

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Austria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Belgia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Czechy	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Dania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Finlandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Francja	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Niemcy	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Grecja	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Węgry	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Islandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Irlandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Luksemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Holandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Norwegia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Polska	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Portugalia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Słowacja	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Hiszpania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Szwecja	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.
Wielka Brytania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tabletka	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Koty i psy	Podanie doustne, dwa razy na dobę przez 5–7 dni	Standardowa dawka 10 mg amoksycyliny/2,5 mg kwasu klawulanowego/kg masy ciała.

Aneks II

Wnioski naukowe dotyczące przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Clavudale 50 mg tabletki dla kotów i psów i nazwy produktów związanych (*patrz aneks I*), dalej zwanego Clavudale 50 mg.

1. Wstęp

Preparat Clavudale 50 mg w tabletkach zawiera amoksycylinę i kwas klawulanowy w stosunku 4:1, a więc tabletki 50 mg zawiera 40 mg amoksycyliny i 10 mg kwasu klawulanowego. Proponowanymi wskazaniami do stosowania są różne schorzenia, w tym: głęboka i powierzchowna piodermia, zakażenia tkanek miękkich, zakażenia okołozębowe, zakażenia układu moczowego, choroba układu oddechowego i zapalenie jelit u psów i kotów. Proponowana standardowa dawka to 12,5 mg/kg masy ciała/dwa razy na dobę przez 5–7 dni. W mniejszości przypadków (przypadki oporne na leczenie) proponuje się dawkę 25 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę przez okres do 28 dni.

Preparat Clavudale 50 mg został dopuszczony do obrotu w Wielkiej Brytanii w dniu 8 stycznia 2010 r. na mocy art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE. Zakłada się, że produkt jest biorównoważny w stosunku do produktu referencyjnego Synulox Palatable Tablets 50 mg wprowadzonego do obrotu przez firmę Pfizer Ltd i zatwierzonego w Wielkiej Brytanii od dnia 20 sierpnia 1990 r.

Złożono wnioski o dopuszczenie do obrotu w drodze procedury wzajemnego uznania w zainteresowanych państwach członkowskich (Austrii, Belgii, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Islandii, Irlandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Polsce, Portugalii, na Słowacji, w Szwecji i na Węgrzech). W czasie tej procedury doszło do różnicy zdań pomiędzy referencyjnym państwem członkowskim i zainteresowanymi państwami członkowskimi w odniesieniu do wykazania równoważności biologicznej u gatunku docelowego, tj. kotów. Dwa zainteresowane państwa członkowskie (Holandia i Szwecja) uznały, że dopuszczenie do obrotu preparatu Clavudale 50 mg u kotów może stwarzać potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt, ponieważ nie wykazano w odpowiedni sposób bezpieczeństwa i skuteczności produktu. W związku z tym sprawa została skierowana do CVMP.

Wystąpiono do CVMP o wydanie opinii dotyczącej zastrzeżeń wniesionych przez zainteresowane państwa członkowskie i ustalenie stosunku korzyści do ryzyka preparatu Clavudale 50 mg.

2. Ocena przedłożonych danych

Podstawą procedury arbitrażowej na podstawie art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE był zarzut, że wnioskodawca nie wykazał w zadowalający sposób równoważności biologicznej pomiędzy produktem generycznym Clavudale 50 mg tabletki dla kotów i psów a produktem referencyjnym Synulox Palatable Tablets 50 mg u gatunku docelowego, tj. kotów.

