

Annexe I

Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres

État membre de l'UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Forme pharmaceutique	Dosages	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Autriche	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Belgique	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
République tchèque	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Danemark	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel

État membre de l'UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Forme pharmaceutique	Dosages	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Finlande	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
France	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Allemagne	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Grèce	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel

État membre de l'UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Forme pharmaceutique	Dosages	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Hongrie	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Islande	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Irlande	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Luxembourg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel

État membre de l'UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Forme pharmaceutique	Dosages	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Pays-Bas	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Norvège	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Pologne	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel

État membre de l'UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	Forme pharmaceutique	Dosages	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
République slovaque	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Espagne	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Suède	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel
Royaume-Uni	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimé	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Chats et chiens	Administration orale, deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours	Posologie standard de 10 mg d'amoxicilline/2,5 mg d'acide clavulanique /kg de poids corporel

Annexe II

Conclusions scientifiques pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de *Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs* et noms associés (*voir Annexe I*), ci-après dénommé *Clavudale 50 mg*

1. Introduction

Les comprimés de *Clavudale 50 mg* contiennent de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans un rapport 4:1; le comprimé de 50 mg contient donc 40 mg d'amoxicilline/10 mg d'acide clavulanique. Les indications proposées sont une série de maladies parmi lesquelles la pyodermite profonde et superficielle, les infections des tissus mous, les infections dentaires, les infections des voies urinaires, les maladies respiratoires et l'entérite chez les chiens et les chats. La posologie standard proposée est de 12,5 mg/kg deux fois par jour pendant 5 à 7 jours. Dans une minorité de cas (cas réfractaires), il est proposé une posologie de 25 mg/kg deux fois par jour pendant une durée pouvant aller jusqu'à 28 jours.

Clavudale 50 mg a été autorisé au Royaume-Uni le 08/01/2010 au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE. Le demandeur prétend que le médicament est bioéquivalent au produit de référence, *Synulox Palatable Tablets 50 mg*, commercialisé par Pfizer Ltd et autorisé au Royaume-Uni depuis le 20/08/1990.

La demande a été soumise aux États membres concernés (Autriche, Belgique, République tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, République slovaque, Espagne et Suède), dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. Au cours de la procédure, il y a eu désaccord entre l'État membre de référence et les États membres concernés en ce qui concerne la démonstration de la bioéquivalence chez l'espèce cible «chat». Deux États membres concernés (les Pays-Bas et la Suède) ont considéré que l'autorisation de *Clavudale 50 mg* chez les chats peut présenter un risque potentiel grave pour la santé animale, dans la mesure où la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été suffisamment démontrées. La question a donc été transmise au CVMP.

Le CVMP a été invité à donner son avis concernant les inquiétudes soulevées par les États membres concernés et à formuler une conclusion quant au rapport bénéfice/risque pour *Clavudale 50 mg*.

2. Évaluation des données présentées

La présente saisine a été formée au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, au motif que le demandeur n'avait pas démontré de façon satisfaisante la bioéquivalence entre le médicament générique, *Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs*, et le médicament de référence, *Synulox Palatable Tablets 50 mg*, chez l'espèce cible «chat».

Le demandeur a mené une étude *in vivo* de bioéquivalence croisée à deux périodes chez des chats. De plus, il a été réalisé une étude de dissolution *in vitro* de comparaison entre le médicament générique et le médicament de référence. Dans l'étude *in vivo* de bioéquivalence menée chez des chats, l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques des paramètres pharmaceutiques pivots pour la démonstration de la bioéquivalence se situait dans les limites d'acceptation prédéfinies de 0,8 à 1,25 pour l'acide clavulanique. Cependant, en ce qui concerne l'amoxicilline, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe concentration plasmatique /temps (ASC) se situait juste en dessous de la limite d'acceptation. Lorsque les données d'un chat en particulier,

considérées par le demandeur comme étant des valeurs aberrantes, étaient exclues de l'analyse, l'intervalle de confiance à 90 % se situait dans les limites d'acceptation. Le CVMP a cependant considéré qu'il était inapproprié d'exclure des résultats d'une analyse de la bioéquivalence, si cela n'a pas fait l'objet d'une réserve dans le protocole de l'étude. La raison du profil pharmacocinétique anormal chez ce chat est inconnue.

Il a été considéré qu'au vu de la variabilité similaire observée entre l'étude menée chez les chats et l'étude de bioéquivalence plus vaste réalisée chez les chiens, la taille plus restreinte de l'étude chez les chats a pu la rendre plus sensible aux effets d'un seul chat présentant un profil pharmacocinétique anormal. Le fait que la bioéquivalence n'a pas pu être démontrée peut très bien être dû à la conception de l'étude (manque de puissance) et non à une absence réelle de bioéquivalence entre le médicament générique et le médicament de référence.

La ligne directrice relative à la réalisation des études de bioéquivalence indique que la bioéquivalence (fondée sur des données *in vivo*) doit toujours être établie sur la base d'études concluantes menées chez chacune des principales espèces animales pour lesquelles une indication est revendiquée. Néanmoins, l'étude de bioéquivalence chez les chiens donne l'assurance qu'il est peu probable que la formulation du produit soit un facteur de contribution à l'impact sur la biodisponibilité chez les chats, étant donné que les comprimés de 50 mg et de 250 mg sont directement proportionnels et que la bioéquivalence a été démontrée de façon satisfaisante chez les chiens pour les deux principes actifs. Il a été montré que, chez les chiens, les excipients couramment utilisés présents dans la formulation générique ne modifient pas la vitesse ou l'intensité de l'absorption de l'amoxicilline.

Les études de dissolution présentées par le demandeur ont démontré des profils de dissolution similaires, lors de la comparaison de différents dosages du médicament générique et du médicament de référence, ce qui apporte une assurance supplémentaire concernant la qualité pharmaceutique des comprimés.

Au vu des éléments ci-dessus, ainsi que des efforts en cours visant à réduire le nombre d'animaux inclus dans les études, il a été considéré qu'il est inutile et injustifié d'exiger du demandeur de mener une autre étude, plus vaste, chez les chats.

Motifs de la recommandation d'octroi des autorisations de mise sur le marché

Ayant examiné l'ensemble des données soumises par écrit, le CVMP estime qu'il n'existe pas de base scientifique rigoureuse permettant de tirer une conclusion de risque grave chez l'espèce cible «chat», en se fondant sur une borne inférieure de l'intervalle de confiance pour l'ASC de l'amoxicilline, qui n'était inférieure que de très peu à la limite inférieure prédéfinie. Au vu

- des principes actifs et des excipients bien connus;
- de la similitude des formulations du médicament générique et du médicament de référence;
- de la démonstration de la bioéquivalence acceptée à l'intérieur des limites d'acceptation de 0,8 et 1,25 chez les chiens pour un dosage différent des comprimés;
- des profils similaires de dissolution très rapide du médicament générique et du médicament de référence à trois pH différents,

les éléments de preuve sont considérés comme indiquant que les bénéfices de ce produit, lorsqu'il est utilisé chez les chats, sont supérieurs aux risques potentiels.

Par conséquent, le CVMP recommande l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour *Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs* et les noms associés (voir Annexe I), pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure.