Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, diersoort, toedieningsweg, aanvrager/houder van de handelsvergunning in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Farmaceutische vorm	Sterktes	Diersoort	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Oostenrijk	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
België	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Tsjechië	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Denemarken	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Farmaceutische vorm	Sterktes	Diersoort	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Finland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Frankrijk	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Duitsland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Griekenland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Farmaceutische vorm	Sterktes	Diersoort	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Hongarije	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
IJsland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Ierland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Luxemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Oral Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Farmaceutische vorm	Sterktes	Diersoort	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Nederland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Noorwegen	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Polen	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Farmaceutische vorm	Sterktes	Diersoort	Frequentie en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
Slowakije	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Spanje	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Zweden	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 40 mg/ 10 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht
Verenigd Koninkrijk	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Verenigd Koninkrijk	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablet	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katten en honden	Orale toediening, tweemaal daags gedurende 5-7 dagen	Standaarddosering van 10 mg amoxicilline/2,5 mg clavulaanzuur/kg lichaamsgewicht

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies voor het verlenen van de handelsvergunning

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs en verwante namen *(zie bijlage I),* hierna Clavudale 50 mg genoemd

1. Inleiding

Clavudale 50 mg tabletten bevatten amoxicilline en clavulaanzuur in een verhouding van 4:1, wat inhoudt dat de 50 mg-tablet 40 mg amoxicilline/10 mg clavulaanzuur bevat. De voorgestelde indicaties bestaan uit een reeks van ziekten, te weten diepe en oppervlakkige pyodermie, infecties van zachte weefsels, dentale infecties, urineweginfecties, respiratoir lijden en enteritis bij honden en katten. De voorgestelde standaarddosering is 12,5 mg/kg tweemaal daags gedurende 5-7 dagen. Voor een klein aantal hardnekkige) gevallen wordt een dosering van 25 mg/kg tweemaal daags gedurende maximaal 28 dagen voorgesteld.

Clavudale 50 mg werd in het Verenigd Koninkrijk op 8 januari 2010 goedgekeurd krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG. Volgens de aanvrager is Clavudale 50 mg bio-equivalent aan het referentiegeneesmiddel Synulox smakelijke tabletten 50 mg, die door Pfizer Ltd in de handel worden gebracht en sinds 20 augustus 1990 in het Verenigd Koninkrijk zijn toegelaten.

De aanvraag werd ingediend bij de betrokken lidstaten (België, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Slowakije, Spanje, Tsjechië, IJsland en Zweden) overeenkomstig de procedure voor wederzijdse erkenning. Tijdens de procedure bestond er verschil van mening tussen de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten over de aantoning van bio-equivalentie bij de doelspecies katten. Twee betrokken lidstaten (Nederland en Zweden) waren van mening dat de goedkeuring van Clavudale 50 mg bij katten een potentieel ernstig risico voor de gezondheid van de dieren zou kunnen vormen, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel niet in voldoende mate was aangetoond. Dientengevolge werd de zaak verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP).

Het CVMP werd gevraagd om een advies uit te brengen met betrekking tot de zorgen die door de betrokken lidstaten waren geuit en om een uitspraak te doen over de baten-risicoverhouding van Clavudale 50 mg.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

Deze verwijzing krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG vond plaats op grond van het feit dat de aanvrager niet in voldoende mate had aangetoond dat het generieke geneesmiddel Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs en het referentiegeneesmiddel Synulox smakelijke tabletten 50 mg bio-equivalent zijn bij de doelspecies katten.