Wnioskodawca przeprowadził badanie *in vivo*, dwufazowe, w układzie naprzemiennym dotyczące równoważności biologicznej u kotów. Ponadto przeprowadzono badanie porównawcze rozpuszczalności *in vitro* pomiędzy produktem generycznym i referencyjnym. W badaniu równoważności biologicznej *In vivo* przeprowadzonym u kotów 90% przedział ufności dla stosunku średnich geometrycznych podstawowych parametrów farmakokinetycznych wykorzystywanych podczas wykazywania równoważności biologicznej w przypadku kwasu klawulanowego znalazł się w obrębie wcześniej określonego zakresu akceptacji 0,8-1,25. Jednakże w przypadku amoksycyliny dolna granica 90% przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) i powierzchnia pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) znalazły się nieco poniżej

ustalanej granicy zakresu akceptacji. Po wykluczeniu z analizy danych dotyczących jednego kota, uznanego przez wnioskodawcę za wyjątek, 90% przedział ufności znalazł się w zakresie akceptacji. CVMP uznał jednak, że wykluczenie wyników z analizy równoważności biologicznej było niewłaściwe, jeśli takie zastrzeżenie nie zostało zamieszczone w protokole badania. Przyczyna anomalii profilu farmakokinetycznego u tego kota jest nieznana.

Uznano, że z uwagi na podobną zmienność obserwowaną w badaniu na kotach i w większym badaniu dotyczącym równoważności biologicznej u psów jest możliwe, że mniejszy rozmiar badania na kotach był przyczyną większej jego podatności na wpływ jednego kota z odmiennym profilem farmakokinetycznym. Na niepowodzenie w wykazaniu równoważności biologicznej może mieć również wpływ projekt badania (brak mocy), a nie rzeczywisty brak równoważności biologicznej produktów generycznego i referencyjnego.

Wytyczne dotyczące przeprowadzania badań dotyczących równoważności biologicznej wskazują, że równoważność biologiczna (na podstawie danych *in vivo*) powinna być ustalona w oparciu o wyniki badań rozstrzygających u każdego głównego gatunku zwierząt, dla którego proponowane jest wskazanie. Niemniej jednak badanie dotyczące równoważności biologicznej u psów potwierdza, że postać preparatu prawdopodobnie nie będzie mieć wpływu na dostępność biologiczną u kotów, biorąc pod uwagę to, że tabletki 50 mg i 250 mg są wprost proporcjonalne, oraz to, że u psów równoważność biologiczna została w zadowalający sposób wykazana dla obu substancji czynnych. Wykazano, że u psów powszechnie stosowane w preparacie generycznym substancje pomocnicze nie mają wpływu na stopień lub zakres wchłaniania amoksycyliny.

W badaniach rozpuszczalności przedstawionych przez wnioskodawcę wykazano podobne profile rozpuszczalności podczas porównywania różnych mocy produktów generycznego i referencyjnego, co stanowi dalsze potwierdzenie jakości farmaceutycznej tabletek.

W związku z powyższym oraz z uwagi na obecne dążenie do ograniczania liczby zwierząt biorących udział w badaniach naukowych uznano, że wymaganie, aby wnioskodawca przeprowadził kolejne większe badanie u kotów nie jest konieczne ani uzasadnione

Podstawy do zalecenia przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po rozpatrzeniu wszystkich przedłożonych na piśmie danych CVMP uznaje, że brak konkretnej podstawy naukowej, aby wnioskować o poważnym zagrożeniu u gatunku docelowego, tj. kotów, na podstawie dolnej granicy przedziału ufności dla AUC amoksycyliny, która jest tylko nieznacznie niższa od wcześniej określonej dolnej granicy zakresu akceptacji. Biorąc pod uwagę:

- dobrze poznane substancje czynne i substancje pomocnicze;
- podobieństwo postaci produktu generycznego i referencyjnego;
- uznane wykazanie równoważności biologicznej w przedziale ufności 0,8-1,25 u psów dla tabletek o różnej mocy;
- podobne i bardzo szybkie profile rozpuszczalności produktów generycznego i referencyjnego w trzech pH;

uznano, że istnieją dowody potwierdzające, że korzyści wynikające ze stosowania tego produktu u kotów przewyższają potencjalne ryzyko.

Zatem CVMP zaleca przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatu Clavudale 50 mg tabletki dla kotów i psów i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) dla którego charakterystyka

produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna zostały zamieszczone w Aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna

Obowiązująca charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna są ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas procedury grupy koordynacyjnej.