

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu un pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs/Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Austrija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Beļģija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Čehijas Republika	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Dānija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs/Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Somija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Francija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Vācija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Grieķija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs/Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Ungārija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Islande	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Īrija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Luksemburga	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs/Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Nīderlande	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Norvēģija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Polija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Portugāle	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5-7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas

Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs/Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids	Ieteicamā deva
Slovākija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Spānija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Zviedrija	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas
Apvienotā Karaliste	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletes	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai divreiz dienā 5–7 dienas	Standarta deva ir 10 mg amoksicilīna/2,5 mg klavulānskābes/kg ķermeņa masas

II pielikums

Zinātniskie secinājumi reģistrācijas apliecības izsniegšanai

Clavudale 50 mg tablešu kaķiem un suņiem un sinonīmisku nosaukumu zāļu (*skatīt I pielikumu*), kas turpmāk dēvētas par *Clavudale 50 mg*, zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Clavudale 50 mg tabletes satur amoksicilīnu un klavulānskābi attiecībā 4:1, tādējādi 50 mg tabletes satur 40 mg amoksicilīna/10 mg klavulānskābes. Ierosinātās indikācijas ir vairākas slimības, kas ietver dziļo un virspusējo piodermiju, mīksto audu infekcijas, zobu infekcijas, urīnceļu infekcijas, elpceļu slimības un enterītu suņiem un kaķiem. Ierosinātā standarta deva ir 12,5 mg/kg divreiz dienā 5–7 dienas. Nelielā daļā (rezistentu) gadījumu ierosinātā deva ir 25 mg/kg divreiz dienā līdz 28 dienām ilgi.

Clavudale 50 mg Apvienotajā Karalistē reģistrēja 2010. gada 8. janvārī saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu. Bioekvivalence tiek pamatota ar atsaucēs zālēm, *Synulox 50 mg* tabletēm iekšķīgai lietošanai, ko tirgū laiž *Pfizer Ltd* un kas Apvienotajā Karalistē ir reģistrētas kopš 1990. gada 20. augusta.

Pieteikumu iesniedza iesaistītajās dalībvalstīs (Austrijā, Beļģijā, Čehijas Republikā, Dānijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Islandē, Īrijā, Luksemburgā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Portugālē, Slovākijā, Spānijā un Zviedrijā) savstarpējās atzišanas procedūras ietvaros. Procedūras laikā radās domstarpības starp atsaucēs dalībvalsti un iesaistītajām dalībvalstīm par bioekvivalences pierādīšanu kaķu mērķa sugām. Divas iesaistītās dalībvalstis (Nīderlande un Zviedrija) uzskatīja, ka *Clavudale 50 mg* reģistrācija kaķiem var izraisīt nopietnu risku dzīvnieku veselībai, jo preparāta drošums un efektivitāte nav pietiekami pierādīta. Tāpēc lietu nodeva *CVMP*.

CVMP tika izteikts lūgums sniegt atzinumu par iesaistīto dalībvalstu izteiktajām bažām un secinājumu par *Clavudale 50 mg* ieguvuma/riska attiecību.

2. Iesniegto datu novērtējums

Šī pārskatīšanas procedūra saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu tika veikta, pamatojoties uz to, ka pieteikuma iesniedzējs nebija kaķu mērķa sugām apmierinošā veidā pierādījis bioekvivalenci starp ģenērisko preparātu, *Clavudale 50 mg* tabletēm kaķiem un suņiem, un atsaucēs līdzekli *Synulox 50 mg* tabletēm iekšķīgai lietošanai.

