

## **Anexo I**

**Relación de los nombres, formas farmacéuticas y dosis de los medicamentos veterinarios, y de las especies de destino, vías de administración y solicitantes o titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros**

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Denominación	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Austria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso corporal
Bélgica	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
República Checa	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Dinamarca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Denominación	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Finlandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Francia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Alemania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Grecia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Denominación	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Hungría	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Islandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Irlanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Luxemburgo	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Denominación	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Países Bajos	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Noruega	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Polonia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Denominación	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
República Eslovaca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
España	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Suecia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo
Reino Unido	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos y perros	Vía oral, dos veces al día durante 5-7 días	Dosis convencional de 10 mg de amoxicilina/2,5 mg de ácido clavulánico por kg de peso en vivo

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas sobre la concesión de la autorización de comercialización**

# Resumen general de la evaluación científica de Clavudale 50 mg comprimidos para gatos y perros y denominaciones asociadas (*ver Anexo I*), en adelante Clavudale 50 mg

## 1. Introducción

Clavudale 50 mg comprimidos contiene amoxicilina y ácido clavulánico en una proporción de 4:1, de modo que cada comprimido de 50 mg contiene 40 mg de amoxicilina y 10 mg de ácido clavulánico. Las indicaciones propuestas abarcan diversas enfermedades, como piodermia profunda y superficial, infecciones de tejidos blandos, infecciones dentales, infecciones urinarias, enfermedades respiratorias y enteritis en perros y gatos. La dosis convencional propuesta es de 12,5 mg/kg dos veces al día durante 5-7 días. En una minoría de casos (casos resistentes), se propone una dosis de 25 mg/kg dos veces al día durante 28 días.

Clavudale 50 mg fue autorizado en el Reino Unido el 8 de enero de 2010 de conformidad con el apartado 1 del artículo 13 de la Directiva 2001/82/CE. Se afirma que este medicamento es bioequivalente al producto de referencia, Synulox Palatable 50 mg comprimidos, comercializado por Pfizer Ltd y autorizado en el Reino Unido desde el 20 de agosto de 1990.

La solicitud se presentó en los Estados miembros afectados (Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, República Eslovaca, España y Suecia) con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo. Durante el procedimiento, hubo discrepancias entre el Estado miembro de referencia y los Estados miembros afectados en cuanto a la demostración de la bioequivalencia en una de las especies de destino, el gato. Dos de los Estados miembros afectados (los Países Bajos y Suecia) consideraban que la autorización de Clavudale 50 mg en gatos podía representar un riesgo grave potencial para la salud de los animales, al no haber quedado suficientemente demostradas la seguridad y la eficacia del producto. En consecuencia, el asunto fue remitido al CVMP.

Se pidió al CVMP que emitiera un dictamen sobre las dudas planteadas por los Estados miembros afectados y también sobre la relación entre beneficio y riesgo de Clavudale 50 mg.

## 2. Evaluación de los datos presentados

El procedimiento de arbitraje conforme al apartado 4 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE se basó en que el solicitante no había demostrado satisfactoriamente la bioequivalencia entre el producto genérico, Clavudale 50 mg comprimidos para gatos y perros, y el producto de referencia, Synulox Palatable 50 mg comprimidos, en una de las especies de destino, el gato.

El solicitante había realizado un estudio de bioequivalencia *in vivo*, con grupos cruzados y de dos períodos en gatos. Además, se llevó a cabo un estudio de disolución *in vitro* comparativo entre el producto genérico y el de referencia. En el estudio de bioequivalencia *in vivo* realizado en gatos, el intervalo de confianza del 90 % para el cociente de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos fundamentales para demostrar la bioequivalencia se encontraba dentro de los límites de aceptación predefinidos para el ácido clavulánico, de 0,8 a 1,25. Sin embargo, en el caso de la amoxicilina, el límite inferior del intervalo de confianza del 90 % para el cociente de las medias geométricas de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC) estaba justo por debajo del límite de aceptación. Cuando se excluyeron del análisis los datos de un gato concreto, considerados atípicos por el solicitante, el intervalo de confianza



del 90 % quedó dentro de los límites de aceptación. No obstante, el CVMP opinó que no era adecuado excluir resultados de un análisis de bioequivalencia si no se había previsto así en el protocolo del estudio. No se conoce el motivo de la anomalía del perfil farmacocinético en este gato.

Se consideró que, dada la variabilidad similar que se observó entre el estudio en gatos y el estudio de bioequivalencia en perros, más amplio, el menor tamaño del estudio en gatos podría haberlo hecho más vulnerable a los efectos de un gato con un perfil farmacocinético anómalo. La imposibilidad de demostrar la bioequivalencia pudo estar influida perfectamente por el diseño del estudio (falta de potencia estadística), en lugar de por la ausencia de bioequivalencia real de los productos genérico y de referencia.

La directriz sobre la realización de estudios de bioequivalencia indica que la bioequivalencia (basada en datos *in vivo*) siempre debe establecerse basándose en estudios concluyentes en cada una de las principales especies animales para las que se solicita una indicación. No obstante, el estudio de bioequivalencia en perros confirma que es improbable que la formulación del producto constituya un factor que pueda contribuir a la biodisponibilidad en el gato, teniendo en cuenta que los comprimidos de 50 mg y 250 mg son directamente proporcionales y que la bioequivalencia de ambos principios activos quedó demostrada satisfactoriamente en el perro. Se ha comprobado que, en perros, los excipientes de uso habitual presentes en la formulación genérica no afectaron a la velocidad ni a la magnitud de la absorción de la amoxicilina.

Los estudios de disolución presentados por el solicitante demostraron perfiles de disolución similares cuando se compararon dosis diferentes de los productos genérico y de referencia, lo que proporciona garantías adicionales sobre la calidad farmacéutica de los comprimidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, así como los esfuerzos actuales para reducir el número de animales incluidos en los estudios, se consideró innecesario e injustificado pedir al solicitante que realizase otro estudio de mayor tamaño en gatos.

## **Motivos para la recomendación de la concesión de las autorizaciones de comercialización**

Tras examinar todos los datos presentados por escrito, el CVMP concluyó que no existe una base científica rigurosa para alegar un riesgo grave en los gatos, una de las especies de destino, debido a un límite de confianza inferior para el AUC de la amoxicilina que estaba solo ligeramente por debajo del límite inferior preespecificado. Teniendo en cuenta:

- el uso de principios activos y excipientes muy conocidos;
- la semejanza de las formulaciones del producto genérico y el de referencia;
- la demostración aceptada de bioequivalencia dentro de los límites de aceptación de 0,8-1,21 con una dosis diferente de los comprimidos en perros;
- el perfil de disolución similar y muy rápido de los productos genérico y de referencia a tres pH distintos;

Se considera que las pruebas existentes respaldan que los beneficios de este producto son mayores que los riesgos potenciales cuando se utiliza en gatos.

Por consiguiente, el CVMP recomienda que se concedan las autorizaciones de comercialización para Clavudale 50 mg comprimidos para gatos y perros y denominaciones asociadas (ver Anexo I), cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III.

## **Anexo III**

### **Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**

El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.