De aanvrager had in vivo een uit twee perioden bestaand, gekruist bio-equivalentieonderzoek bij katten verricht. Daarnaast was in vitro een vergelijkend dissolutieonderzoek uitgevoerd tussen het generieke en het referentiegeneesmiddel. In het bio-equivalentieonderzoek dat in vivo bij katten werd verricht, viel het 90%-betrouwbaarheidsinterval voor de verhouding van de geometrische gemiddelden van de belangrijkste farmacokinetische parameters voor het aantonen van bio-equivalentie binnen de vooraf gedefinieerde acceptatiegrenswaarden van 0,8 tot 1,25 voor clavulaanzuur. Wat amoxicilline betreft lag de onderste grens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval voor de verhouding van de geometrische gemiddelden voor de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) echter net onder de acceptatielimiet. Indien gegevens van één

specifieke kat, die door de aanvrager als een uitbijter werd beschouwd, van de analyse werden uitgesloten, viel het 90%-betrouwbaarheidsinterval binnen de acceptatiegrenzen. Het CVMP was echter van mening dat het niet terecht is om resultaten van een bio-equivalentieanalyse uit te sluiten, indien hier in het onderzoeksprotocol niet in is voorzien. De reden van het afwijkende farmacokinetische profiel van deze kat is niet bekend.

Aangezien dezelfde variabiliteit werd gezien tussen het kattenonderzoek en het grotere bio-equivalentieonderzoek bij honden, was men van mening dat de geringere omvang het kattenonderzoek mogelijk gevoeliger heeft gemaakt voor de effecten van één kat met een afwijkend farmacokinetisch profiel. Het zou heel goed kunnen dat de studieopzet (gebrek aan onderscheidingsvermogen) invloed heeft gehad op het feit dat geen bio-equivalentie kon worden aangetoond en dat er geen echte non-bio-equivalentie tussen het generieke en het referentiegeneesmiddel bestaat.

Volgens de richtlijn inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken dient bio-equivalentie (gebaseerd op in-vivogegevens) te allen tijde te worden vastgesteld op basis van overtuigende onderzoeken bij elke belangrijke diersoort waarvoor een indicatie wordt geclaimd. Desalniettemin geeft het bio-equivalentieonderzoek bij honden het vertrouwen dat de formulering van het geneesmiddel waarschijnlijk geen factor is die invloed heeft op de biologische beschikbaarheid bij katten, gezien het feit dat de tabletten van 50 mg and 250 mg rechtstreeks evenredig zijn en dat bio-equivalentie voor beide werkzame stoffen toereikend bij honden is aangetoond. Er was gebleken dat de veelgebruikte hulpstoffen in de generieke formulering bij honden geen invloed hebben op de snelheid of mate van absorptie van amoxicilline.

De dissolutieonderzoeken die door de aanvrager werden gepresenteerd, lieten bij vergelijking van verschillende sterktes van het generieke en referentiegeneesmiddel eenzelfde dissolutieprofiel zien, wat extra vertrouwen gaf in de farmaceutische kwaliteit van de tabletten.

Gezien het bovenstaande, alsmede de huidige pogingen om het aantal dieren dat aan onderzoeken deelneemt te verminderen, werd het niet nodig en niet verantwoord geacht om de aanvrager te verzoeken een ander, groter onderzoek bij katten uit te voeren.

Redenen voor de aanbeveling om vergunningen voor het in de handel brengen te verlenen

Na overweging van alle gegevens die schriftelijk waren ingediend, was het CVMP van mening dat er geen geldige wetenschappelijke basis is om te concluderen dat er een ernstig risico bestaat voor de doelspecies katten op grond van de onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval voor de AUC van amoxicilline, die slechts een heel klein beetje onder de vooraf gespecificeerde onderste grens lag. Gezien

- de bekende werkzame stoffen en hulpstoffen,
- de overeenkomst tussen de formulering van het generieke en het referentiegeneesmiddel,
- de aanvaarde aantoning van bio-equivalentie binnen de acceptatiegrenzen van 0,8-1,25 bij honden met een andere tabletsterkte,
- het overeenkomstige en zeer snelle dissolutieprofiel van het generieke en het referentiegeneesmiddel bij drie pH’s,

is het CVMP van mening dat het bewijsmateriaal voldoende ondersteunt dat de voordelen van dit geneesmiddel opwegen tegen de potentiële risico’s, indien het bij katten wordt gebruikt.

Het CVMP beveelt dan ook aan om de vergunningen te verlenen voor het in de handel brengen van Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs en verwante namen (zie bijlage I), waarvoor de Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter in bijlage III zijn te vinden.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de definitieve versies die tijdens de procedure van de coördinatiegroep zijn opgesteld.