. Tekintettel arra, hogy

- a hatóanyagok és segédanyagok jól ismertek;
- a generikus és a referenciakészítmény formulálása hasonló;
- egy eltérő hatásereőségű tablettánál kutyák esetében a 0,8–1,25 elfogadási korlátok között elfogadhatóan igazolták a biológiai egyenértékűséget;
- a generikus és a referenciakészítmény három pH-értéken vizsgált oldódási profilja hasonló és igen gyors;

úgy ítélték meg, hogy a bizonyítékok összessége alátámasztja, hogy e termék előnyei macskáknál alkalmazva meghaladják a potenciális kockázatokat.

A CVMP ezért a macskáknak és kutyáknak szánt Clavudale 50 mg tablettára és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek kiadását javasolja, amelyekre nézve a

készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III. melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás

A készítmény jellemzőinek érvényes összefoglalója, valamint az érvényes címkeszöveg és használati utasítás a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változat.