Pieteikuma iesniedzējs bija veicis divu periodu krustenisku *in vivo* bioekvivalences pētījumu kaķiem. Turklāt bija veikts salīdzinošs *in vitro* šķīdības pētījums, salīdzinot ģenērisko un atsaucēs līdzekli. *In vivo* bioekvivalences pētījumā, kas veikts kaķiem, 90 % ticamības intervāls pivotālo farmakokinētisko parametru ģeometrisko vidējo rādītāju attiecībai bioekvivalences pierādīšanai atbilda iepriekš noteiktām pieņemamības diapazonam no 0,8 līdz 1,25 klavulānskābei. Tomēr amoksicilīnam 90 % ticamības intervāla apakšējā robeža ģeometrisko vidējo rādītāju attiecībai maksimālai koncentrācijai plazmā (C_{max}) un laukumam zem koncentrācijas plazmā/laika līknes (AUC) bija tieši zem pieņemamības robežas. Kad no analīzes izslēdza datus par vienu konkrētu kaķi, ko pieteikuma iesniedzējs uzskatīja par izņēmuma gadījumu, 90 % ticamības intervāls atbilda pieņemamības diapazonam. Tomēr *CVMP* uzskatīja, ka nav pieļaujams izslēgt rezultātus no bioekvivalences analīzes, ja pētījuma protokolā tam nav sniegti īpaši priekšnoteikumi. Patoloģisku farmakokinētisko īpašību iemesls šim kaķim nav zināms.

Uzskatīja par iespējamu, ka, ņemot vērā līdzīgo mainīgumu, ko novēroja starp kaķu pētījumu un lielāko bioekvivalences pētījumu suņiem, mazāks paraugkopas lielums kaķu pētījumā padarīja to jutīgāku pret viena kaķa ietekmi, kam konstatētas patoloģiskas farmakokinētiskās īpašības. Nespēju pierādīt bioekvivalenci varētu būt ietekmējis pētījuma plānojums (nepietiekams apjoms (power)), nevis patiesa bioekvivalences neesamība starp ģenēriskiem un atsauces līdzekļiem.

Vadlīnijās par bioekvivalences pētījumu veikšanu norādīts, ka bioekvivalence (pamatojoties uz *in vivo* datiem), vienmēr jānosaka, pamatojoties uz pārliedzinošiem pētījumiem katrai nozīmīgai dzīvnieku sugai, kurai pieteikta indikācija. Tomēr bioekvivalences pētījums suņiem vēlreiz apliecina, ka preparāta zāļu forma nevarētu būt veicinošs faktors, kas ietekmē biopieejamību kaķiem, ņemot vērā, ka 50 mg un 250 mg tabletes ir tieši proporcionālas un suņiem bioekvivalence ir apmierinoši pierādīta abām aktīvām vielām. Pierādīts, ka suņiem biežāk izmantotās palīgvielas, kas ir ģenēriskās zāļu formas sastāvā, neietekmēja amoksicilīna uzsūkšanās ātrumu vai apjomu.

Pieteikuma iesniedzēja iesniegtie šķīdības pētījumi pierādīja līdzīgas šķīdības īpašības, salīdzinot dažādus ģenērisko un atsauces preparātu stiprumus, kas vēlreiz apliecina tablešu farmaceitisko kvalitāti.

Ņemot vērā iepriekš minēto, kā arī pašreizējos centienus mazināt dzīvnieku skaitu, kas piedalās pētījumos, uzskatīja, ka nav nepieciešams un nav attaisnojams lūgt pieteikuma iesniedzējam veikt vēl vienu lielāku pētījumu kaķiem.

Pamatojums ieteikumam izsniegt reģistrācijas apliecības

Ņemot vērā visus rakstveidā iesniegtos datus, *CVMP* secina, ka nav stingra zinātniska pamata secināt, ka kaķu mērķa sugām būtu nopietns risks, pamatojoties uz zemāku ticamības robežu amoksicilīna AUC, kas tikai nedaudz bija zem iepriekš noteiktās zemākās robežas. Ņemot vērā:

- ka aktīvās vielas un palīgvielas ir labi zināmas;
- ģenēriskā un atsauces preparāta zāļu formu līdzību;
- suņiem ar dažādiem tablešu stiprumiem apstiprināto bioekvivalences pierādījumu robežās no 0,8 līdz 1,25;
- līdzīgās un ļoti straujās ģenērisko un atsauces preparātu šķīdības īpašības pie trīs dažādām pH vērtībām;

tiek uzskatīts par pierādītu, ka šī līdzekļa ieguvumi, lietojot kaķiem, attaisno iespējamo risku.

Tādēļ *CVMP* iesaka izsniegt *Clavudale* 50 mg tabletēs kaķiem un suņiem un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu), kuru zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcijas ir iekļauti III pielikumā, reģistrācijas apliecības.

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Spēkā esošs zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgajās versijās, kas ir izstrādātas Koordinācijas grupas procedūras gaitā.