

Bilaga I:

Förteckning över det veterinärmedicinska läkemedlets namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsätt, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Österrike	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Belgien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Tjeckien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Danmark	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Finland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Frankrike	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Tyskland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Grekland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Ungern	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Island	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Irland	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Luxemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Nederländerna	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gånger dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Norge	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gånger dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Polen	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gånger dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gånger dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsfrekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Slovakien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Spanien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Sverige	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt
Storbritannien	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Tablett	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Katt och hund	Oral administrering, två gångar dagligen i 5–7 dagar	Standarddos om 10 mg amoxicillin/2,5 mg klavulansyra/kg kroppsvikt

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser för beviljande av godkännande för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Clavudale 50 mg tablett för katt och hund och associerade namn (*se bilaga I*), nedan kallat Clavudale 50 mg

1. Introduktion

Clavudale 50 mg tabletter innehåller amoxicillin och klavulansyra i förhållandet 4:1, vilket innebär att en 50 mg tablett innehåller 40 mg amoxicillin och 10 mg klavulansyra. De föreslagna indikationerna är ett antal sjukdomar, bland annat djup och ytlig pyoderma, mjukdelsinfektioner, tandinfektioner, urinvägsinfektioner, luftvägsinfektioner och enterit hos hund och katt. Den föreslagna standarddosen är 12,5 mg/kg två gånger dagligen i 5–7 dagar. I ett mindre antal fall (refraktära fall) föreslås en dosering om 25 mg/kg två gånger dagligen i upp till 28 dagar.

Clavudale 50 mg godkändes i Storbritannien den 8 januari 2010 enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG. Den sökande hävdar att läkemedlet är bioekvivalent med referensläkemedlet, Synulox Palatable Tablets 50 mg, som säljs av Pfizer Ltd och är godkänt i Storbritannien sedan den 20 augusti 1990.

Ansökan lämnades in till de berörda medlemsstaterna (Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Island, Luxemburg, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Slovakien, Spanien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike) enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Under förfarandet fanns det meningsskiljaktigheter mellan referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna huruvida bioekvivalens hade kunnat påvisas hos djurslaget katt. Två av de berörda medlemsstaterna (Nederländerna och Sverige) ansåg att godkännandet av Clavudale 50 mg för katt kunde utgöra en potentiellt allvarlig djurhälsorisk eftersom säkerheten och effekten hos läkemedlet inte i tillfredsställande grad kunnat påvisas. Följaktligen hänsköts ärendet till CVMP.

CVMP ombads att avge ett yttrande om de farhågor som de berörda medlemsstaterna uttryckt samt dra slutsatser om nytta/riskförhållandet för Clavudale 50 mg.

2. Utvärdering av inlämnade data

Denna hänskjutning enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG gjordes på grundval av att den sökande inte i tillfredsställande grad hade påvisat bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet, Clavudale 50 mg tablett för katt och hund, och referensläkemedlet, Synolux Palatable Tablets 50 mg, hos djurslaget katt.

Den sökande hade genomfört en *in vivo* bioekvivalensstudie på katter utformad som en överkorsningsstudie uppdelad på två perioder. Dessutom hade en jämförande *in vitro* upplösningsstudie mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet genomförts. I *in vivo* bioekvivalensstudien på katter låg det 90-procentiga konfidensintervallet för förhållandet för de pivotala farmakokinetiska parametrarnas geometriska medelvärden, som ska påvisa bioekvivalens, inom de fördefinierade accepterade gränsvärdena på 0,8 till 1,25 för klavulansyra. För amoxicillin låg emellertid det lägre gränsvärdet för det 90-procentiga konfidensintervallet precis under det accepterade gränsvärdet för förhållandet för de geometriska medelvärdena för högsta plasmakoncentration (C_{max}) och ytan under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC). När data för en särskild katt (ansedd som utliggare av den sökande) uteslöts från analysen, låg det 90-procentiga konfidensintervallet inom de accepterade gränsvärdena. CVMP ansåg emellertid att det var olämpligt

att utesluta resultat från en analys av bioekvivalens om detta inte hade angetts i studieprotokollet. Skälet till att denna katt hade en avvikande farmakokinetisk profil är inte känt.

Med hänsyn till att samma variabilitet observerades i kattstudien och den större hundstudien om bioekvivalens, ansåg CVMP att studien på katter på grund av sin mindre storlek kunde vara känsligare för påverkan från en katt med en avvikande farmakokinetisk profil. Att bioekvivalens inte kunde påvisas kunde mycket väl ha sin orsak i studiens utformning (bristande statistisk styrka) snarare än en verklig icke-bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet.

I riktlinjerna för hur bioekvivalensstudier ska genomföras framgår att bioekvivalens (baserat på *in vivo*-data) alltid bör fastställas på grundval av tillförlitliga studier för varje större djurslag som en indikation anges för. Inte desto mindre garanterar bioekvivalensstudien på hundar att läkemedlets sammansättning sannolikt inte är en bidragande faktor som påverkar biotillgängligheten hos katter förutsatt att 50 mg tabletter och 250 mg tabletter är direkt proportionella och att bioekvivalens på ett tillfredsställande sätt kunde påvisas hos hundar för de båda aktiva substanserna. För hundar påvisades att de vanligaste hjälpämnen i det generiska läkemedlets sammansättning inte påverkade absorptions hastigheten eller -graden av amoxicillin.

De upplösningstudier som tillhandahölls av den sökande visade likartade upplösningssprofiler vid jämförelse av olika styrkor av det generiska läkemedlet och referensläkemedlet, vilket ger ytterligare garanti för tableternas farmaceutiska kvalitet.

Med hänsyn till ovanstående, liksom pågående ansträngningar att minska antalet djur som deltar i studier, ansågs det onödigt och oförsvarligt att anmoda den sökande att genomföra ytterligare en större studie på katter.

Skäl till att rekommendera beviljande av godkännanden för försäljning

Efter att ha tagit del av alla inlämnade skriftliga data fann CVMP att man inte på någon strikt vetenskaplig grund kan dra slutsatsen att det föreligger allvarlig risk för djurslaget katt på grundval av ett lägre gränsvärde för konfidensintervallet för ytan under kurvan för amoxicillin, vilket låg strax under det fördefinierade gränsvärdet.

Med hänsyn till följande anses evidensen ge stöd för att nyttan av detta läkemedel vid användning hos katt är större än de potentiella riskerna:

- De välkända aktiva substanserna och hjälpämnen.
- De likartade sammansättningarna för det generiska läkemedlet och referensläkemedlet.
- Att bioekvivalens inom de accepterade gränsvärdena 0,8-1,25 kunnat påvisas för hund med en annan tablettstyrka.
- Profilerna för den likartade och mycket snabba upplösningen av det generiska läkemedlet och referensläkemedlet vid tre pH-värden.

CVMP rekommenderar därför att godkännandena för försäljning beviljas för Clavudale 50 mg tabletter för katt och hund och associerade namn (se bilaga I) för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

De slutliga versionerna av produktresumé, märkning och bipacksedel som utarbetades i samordningsgruppen är de som gäller.